



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0095274
(43) 공개일자 2024년06월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 491/107 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)
 A61P 7/06 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
 C07D 487/04 (2006.01) C07D 487/08 (2006.01)
 C07D 487/10 (2006.01) C07D 491/08 (2006.01)
 C07D 498/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 C07D 491/107 (2013.01)
 A61K 31/4375 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7017207
- (22) 출원일자(국제) 2022년10월28일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년05월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2022/128220
- (87) 국제공개번호 WO 2023/072240
 국제공개일자 2023년05월04일
- (30) 우선권주장
 PCT/CN2021/127023 2021년10월28일 중국(CN)
 PCT/CN2022/112270 2022년08월12일 중국(CN)
- (71) 출원인
 인실리코 메디신 아이피 리미티드
 중국 홍콩 콘노트 플레이스 센트럴 8 트리 익스체인지 스퀘어 26층 플로어
- (72) 발명자
 당, 샤오
 중국 201203 상하이 푸둥 뉴 디스트릭트 진커 로드 2889 창타이 플라자 타워 이 스위트 902
 친, 리에나
 중국 201203 상하이 푸둥 뉴 디스트릭트 진커 로드 2889 창타이 플라자 타워 이 스위트 902
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 **프롤릴 히드록실라제 도메인-함유 단백질 (PHD) 억제제 및 그의 용도**

(57) 요약

PHD 억제제 및 상기 억제제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 기재된다. 대상 화합물 및 조성물은 빈혈의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61P 7/06 (2018.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 487/04 (2022.08)
C07D 487/08 (2013.01)
C07D 487/10 (2013.01)
C07D 491/08 (2013.01)
C07D 498/10 (2013.01)

(72) 발명자

런, 평

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 디스트릭트 진커 로드
2889 창타이 플라자 타워 이 스위트 902

수, 지앤위

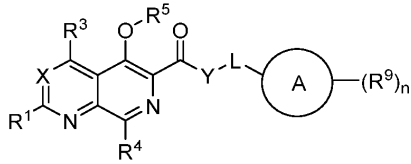
중국 201203 상하이 푸둥 뉴 디스트릭트 진커 로드
2889 창타이 플라자 타워 이 스위트 902

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체:



화학식 (I)

여기서

R¹은 1개 이상의 R^{1a}로 임의로 및 독립적으로 치환된 비시클릭 헤테로시클로알킬이고;

각각의 R^{1a}는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아틸 또는 헤테로아틸이거나;

또는 동일한 원자 상의 2개의 R^{1a}는 함께 옥소를 형성하고;

X는 N 또는 CR²이고;

R²는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;

R³은 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;

R⁴는 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;

R⁵는 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;

Y는 -O-, -S- 또는 -NR⁶-이고;

R⁶은 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;

L은 -(CR⁷R⁸)_p-이고;

각각의 R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이거나;

또는 동일한 탄소 상의 R⁷ 및 R⁸은 함께, 각각 1개 이상의 R^{7a}로 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R^{7a} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;

p는 0 내지 4이고;

고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

각각의 R^9 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{9a} 로 임의로 및 독립적으로 치환되거나; 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^9 는 함께 옥소를 형성하고;

각각의 R^{9a} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나;

또는 동일한 원자 상의 2개의 R^{9a} 는 함께 옥소를 형성하고;

n은 0 내지 4이고;

각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;

각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;

각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;

또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2C_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-NHC(=O)OC_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)NHC_1-C_6$ 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알

킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이거나; 또는 동일한 원자 상의 2개의 R은 함께 옥소를 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, X가 N인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 3

제1항에 있어서, X가 CR²인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서, R²가 수소, 플루오로 또는 C₁-C₆알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 5

제1항, 제3항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬 또는 C₁-C₆할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 수소, 할로젠, C₁-C₆알킬 또는 C₁-C₆할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵가 수소 또는 C₁-C₆알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 -O- 또는 -NR⁶-인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 $-NR^6$ -인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 수소 또는 C_1 - C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, p가 1 또는 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, p가 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬 또는 C_1 - C_6 히드록시알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 R^7 및 R^8 이 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^7 및 R^8 이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 페닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 5- 또는 6-원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 24

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 6-원 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1 또는 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, n이 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁹가 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁹가 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)OR^b, C₁-C₆알킬 또는 C₁-C₆할로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁹가 독립적으로 할로겐 또는 -CN인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 31

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R⁹가 -CN인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 1 또는 2개의 R^{1a}로 임의로 및 독립적으로 치환된 비시클릭 헤테로시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 33

제32항에 있어서, R¹이 1 또는 2개의 R^{1a}로 임의로 및 독립적으로 치환된 7-9원 비시클릭 헤테로시클로알킬이고, 여기서 비시클릭 헤테로시클로알킬이 0-1개의 고리 산소 원자 및 1-2개의 고리 질소 원자를 함유하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 34

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{1a}가 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^{1a}가 함께 옥소를 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허

용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 35

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{1a} 가 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나; 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^{1a} 가 함께 옥소를 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 36

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{1a} 가 독립적으로 할로젠, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬 또는 시클로알킬이거나; 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^{1a} 가 함께 옥소를 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 37

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{1a} 가 독립적으로 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸), C_1-C_6 할로알킬 또는 $-C(=O)OR^b$ (예를 들어, $-C(=O)O(C_1-C_6$ 알킬))인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 38

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 비치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R , R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^9 , R^{9a} , R^a , R^b , R^c 및/또는 R^d 에서의 중수소의 존재비가 독립적으로 수소 및 중수소의 총수의 적어도 1%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100%인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R , R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^9 , R^{9a} , R^a , R^b , R^c 및/또는 R^d 기 중 1개 이상이 중수소의 천연 존재비보다 더 높은 백분율로 중수소를 포함하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 기 R , R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^9 , R^{9a} , R^a , R^b , R^c 및/또는 R^d 중 1개 이상에서 1개 이상의 수소가 1개 이상의 중수소로 대체된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 42

제1항에 있어서, 표 1의 화합물로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 43

치료 유효량의 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 44

대상체에게 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체, 또는 제43항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 빈혈인 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 특허 출원은 2021년 10월 28일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/CN2021/127023 및 2022년 8월 12일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/CN2022/112270을 우선권 주장하며, 이들은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

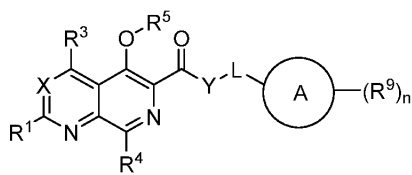
배경 기술

[0002] 저산소증-유도성 인자 (HIF)는 세포 산소 농도의 변화에 반응하여 유전자 발현을 매개한다. HIF는 산소-조절되는 서브유닛 (HIF- α) 및 구성적으로 발현되는 서브유닛 (HIF- β)을 갖는 이종이량체이다. 프롤릴 히드록실라제 도메인-함유 단백질 (PHD)로도 알려져 있는 HIF 프롤릴 히드록실라제는 인간에서 3종의 이소형 (PHD1, PHD2 및 PHD3)으로 존재한다. PHD는 저산소증-유도성 인자 ("HIF") 분해 경로를 조절하는 산소 센서로서 작용한다. 간략하게, PHD는 HIF의 서브유닛인 HIF α 의 히드록실화를 담당하며, 이는 결국 프로테아솜에 의한 HIF α 의 분해를 유발하는 경로를 개시한다. PHD1, PHD2 및 PHD3을 비롯한 PHD의 3가지 하위유형이 존재한다. PHD의 억제제는 HIF α 관련 질환, 예컨대 빈혈에 대한 유망한 요법으로서 권고된 바 있다.

[0003] PHD의 억제제는 골수에서 적혈구의 생성을 자극하는 신장 및 간 에리트로포이에틴 ("EPO") 합성 둘 다를 유도함으로써, 그리고 기능적 적혈구의 필수 성분인 철의 대사를 조절함으로써 적혈구생성을 조정한다. PHD의 억제제는 또한 철 가동화에 부정적인 영향을 미치는 간 헵시딘의 생산을 억제할 수 있다. 또한, PHD의 억제제는 여러 철 대사 유전자, 예컨대 DMT1 및 DCYTB의 발현을 상호조절할 수 있는 것으로 추측된다. HIF 프롤릴 히드록실라제가 세포 산소 감지에서 중추적 역할을 하기 때문에, PHD의 억제제는 특히 심혈관 장애, 대사 장애, 혈액 장애, 폐 장애, 신장 장애, 간 장애, 상처 치유 장애 및 암을 치료하는 데 유용할 수 있다.

발명의 내용

[0004] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에 개시된다:



화학식 (I)

[0005]

[0006] 여기서

[0007] R¹은 1개 이상의 R^{1a}로 임의로 및 독립적으로 치환된 비시클릭 헤테로시클로알킬이고;

[0008] 각각의 R^{1a}는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나;

[0009] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^{1a}는 함께 옥소를 형성하고;

- [0010] X는 N 또는 CR²이고;
- [0011] R²는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;
- [0012] R³은 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;
- [0013] R⁴는 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;
- [0014] R⁵는 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;
- [0015] Y는 -O-, -S- 또는 -NR⁶-이고;
- [0016] R⁶은 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;
- [0017] L은 -(CR⁷R⁸)_p-이고;
- [0018] 각각의 R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이거나;
- [0019] 또는 동일한 탄소 상의 R⁷ 및 R⁸은 함께, 각각 1개 이상의 R^{7a}로 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0020] 각각의 R^{7a}는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이고;
- [0021] p는 0 내지 4이고;
- [0022] 고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0023] 각각의 R⁹는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{9a}로 임의로 및 독립적으로 치환되거나;
- [0024] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R⁹는 함께 옥소를 형성하고;
- [0025] 각각의 R^{9a}는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나;
- [0026] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^{9a}는 함께 옥소를 형성하고;

- [0027] n은 0 내지 4이고;
- [0028] 각각의 R^a는 독립적으로 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬렌(시클로알킬), C₁-C₆알킬렌(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬렌(아릴) 또는 C₁-C₆알킬렌(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;
- [0029] 각각의 R^b는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬렌(시클로알킬), C₁-C₆알킬렌(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬렌(아릴) 또는 C₁-C₆알킬렌(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;
- [0030] 각각의 R^c 및 R^d는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆알킬렌(시클로알킬), C₁-C₆알킬렌(헤테로시클로알킬), C₁-C₆알킬렌(아릴) 또는 C₁-C₆알킬렌(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;
- [0031] 또는 R^c 및 R^d는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0032] 각각의 R은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OC₁-C₆알킬, -S(=O)C₁-C₆알킬, -S(=O)₂C₁-C₆알킬, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHC₁-C₆알킬, -S(=O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -NH₂, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -NHC(=O)OC₁-C₆알킬, -C(=O)C₁-C₆알킬, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₆알킬, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(=O)NHC₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이거나; 또는
- [0033] 동일한 원자 상의 2개의 R은 함께 옥소를 형성한다.
- [0034] 또한, 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 개시된다.
- [0035] 또한, 대상체에게 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체, 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 빈혈인 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0036] 또한, 대상체에게 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체, 또는 본원에 개시된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 저산소증 유도성 인자 (HIF)를 안정화시키는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, HIF는 HIF-1α이다.
- [0037] 참조로 포함됨
- [0038] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허, 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 지시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0039] 정의
- [0040] 하기 설명에서, 다양한 실시양태의 완전한 이해를 제공하기 위해 특정의 구체적 세부사항이 제시된다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명이 이들 세부사항 없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 다른 경우, 실시양태의 설명을 불필요하게 모호하게 하는 것을 피하기 위해 널리 공지된 구조는 상세히 제시되거나 기재되지 않았다. 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 하기 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다" 및 그의 변형, 예컨대 "포함한다" 및 "포함하는"은 개방적이고 포괄적인 의미로, 즉 "포함하나 이에 제한되지는 않는"

것으로 해석되어야 한다. 추가로, 본원에 제공된 표제는 단지 편의를 위한 것이며, 청구된 발명의 범주 또는 의미를 해석하지 않는다.

[0041] 본 명세서 전반에 걸쳐 "일부 실시양태" 또는 "실시양태"에 대한 언급은 실시양태와 관련하여 기재된 특정한 특색, 구조 또는 특징이 적어도 한 실시양태에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 위치에서의 어구 "한 실시양태에서" 또는 "실시양태에서"의 출현은 반드시 모두 동일한 실시양태를 지칭하는 것은 아니다. 게다가, 특정한 특색, 구조 또는 특징은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다. 또한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태는 내용이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 또한, 내용이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 용어 "또는"은 일반적으로 "및/또는"을 포함하는 그의 의미로 사용된다는 것에 주목해야 한다.

[0042] 본원에 사용된 하기 용어는 달리 나타내지 않는 한 하기 의미를 갖는다:

[0043] "옥소"는 =O를 지칭한다.

[0044] "카르복실"은 -COOH를 지칭한다.

[0045] "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0046] "알킬"은 1 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, tert-아밀 및 헥실, 및 보다 긴 알킬 기, 예컨대 헵틸, 옥틸 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 나타낸 모든 경우에, "C₁-C₆ 알킬" 또는 "C₁₋₆ 알킬"과 같은 수치 범위는 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 경우도 포함한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C₁₋₁₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C₁₋₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C₁₋₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C₁₋₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C₁₋₃ 알킬이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 할로젠, -CN, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0047] "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 기는 이중 결합(들)에 대해시스 또는 트랜스 입체형태일 수 있고, 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예는 에테닐 (-CH=CH₂), 1-프로페닐 (-CH₂CH=CH₂), 이소프로페닐 [-C(CH₃)=CH₂], 부테닐, 1,3-부타디에닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 나타낸 모든 경우에, "C₂-C₆ 알케닐" 또는 "C₂₋₆ 알케닐"과 같은 수치 범위는 알케닐 기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알케닐"의 경우를 포괄한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알케닐 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 할로젠, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0048] "알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 예는 에티닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 1,3-부타디에닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 나타낸 모든 경우에, "C₂-C₆ 알키닐" 또는 "C₂₋₆ 알키닐"과 같은 수치 범위는 알키닐 기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소

소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬닐"의 경우를 포괄한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬닐 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬닐은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬닐은 할로젠, -CN, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬닐은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0049] "알킬렌"은 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소쇄를 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬렌 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 할로젠, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0050] "알콕시"는 화학식 -OR_n (여기서, R_n는 정의된 바와 같은 알킬 라디칼임)의 라디칼을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알콕시 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 할로젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 할로젠, -CN, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0051] "아릴"은 6 내지 30개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리계로부터 유래된 라디칼을 지칭한다. 아릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있으며, 이는 융합된 (시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리와 융합된 경우, 아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 아릴은 6- 내지 10-원 아릴이다. 일부 실시양태에서, 아릴은 6-원 아릴 (페닐)이다. 아릴 라디칼은 안티릴렌, 나프틸렌, 페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아덴, 피렌 및 트리페닐렌의 탄화수소 고리계로부터 유래된 아릴 라디칼을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴은, 예를 들어 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 아릴은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0052] "시클로알킬"은 융합된 (아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합된 경우, 시클로알킬은 비-방향족 고리 원자를 통해 결합됨), 스피로 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있는 부분 또는 완전 포화, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 카르보시클릭 고리를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 완전 포화이다. 대표적인 시클로알킬은 3 내지 15개의 탄소 원자 (예를 들어, C₃-C₁₅ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₁₅ 시클로알케닐), 3 내지 10개의 탄소 원자 (예를 들어, C₃-C₁₀ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₁₀ 시클로알케닐), 3 내지 8개의 탄소 원자 (예를 들어, C₃-C₈ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₈ 시클로알케닐), 3 내지 6개의 탄소 원자 (예를 들어, C₃-C₆ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알케닐), 3 내지 5개의 탄소 원자 (예를 들어, C₃-C₅ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₅ 시클로알케닐), 또는 3 내지 4개의 탄소 원자 (예를 들어, C₃-C₄ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₄ 시클로알케닐)를 갖는 시클로알킬을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 3- 내지 10-원 완전 포화 시클로알킬 또는 3- 내지 10-원 시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 3- 내지 6-원 완전 포화 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 5- 내지 6-원 완전 포화 시클로알킬 또는 5- 내지 6-원 시클로알케닐이다. 모노시클릭 시클로알킬은, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다. 폴리시클릭 시클로알킬은, 예를 들어 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 비시클로[3.3.0]옥탄, 비시클로[4.3.0]노난, 시스-데칼린, 트랜스-데칼린, 비시클로[2.1.1]헥산, 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄, 비시클로[3.2.2]노난, 및 비시클로[3.3.2]데칸, 및 7,7-디메틸-비시클로[2.2.1]헵타닐을 포함한다. 부분 포화 시클로알킬은, 예를 들어 시클로펜

테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 시클로알킬은, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0053] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 아이오도를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 할로젠은 플루오로 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, 할로젠은 플루오로이다.

[0054] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 지칭한다.

[0055] "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1개의 히드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1, 2 또는 3개의 히드록실로 치환된다. 히드록시알킬은, 예를 들어 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시부틸 또는 히드록시펜틸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 히드록시알킬은 히드록시메틸이다.

[0056] "아미노알킬"은 1개 이상의 아민에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1개의 아민으로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1, 2 또는 3개의 아민으로 치환된다. 아미노알킬은, 예를 들어 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노부틸 또는 아미노펜틸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아미노알킬은 아미노메틸이다.

[0057] "헤테로알킬"은 알킬의 1개 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들어 산소, 질소 (예를 들어, -NH-, -N(알킬)-), 황, 인 또는 그의 조합으로부터 선택되는 것인 알킬 기를 지칭한다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 한 측면에서, 헤테로알킬은 C₁-C₆ 헤테로알킬이고, 여기서 헤테로알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자 및 탄소 이외의 1개 이상의 원자, 예를 들어 산소, 질소 (예를 들어, -NH-, -N(알킬)-), 황, 인 또는 그의 조합으로 구성되고, 여기서 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 이러한 헤테로알킬의 예는, 예를 들어 -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHCH₃, 또는 -CH₂CH₂N(CH₃)₂이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로알킬은 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0058] "헤테로시클로알킬"은 2 내지 23개의 탄소 원자, 및 질소, 산소, 인, 규소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 8개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 24-원 부분 또는 완전 포화 고리 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 완전 포화이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1 내지 3개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1 또는 2개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1개의 질소 및 1개의 산소를 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있고, 이는 융합된 (아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합된 경우, 헤테로시클로알킬은 비-방향족 고리 원자를 통해 결합됨), 스피로 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고; 헤테로시클로알킬 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 대표적인 헤테로시클로알킬은 2 내지 15개의 탄소 원자 (예를 들어, C₂-C₁₅ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₁₅ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 10개의 탄소 원자 (예를 들어, C₂-C₁₀ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 8개의 탄소 원자 (예를 들어, C₂-C₈ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₈ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 7개의 탄소 원자 (예를 들어, C₂-C₇ 완전

포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 6개의 탄소 원자 (예를 들어, C₂-C₆ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 5개의 탄소 원자 (예를 들어, C₂-C₅ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₅ 헤테로시클로알케닐), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 (예를 들어, C₂-C₄ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₄ 헤테로시클로알케닐)를 갖는 헤테로시클로알킬을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

이러한 헤테로시클로알킬 라디칼의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 1,3-디히드로이소벤조푸란-1-일, 3-옥소-1,3-디히드로이소벤조푸란-1-일, 메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일 및 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 용어 헤테로시클로알킬은 또한 모노사카라이드, 디사카라이드 및 올리고사카라이드를 포함하나 이에 제한되지는 않는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 2 내지 10개의 탄소를 갖는다. 헤테로시클로알킬 내의 탄소 원자의 수를 지칭하는 경우, 헤테로시클로알킬 내의 탄소 원자의 수는 헤테로시클로알킬 (즉, 헤테로시클로알킬 고리의 골격 원자)을 구성하는 원자의 총수 (헤테로원자 포함)와 동일하지 않은 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 8-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 7-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 4- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 5- 내지 6-원 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 8-원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 7-원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 6-원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 4- 내지 6-원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 5- 내지 6-원 헤테로시클로알케닐이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬은 하기 기재된 바와 같이, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0059] "헤테로아릴"은 1 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자, 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 5- 내지 14-원 고리계 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 1 내지 3개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 1 또는 2개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 1개의 질소를 포함한다. 헤테로아릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있고, 이는 융합된 (시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리와 융합된 경우, 헤테로아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고; 헤테로아릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급 화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5-원 헤테로아릴이다. 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤조사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리

디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오펜릴 (즉, 티에닐)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로아틸은, 예를 들어 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아틸 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로아틸은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아틸은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아틸은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0060] 용어 "임의적인" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 또는 발생하지 않을 수 있고, 상기 기체가 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 상기 정의된 바와 같은 "알킬" 또는 "치환된 알킬"을 의미한다. 추가로, 임의로 치환된 기는 비치환될 수 있거나 (예를 들어, -CH₂CH₃), 완전 치환될 수 있거나 (예를 들어, -CF₂CF₃), 일치환될 수 있거나 (예를 들어, -CH₂CH₂F), 또는 완전 치환 및 일치환 사이의 임의의 수준으로 치환될 수 있다 (예를 들어, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CFHCHF₂ 등). 1개 이상의 치환기를 함유하는 임의의 기와 관련하여 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 기가 입체적으로 비실용적이고/거나 합성적으로 비-실현가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴 (예를 들어, 치환된 알킬이 임의로 치환된 시클로알킬 기를 포함하고, 이는 다시 임의로 치환된 알킬 기를 포함하는 것으로 정의됨, 잠재적으로 무한함)을 도입하도록 의도되지 않는다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 기재된 임의의 치환기는 일반적으로 약 1,000 달톤, 보다 전형적으로 약 500 달톤 이하의 최대 분자량을 갖는 것으로 이해되어야 한다.

[0061] 임의적인 치환기를 지칭하는 경우에 용어 "1개 이상"은 대상 기가 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과 of 치환기로 임의로 치환된 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 대상 기는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 대상 기는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 대상 기는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 대상 기는 1개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 대상 기는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

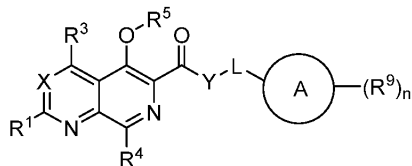
[0062] "유효량" 또는 "치료 유효량"은 목적하는 치료 효과를 생성하는 데 효과적인, 단일 용량으로서 또는 일련의 용량의 일부로서 포유동물 대상체에게 투여되는 화합물의 양을 지칭한다.

[0063] 개체 (예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간) 또는 세포의 "치료"는 개체 또는 세포의 자연적 과정을 변경시키려는 시도에서 사용되는 임의의 유형의 개입이다. 일부 실시양태에서, 치료는 병리학적 사건의 개시 또는 병인체와의 접촉 후에 제약 조성물의 투여를 포함하고, 상태의 안정화 (예를 들어, 상태가 악화되지 않음) 또는 상태의 완화를 포함한다.

[0064] 화합물

[0065] 빈혈의 치료에 유용한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에 기재된다.

[0066] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에 개시된다:



화학식(I)

[0067] 여기서

[0068] R¹은 임의로 및 독립적으로 치환된 비시클릭 헤테로시클로알킬이고;

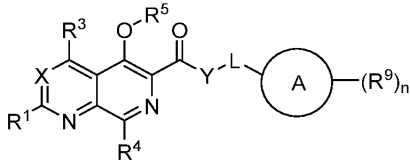
[0070] X는 N 또는 CR²이고;

- [0071] R^2 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;
- [0072] R^3 은 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;
- [0073] R^4 는 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;
- [0074] R^5 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;
- [0075] Y는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^6-$ 이고;
- [0076] R^6 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;
- [0077] L은 $-(CR^7R^8)_p-$ 이고;
- [0078] 각각의 R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이거나;
- [0079] 또는 동일한 탄소 상의 R^7 및 R^8 은 함께, 각각 1개 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0080] 각각의 R^{7a} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;
- [0081] p는 0 내지 4이고;
- [0082] 고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0083] 각각의 R^9 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 임의로 및 독립적으로 치환되고;
- [0084] n은 0 내지 4이고;
- [0085] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 임의로 치환되고;
- [0086] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 임의로 치환되고;

[0087] 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬렌(아릴) 또는 C_1 - C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 임의로 치환되거나;

[0088] 또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0089] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에 개시된다:



화학식 (I)

[0090]

[0091] 여기서

[0092] R^1 은 1개 이상의 R^{1a} 로 임의로 및 독립적으로 치환된 비시클릭 헤테로시클로알킬이고;

[0093] 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나;

[0094] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^{1a} 는 함께 옥소를 형성하고;

[0095] X 는 N 또는 CR^2 이고;

[0096] R^2 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고;

[0097] R^3 은 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고;

[0098] R^4 는 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고;

[0099] R^5 는 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고;

[0100] Y 는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^6-$ 이고;

[0101] R^6 은 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고;

[0102] L 은 $-(CR^7R^8)_p-$ 이고;

[0103] 각각의 R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이거나;

- [0104] 또는 동일한 탄소 상의 R^7 및 R^8 은 함께, 각각 1개 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0105] 각각의 R^{7a} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;
- [0106] p 는 0 내지 4이고;
- [0107] 고리 A는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0108] 각각의 R^9 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{9a} 로 임의로 및 독립적으로 치환되거나;
- [0109] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^9 는 함께 옥소를 형성하고;
- [0110] 각각의 R^{9a} 는 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나;
- [0111] 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^{9a} 는 함께 옥소를 형성하고;
- [0112] n 은 0 내지 4이고;
- [0113] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;
- [0114] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되고;
- [0115] 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬렌(아릴) 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 1개 이상의 R로 임의로 치환되거나;
- [0116] 또는 R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0117] 각각의 R은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2C_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2NH_2$,

-S(=O)₂NHC₁₋₆알킬, -S(=O)₂N(C₁₋₆알킬)₂, -NH₂, -NHC₁₋₆알킬, -N(C₁₋₆알킬)₂, -NHC(=O)OC₁₋₆알킬, -C(=O)C₁₋₆알킬, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁₋₆알킬, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁₋₆알킬)₂, -C(=O)NHC₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆히드록시알킬, C₁₋₆아미노알킬 또는 C₁₋₆헤테로알킬이거나; 또는

[0118]

동일한 원자 상의 2개의 R은 함께 옥소를 형성한다.

[0119]

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, X는 N이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, X는 CR²이다.

[0120]

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R²는 수소, 플루오로 또는 C₁₋₆알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R²는 수소 또는 C₁₋₆알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R²는 수소이다.

[0121]

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R³는 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆할로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R³는 수소, 할로젠 또는 C₁₋₆알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R³는 수소 또는 C₁₋₆알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R³는 수소이다.

[0122]

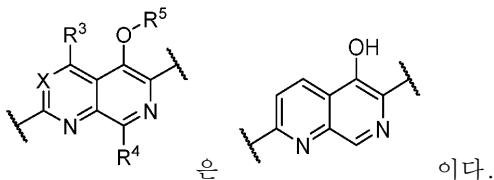
화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, 할로젠, C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆할로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R⁴는 수소, 할로젠 또는 C₁₋₆알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R⁴는 수소 또는 C₁₋₆알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R⁴는 수소이다.

[0123]

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R⁵는 수소 또는 C₁₋₆알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R⁵는 C₁₋₆알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R⁵는 수소이다.

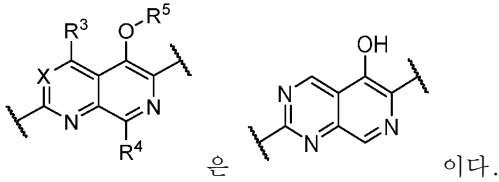
[0124]

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서,



[0125]

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서,



[0126] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, Y는 -O- 또는 -NR⁶-이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, Y는 -NR⁶-이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, Y는 -O-이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, Y는 -S-이다.

[0127] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R⁶은 수소 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R⁶은 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R⁶은 수소이다.

[0128] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, p는 1-4이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, p는 1-3이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, p는 1 또는 2이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, p는 1이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, p는 2이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, p는 3이다.

[0129] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬 또는 C₁-C₆히드록시알킬이거나; 또는 동일한 탄소 상의 R⁷ 및 R⁸은 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성한다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬 또는 C₁-C₆히드록시알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 동일한 탄소 상의 R⁷ 및 R⁸은 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성한다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R⁷ 및 R⁸은 수소이다.

[0130] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{7a}는 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆알킬 또는 C₁-C₆할로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{7a}는 독립적으로 할로젠, -OH, -OR^a, C₁-C₆알킬이다.

[0131] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 고리 A는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 고리 A는 6-원 헤테로아릴이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 고리 A

는 6-원 피리딜이다.

[0132] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, n은 1-3이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, n은 2-4이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, n은 2 또는 3이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, n은 1 또는 2이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, n은 0이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, n은 1이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, n은 2이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, n은 3이다.

[0133] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R⁹는 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬 또는 C₁-C₆헤테로알킬이다.

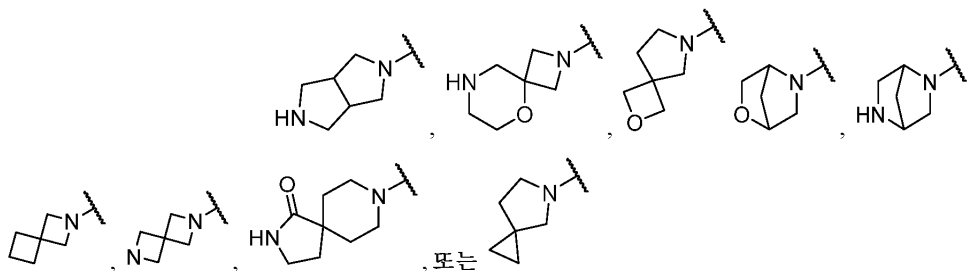
[0134] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R⁹는 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)OR^b, C₁-C₆알킬 또는 C₁-C₆할로알킬이다.

[0135] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R⁹는 독립적으로 할로젠 또는 -CN이다.

[0136] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R⁹는 -CN이다.

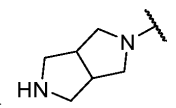
[0137] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R¹은 독립적으로 1개 이상의 R^{1a}로 치환된 비시클릭 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 독립적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R^{1a}로 치환된다. 일부 실시양태에서, R¹은 독립적으로 1 또는 2개의 R^{1a}로 치환된다. 일부 실시양태에서, R¹은 임의로 치환된 비시클릭 헤테로시클로알킬이다.

[0138] 일부 실시양태에서, R¹은 스피로 비시클릭 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 융합된 비시클릭 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 가교된 비시클릭 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 임의로 치환된 8-10원 비시클릭 헤테로시클로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R¹은

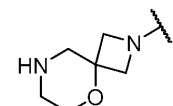


이고, 이들 각각은

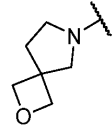
1개 이상의 R^{1a} (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 R^{1a})로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R¹은

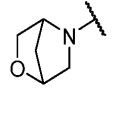


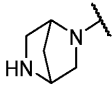
이고, 이는 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 R^{1a}로 치환된다. 일부 실시양태에서, R¹은




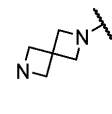
이고, 이

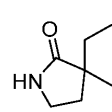
는 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 R^{1a}로 치환된다. 일부 실시양태에서, R¹은  이고, 이는 비치환되

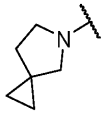
거나 또는 1 또는 2개의 R^{1a}로 치환된다. 일부 실시양태에서, R¹은  이고, 이는 비치환되거나 또는 1

또는 2개의 R^{1a}로 치환된다. 일부 실시양태에서, R¹은  이고, 이는 비치환되거나 또는 1 또는 2개의

R^{1a}로 치환된다. 일부 실시양태에서, R¹은  이고, 이는 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 R^{1a}로 치환된

다. 일부 실시양태에서, R¹은  이고, 이는 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 R^{1a}로 치환된다. 일부 실

시양태에서, R¹은  이고, 이는 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 R^{1a}로 치환된다. 일부 실시양태

에서, R¹은  이고, 이는 비치환되거나 또는 1 또는 2개의 R^{1a}로 치환된다.

[0139] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R¹은 3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄, 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄, 6-옥사-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄 또는 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄이고, 각각은 1개 이상의 R^{1a}로 임의로 및 독립적으로 치환된다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R¹은 1개 이상의 R^{1a}로 임의로 치환된 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄이다.

[0140] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R¹은 1 또는 2개의 R^{1a}로 임의로 및 독립적으로 치환된 비시클릭 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 1 또는 2개의 R^{1a}로 임의로 및 독립적으로 치환된 7-9원 비시클릭 헤테로시클로알킬이고, 여기서 비시클릭 헤테로시클로알킬은 0-1개의 고리 산소 및 1-2개의 고리 질소 원자를 함유한다.

[0141] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R¹은 비치환된다.

[0142] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a}는 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^{1a}는 함께 옥소를 형성한다.

[0143] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a}는 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬 또는

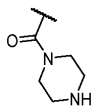
헤테로시클로알킬이거나; 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^{1a}는 함께 옥소를 형성한다.

[0144] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a}는 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆아미노알킬, C₁-C₆헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나; 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^{1a}는 함께 옥소를 형성한다.

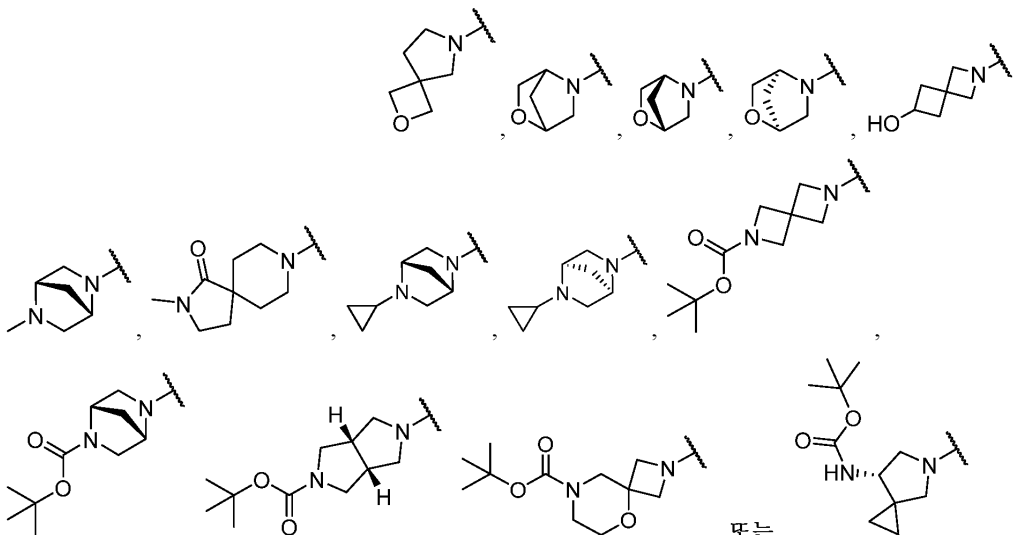
[0145] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a}는 독립적으로 할로젠, -OH, -OR^a, -NR^bC(=O)R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆히드록시알킬, C₁-C₆헤테로알킬 또는 시클로알킬이거나; 또는 동일한 원자 상의 2개의 R^{1a}는 함께 옥소를 형성한다.

[0146] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1a}는 독립적으로 C₁-C₆알킬 (예를 들어, 메틸), C₁-C₆할로알킬 또는 -C(=O)OR^b (예를 들어, -C(=O)O(C₁-C₆알킬))이다.

[0147] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R^{1a}는 -C(=O)NR^cR^d이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R^{1a}는 -C(=O)NH₂이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이

성질체의 일부 실시양태에서, R^{1a}는  이다.

[0148] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R¹은



[0149] 이다.

[0150] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R¹은

입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R^c 및 R^d 는 수소이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R^c 는 수소, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 아미노알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R^d 는 수소, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌(시클로알킬) 또는 C_1-C_6 알킬렌(헤테로시클로알킬)이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R^d 는 $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$ 또는 $-CH_2CH_2NHC(=O)O-t$ -부틸이다.

[0160] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 1개 이상의 R로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0161] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-NHC(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)NHC_1-C_6$ 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)NH_2$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

[0162] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 , R^9 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^7 및 R^8 이 함께 취해지는 경우에 형성된 헤테로시클로알킬, 및 R^c 및 R^d 가 함께 취해지는 경우에 형성된 헤테로시클로알킬은 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 , R^9 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^7 및 R^8 이 함께 취해지는 경우에 형성된 헤테로시클로알킬, 및 R^c 및 R^d 가 함께 취해지는 경우에 형성된 헤테로시클로알킬은 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 , R^9 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^7 및 R^8 이 함께 취해지는 경우에 형성된 헤테로시클로알킬, 및 R^c 및 R^d 가 함께 취해지는 경우에 형성된 헤테로시클로알킬은 본원에 정의된 바와 같은 1 또는 2개의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환된다. 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1 , R^9 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^7 및 R^8 이 함께 취해지는 경우에 형성된 헤테로시클로알킬, 및 R^c 및 R^d 가 함께 취해지는 경우에 형성된 헤테로시클로알킬은 본원에 정의된 바와 같은 1개의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환된다.

[0163] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R, R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^9 , R^{9a} , R^a , R^b , R^c 및/또는 R^d 에서의 중수소의 존재비는 독립적으로 수소 및 중수소의 총수의 적어도 1%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100%이다.

[0164] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, R, R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^9 , R^{9a} , R^a , R^b , R^c 및/

또는 R^d 기 중 1개 이상은 중수소의 천연 존재비보다 더 높은 백분율로 중수소를 포함한다.

[0165] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 하기 기 R, R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^{7a}, R⁸, R⁹, R^{9a}, R^a, R^b, R^c 및/또는 R^d 중 1개 이상에서 1개 이상의 수소가 1개 이상의 중수소로 대체된다.

[0166] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 고리 A의 1개 이상의 수소가 1개 이상의 중수소로 대체된다.

[0167] 다양한 가변기에 대해 상기 기재된 기의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택된다.

[0168] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 표 1의 화합물 중 하나이다.

[0169] 표 1

Ex.	구조
8	
25	
30	
43	
44	
49	
58	
67	

[0170]

Ex.	구조
68	
69	
80	
91	
116	
117	
118	

[0171]

Ex.	구조
145	

[0172]

[0173]

[0174]

[0175]

본원에 개시된 화합물의 추가의 형태

이성질체/입체이성질체

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 기하 이성질체로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 이중 결합을 보유한다. 본원에 제시된 화합물은 모든 시스, 트랜스, 신(syn), 안티(anti), 엔트케겐(E), 및 주잡멘(Z) 이성질체 뿐만 아니라 그의 상응하는 혼합물을 포함한다. 일부 상황에서, 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 키랄 중심을 보유하고, 각각의 중심은 R 배위 또는 S 배위로 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태 뿐만 아니라 그의 상응하는 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 화합물 및 방법의 추가 실시양태에서, 단일 제조 단계, 조합 또는

상호전환으로부터 생성된 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물이 본원에 기재된 적용에 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분할제와 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 그의 개별 입체이성질체로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 해리가 가능한 복합체가 바람직하다. 일부 실시양태에서, 부분입체이성질체는 별개의 물리적 특성 (예를 들어, 용점, 비점, 용해도, 반응성 등)을 갖고, 이들 비유사성을 이용함으로써 분리된다. 일부 실시양태에서, 부분입체이성질체는 키랄 크로마토그래피에 의해, 또는 바람직하게는 용해도에서의 차이에 기초한 분리/분할 기술에 의해 분리된다. 일부 실시양태에서, 광학적으로 순수한 거울상이성질체는 이어서 라세미화를 유발하지 않을 임의의 실용적 수단에 의해 분해제와 함께 회수된다.

[0176] 표지된 화합물

[0177] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 그의 동위원소-표지된 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 동위원소-표지된 화합물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 동위원소-표지된 화합물을 제약 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은, 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 사실을 제외하고는 본원에 언급된 것과 동일한 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. 본원에 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린 및 클로라이드의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H (D), ^3H (T), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본원에 기재된 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 본 발명의 범주 내에 있다. 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소, 즉 ^3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 동위원소는 그의 제조의 용이성 및 검출감도로 인해 특히 바람직하다.

[0178] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 각각의 치환기에서의 중수소의 존재비는 독립적으로 수소 및 중수소의 총수의 적어도 1%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100%이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 치환기 중 1개 이상은 중수소의 천연 존재비보다 더 높은 백분율로 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 수소는 본원에 개시된 치환기 중 1개 이상에서 1개 이상의 중수소로 대체된다.

[0179] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 표지 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다른 수단에 의해 표지된다.

[0180] 제약상 허용되는 염

[0181] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 그의 제약상 허용되는 염으로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 제약 조성물로서 이러한 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

[0182] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 보유하고, 따라서 임의의 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기 산과 반응하여 제약상 허용되는 염을 형성한다. 일부 실시양태에서, 이들 염은 본원에 개시된 화합물, 또는 그의 용매화물, 또는 입체이성질체의 최종 단리 및 정제 동안 계내에서, 또는 유리 형태의 정제된 화합물을 적합한 산 또는 염기와 개별적으로 반응시키고, 이에 따라 형성된 염을 단리함으로써 제조된다.

[0183] 제약상 허용되는 염의 예는 본원에 기재된 화합물과 무기, 유기 산 또는 무기 염기의 반응에 의해 제조된 염을 포함하며, 이러한 염은 아세테이트, 아크릴레이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 비스퀴아이트, 브로마이드, 부티레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 클로로벤조에이트, 클로라이드, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 데카노에이트, 디글루코네이트, 디히드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실술포에이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미술포에이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 히드록시벤조에이트, γ -히드록시부티레이트, 히드로클로라

이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 아이오다이드, 이소부티레이트, 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 만델레이트 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로겐포스페이트, 1-나프탈렌술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼슬페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로슬페이트, 피로포스페이트, 프로피올레이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐부티레이트, 프로판술포네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 슬페이트, 슬파이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 및 크실렌술포네이트를 포함한다.

[0184] 추가로, 본원에 기재된 화합물은 화합물의 유리 염기 형태를 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산, 메타인산 등; 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 핵산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, p-톨루엔술포산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 아릴술포산, 메탄술포산, 에탄술포산, 1,2-에탄디술포산, 2-히드록시에탄술포산, 벤젠술포산, 2-나프탈렌술포산, 4-메틸비스클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산 및 뮤콘산을 포함하나 이에 제한되지 않는 제약상 허용되는 무기 또는 유기 산과 반응시킴으로써 형성된 제약상 허용되는 염으로서 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 산, 예컨대 옥살산은 그 자체로는 제약상 허용되지 않지만, 본원에 개시된 화합물, 그의 용매화물 또는 입체이성질체 및 그의 제약상 허용되는 산 부가염을 수득하는 데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용된다.

[0185] 일부 실시양태에서, 유리 산 기를 포함하는 본원에 기재된 화합물은 적합한 염기, 예컨대 제약상 허용되는 금속 양이온의 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트, 슬페이트, 암모니아, 또는 제약상 허용되는 유기 1급, 2급, 3급 또는 4급 아민과 반응한다. 대표적인 염은 알칼리 또는 알칼리 토류 염, 예컨대 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘, 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기의 예시적인 예는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화콜린, 탄산나트륨, $N^+(C_{1-4} \text{알킬})_4$ 등을 포함한다.

[0186] 염기 부가염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. 본원에 기재된 화합물은 또한 이들이 함유하는 임의의 염기성 질소-함유 기의 4급화를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 실시양태에서, 수용성 또는 유용성 또는 분산성 생성물은 이러한 4급화에 의해 수득된다.

[0187] 용매화물

[0188] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 용매화물로서 존재한다. 본 발명은 이러한 용매화물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 제약 조성물로서 이러한 용매화물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0189] 용매화물은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 함유하고, 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 사용한 결정화 과정 동안 형성된다. 수화물은 용매가 물인 경우에 형성되거나, 또는 알콜레이트는 용매가 알콜인 경우에 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 방법 동안 편리하게 제조 또는 형성될 수 있다. 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물의 수화물은 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 메탄올을 포함하나 이에 제한되지 않는 유기 용매를 사용하여 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정화에 의해 편리하게 제조될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라 용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위해 비용매화 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0190] 호변이성질체

[0191] 일부 상황에서, 화합물은 호변이성질체로서 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 화학식에서의 모든 가능한 호변이성질체를 포함한다. 호변이성질체는 단일 결합 및 인접한 이중 결합의 전환을 동반하는, 수소 원자의 이동에 의해 상호전환가능한 화합물이다. 호변이성질체화가 가능한 결합 배열에서, 호변이성질체의 화학 평형이 존재할 것이다. 본원에 개시된 화합물의 모든 호변이성질체 형태가 고려된다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 비롯한 여러 인자에 따라 달라진다.

- [0192] 치료 방법
- [0193] 대상체에게 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 빈혈인 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0194] 빈혈
- [0195] 빈혈은 EPO 생산의 상대적 결핍 및 헤모글로빈 ("Hb") 합성에 대한 철 이용가능성의 감소를 갖는 만성 신장 질환의 빈번하고 심각한 합병증이다. 인포마(Informa)에 따르면, 2020년에 전세계적으로 1억6천8백만명의 만성 신장 질환으로부터 유발된 유행성 빈혈 사례가 있었다. 이 숫자는 동일한 출처에 따르면 2027년에 1억8천2백만 명으로 상승할 것으로 추정된다.
- [0196] 현재, 만성 신장 질환으로 인한 빈혈은 철 보충에 의해 관리되고, 보다 중증의 경우에는 초생리학적 용량의 적혈구생성 자극제 ("ESA")를 아주반트 철 요법과 조합하여 투여함으로써 관리된다. 고용량의 ESA는 심근경색, 울혈성 심부전, 졸중 및 사망을 비롯한 심각한 유해 사건의 위험을 증가시킨다. PHD의 여러 억제제가 출시되었고, 이는 만성 신장 질환으로부터 유발된 빈혈을 갖는 환자를 위한 유효 치료로서 작용할 수 있다. 그러나, 에리트로포이에틴 유도에 의해 야기되는 심혈관 부작용 및 잠재적인 표적을 벗어난 독성이 장기 치료에 대한 안전성 우려를 일으킬 수 있다. 손상된 EPO 생산 및 기능적 철 결핍 둘 다를 다루기 위한 새로운 요법이 필요하다.
- [0197] 투여
- [0198] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치유적 치료를 위해 투여된다. 특정 치료 용도에서, 조성물은 질환 또는 상태를 이미 앓고 있는 환자에게 질환 또는 상태의 증상 중 적어도 1종을 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 저지시키기에 충분한 양으로 투여된다. 이러한 용도에 효과적인 양은 질환 또는 상태의 중증도 및 경과, 선행 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 좌우된다. 치료 유효량은 용량 증량 및/또는 용량 범위 임상 시험을 포함하나 이에 제한되지 않는 방법에 의해 임의로 결정된다.
- [0199] 예방 용도에서, 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 특정한 질환, 장애 또는 상태에 걸리기 쉽거나 또는 달리 그의 위험이 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방 유효량 또는 예방 유효 용량"으로 정의된다. 이러한 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 달라진다. 환자에서 사용되는 경우, 이러한 용도를 위한 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 중증도 및 경과, 선행 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 좌우될 것이다. 한 측면에서, 예방적 치료는 질환 또는 상태의 증상의 복귀를 방지하기 위해, 치료될 질환의 적어도 1종의 증상 또는 그에 대한 위험 인자를 이전에 경험하였고 현재 완화 상태에 있는 포유동물에게 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0200] 환자의 상태가 개선되지 않는 특정 실시양태에서, 의사의 판단에 따라, 화합물의 투여는 환자의 질환 또는 상태의 증상을 호전시키거나 또는 달리 제어하거나 또는 제한하기 위해 만성적으로, 즉 환자의 삶의 지속기간 전반을 포함한 연장된 기간 동안 투여된다.
- [0201] 환자의 상태가 개선되는 특정 실시양태에서, 투여되는 약물의 용량은 특정 기간 동안 일시적으로 감소되거나 또는 일시적으로 중지된다 (즉, "휴약기"). 구체적 실시양태에서, 휴약기의 기간은 2일 내지 1년, 예컨대 단지 예로서, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 또는 28일 초과이다. 휴약기 동안의 용량 감소는, 단지 예로서, 10%-100%, 예컨대 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 및 100%이다.
- [0202] 환자의 상태의 개선이 일어나면, 필요한 경우에 유지 용량이 투여된다. 후속적으로, 구체적 실시양태에서, 투여량, 또는 투여 빈도, 또는 둘 다는 증상의 함수로서, 개선된 질환, 장애 또는 상태가 유지되는 수준으로 감소된다. 그러나, 특정 실시양태에서, 환자는 증상의 임의의 재발 시 장기간에 걸쳐 간헐적 또는 매일 치료를 필요로 한다.
- [0203] 이러한 양에 상응하는 주어진 작용제의 양은 특정한 화합물, 질환 상태 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 정체 (예를 들어, 체중, 성별)와 같은 인자에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고 예를 들어 투여될 구체적 작용제, 투여 경로, 치료될 상태, 및 치료될 대상체 또는 숙주를 포함한 사례를 둘러싼 특정한 상황에 따라 결정된다.
- [0204] 그러나, 일반적으로, 성인 치료를 위해 사용되는 용량은 전형적으로 1일에 0.01 mg-5000 mg의 범위이다. 한 측

면에서, 성인 치료를 위해 사용되는 용량은 1일에 약 1 mg 내지 약 1000 mg이다. 한 실시양태에서, 목적하는 용량은 단일 용량으로 또는 동시에 또는 적절한 간격으로, 예를 들어 1일에 2, 3, 4회 또는 그 초과와 하위-용량으로 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다.

- [0205] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 적절한 1일 투여량은 체중당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 1일 투여량, 또는 투여 형태 중 활성제의 양은 개별 치료 요법과 관련하여 다수의 변수에 기초하여 본원에 나타낸 범위보다 더 낮거나 더 높다. 다양한 실시양태에서, 1일 및 단위 투여량은 사용되는 화합물의 활성, 치료될 질환 또는 상태, 투여 방식, 개별 대상체의 요건, 치료될 질환 또는 상태의 중증도, 및 진료의 판단을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다수의 변수에 따라 변경된다.
- [0206] 상기 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 LD₁₀ 및 ED₉₀의 결정을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 제약 절차에 의해 결정된다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이고, LD₅₀ 및 ED₅₀ 사이의 비로 표현된다. 특정 실시양태에서, 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간을 비롯한 포유동물에서 사용하기 위한 치료상 유효한 1일 투여량 범위 및/또는 치료상 유효한 단위 투여량을 제제화하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 1일 투여량은 최소 독성을 갖는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 특정 실시양태에서, 1일 투여량 범위 및/또는 단위 투여량은 사용되는 투여 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라진다.
- [0207] 상기 언급된 임의의 측면에는 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 (a) 포유동물에게 전신 투여되고/거나; (b) 포유동물에게 경구 투여되고/거나; (c) 포유동물에게 정맥내 투여되고/거나; (d) 포유동물에게 주사에 의해 투여되고/거나; (e) 포유동물에게 국소 투여되고/거나; (f) 포유동물에게 비-전신 또는 국부 투여되는 것인 추가 실시양태가 있다.
- [0208] 상기 언급된 임의의 측면에는, (i) 화합물을 1일 1회 투여하거나; 또는 (ii) 화합물을 1일의 기간에 걸쳐 수회 포유동물에게 투여하는 추가 실시양태를 포함한, 유효량의 화합물의 단일 투여를 포함하는 추가 실시양태가 있다.
- [0209] 상기 언급된 임의의 측면에는, (i) 화합물을 단일 용량으로서 연속적으로 또는 간헐적으로 투여하고; (ii) 다중 투여 사이의 시간이 6시간마다이고; (iii) 화합물을 포유동물에게 8시간마다 투여하고; (iv) 화합물을 대상체에게 12시간마다 투여하고; (v) 화합물을 대상체에게 24시간마다 투여하는 추가 실시양태를 포함한, 유효량의 화합물의 다중 투여를 포함하는 추가 실시양태가 있다. 추가 또는 대안적 실시양태에서, 방법은 휴약기를 포함하며, 여기서 화합물의 투여가 일시적으로 중지되거나 또는 투여되는 화합물의 용량이 일시적으로 감소되고; 휴약기의 종료 시에 화합물의 투여가 재개된다. 한 실시양태에서, 휴약기의 길이는 2일 내지 1년으로 다양하다.
- [0210] 투여 경로
- [0211] 적합한 투여 경로는 경구, 정맥내, 직장, 에어로졸, 비경구, 안부, 폐, 경점막, 경피, 질, 귀, 비강 및 국소 투여를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 단지 예로서, 비경구 전달은 근육내, 피하, 정맥내, 수질내 주사, 뿐만 아니라 척수강내, 직접 뇌실내, 복강내, 림프내 및 비강내 주사를 포함한다.
- [0212] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 전신 방식보다는 국부로, 예를 들어 기관 내로의 화합물의 직접 주사를 통해, 종종 데포 제제 또는 지속 방출 제제로 투여된다. 구체적 실시양태에서, 장기 작용 제제는 이식 (예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 또한, 다른 실시양태에서, 약물은 표적화된 약물 전달 시스템, 예를 들어 기관 특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 전달된다. 이러한 실시양태에서, 리포솜은 기관을 표적으로 하고 기관에 의해 선택적으로 흡수된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 급속 방출 제제의 형태, 연장 방출 제제의 형태, 또는 중간 방출 제제의 형태로 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 국소로 투여된다.
- [0213] 제약 조성물/제제
- [0214] 본원에 기재된 화합물은 표준 제약 실시예에 따라 그를 필요로 하는 대상체에게 단독으로 또는 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 조합하여 제약 조성물로 투여된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 동물에게 투여될 수 있다. 화합물은 경구로 또는 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 직장 및 국소 투여 경로를 비롯한 비경구로 투여될 수 있다.
- [0215] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체, 및 적어

도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 제약 조성물은 활성 화합물의 제약상 사용될 수 있는 제제로의 가공을 용이하게 하는 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화된다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원에 기재된 제약 조성물의 요약은, 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)] (이러한 개시내용에 대해 본원에 참조로 포함됨)에서 찾아볼 수 있다.

[0216] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 담체, 결합제, 충전제, 현탁화제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 보습제, 가소제, 안정화제, 침투 증진제, 습윤제, 소포제, 향산화제, 보존제, 및 그의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0217] 본원에 기재된 제약 조성물은 경구, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 협측, 국소, 직장 또는 경피 투여 경로를 포함하나 이에 제한되지는 않는 적절한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여된다. 본원에 기재된 제약 제제는 수성 액체 분산액, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액, 자기-유화 분산액, 고용체, 리포솜 분산액, 에어로졸, 고체 경구 투여 형태, 분말, 즉시 방출 제제, 제어 방출 제제, 신속 용융 제제, 정제, 캡슐, 환제, 분말, 당의정, 발포성 제제, 동결건조 제제, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 펄스형 방출 제제, 다중미립자 제제, 및 혼합 즉시 및 제어 방출 제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0218] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포함하는 제약 조성물은 통상적인 방식으로, 예컨대 단지 예로서 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 연화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 압축 공정에 의해 제조된다.

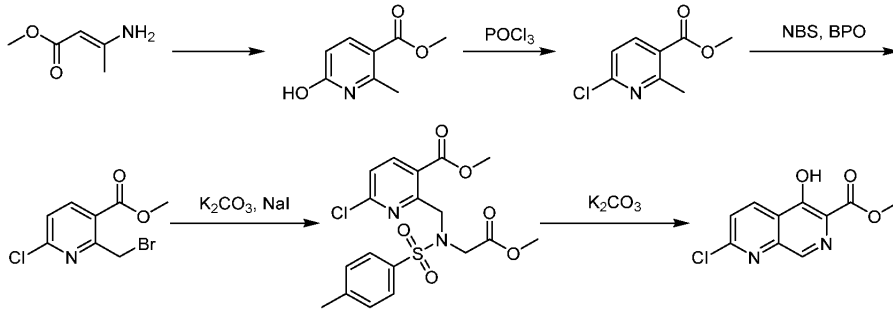
[0219] 경구 사용을 위한 제약 조성물은 1종 이상의 고체 부형제를 본원에 기재된 화합물 중 1종 이상과 혼합하고, 생성된 혼합물을 임의로 분쇄하고, 원하는 경우에 적합한 보조제를 첨가한 후에 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득된다. 적합한 부형제는, 예를 들어 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함한 당; 셀룰로스 제제, 예컨대 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스; 또는 기타, 예컨대 폴리비닐피롤리돈 (PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘을 포함한다. 원하는 경우, 붕해제, 예컨대 가교 크로스카르멜로스 소듐, 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 알긴산나트륨이 첨가된다. 일부 실시양태에서, 염료 또는 안료는 활성 화합물 용량의 상이한 조합의 확인 또는 특징화를 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가된다.

[0220] 경구 투여되는 제약 조성물은 젤라틴으로 제조된 푸시-피트 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸시-피트 캡슐은 활성 성분을 충전제, 예컨대 락토스, 결합제, 예컨대 전분, 및/또는 윤활제, 예컨대 활석 또는 스테아르산마그네슘, 및 임의로 안정화제와 혼합하여 함유한다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해 또는 현탁된다. 일부 실시양태에서, 안정화제가 첨가된다.

[0221] 비경구 사용을 위한 제약 조성물은 주입 또는 주사로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 주사 또는 주입에 적합한 제약 조성물은 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포함하는 멸균 수용액, 또는 분산액, 또는 멸균 분말을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 액체 담체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 담체는, 예를 들어 물, 염수, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성 오일, 비독성 글리세릴 에스테르 및 그의 임의의 조합을 포함하는 용매 또는 액체 분산 매질이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 추가로 포함한다.

[0222] 실시예

[0223] 중간체 A: 메틸 2-클로로-5-히드록시-1,7-나프티리딘-6-카르복실레이트의 합성



[0224]

[0225] 단계 1

[0226] MeOH (100 mL) 중 메틸 (E)-3-아미노부트-2-에노에이트 (10 g, 87 mmol)의 혼합물에 메틸 프로프-2-이노에이트 (7.78 g, 92.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 5°C로 냉각시켰다. 침전물을 여과하고, MTBE (50 mL x 3)로 연화처리하였다. 메틸 6-히드록시-2-메틸니코티네이트 (5 g, 34% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.61 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).

[0227] 단계 2

[0228] POCl₃ (17.7 g, 115 mmol) 중 메틸 6-히드록시-2-메틸니코티네이트 (5 g, 29.8 mmol)의 혼합물의 용액을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수 (100 mL)에 천천히 부은 다음, 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 NaHCO₃ (50 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0229] 단계 3

[0230] CCl₄ (60 mL) 중 메틸 6-클로로-2-메틸니코티네이트 (6 g, 32.4 mmol)의 용액에 NBS (6.9 g, 38.7 mmol) 및 BPO (1.56 g, 6.45 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (60 mL)으로 희석하고, H₂O (60 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-(브로모메틸)-6-클로로니코티네이트를 황색 고체 (11 g, 조 물질)로서 수득하였다. LCMS: RT = 0.981분; MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 264.1.

[0231] 단계 4

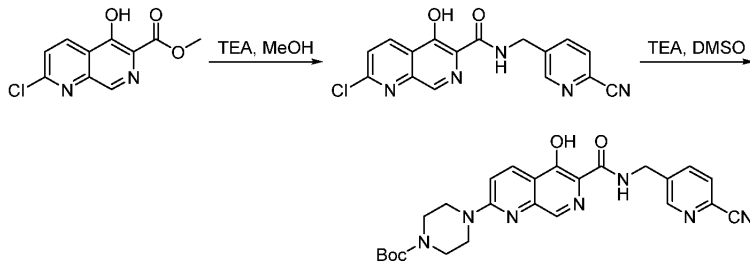
[0232] DMF (50 mL) 중 메틸 2-(브로모메틸)-6-클로로니코티네이트 (5 g, 18.9 mmol) 및 메틸 2-(p-톨릴술폰닐아미노) 아세테이트 (4.6 g, 18.9 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (5.02 g, 47.4 mmol) 및 NaI (0.28 g, 1.86 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, H₂O (80 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 염수 (80 mL x 3)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 6-클로로-2-(((N-(2-메톡시-2-옥소에틸)-4-메틸페닐)술폰아미도)메틸)니코티네이트 (6 g, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0233] 단계 5

[0234] DMSO (60 mL) 중 메틸 6-클로로-2-(((N-(2-메톡시-2-옥소에틸)-4-메틸페닐)술폰아미도)메틸)니코티네이트 (6 g, 14 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (11.6 g, 84.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기 하에 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O (60 mL)로 희석하고, 수성부를 1 M HCl을 사용하여 pH 6으로 조정하였다. 침전된 고체를 여과하고, 건조시켜 중간체 A (1.5 g, 45% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.72 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

[0235] 일반적 절차 A: tert-부틸 4-(6-(((6-시아노피리딘-3-일)메틸)카르바모일)-5-히드록시-1,7-나프티리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성



[0236]

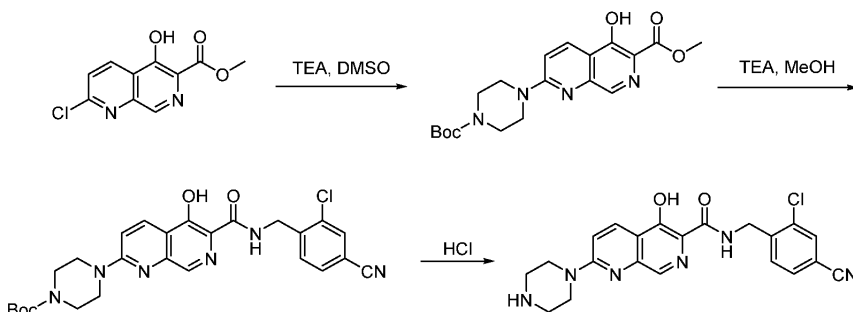
[0237] 단계 1

[0238] MeOH (30 mL) 중 중간체 A (1 g, 4.19 mmol)의 용액에 5-(아미노메틸)피리딘-2-카르보닐트릴 (0.84 g, 6.29 mmol), TEA (2.91 mL, 20.95 mmol)를 첨가하고, 반응물을 75°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 정상 깔때기를 통해 여과하고, 필터 케이크를 10 mL MeOH로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 2-클로로-N-((6-시아노피리딘-3-일)메틸)-5-히드록시-1,7-나프티리딘-6-카르복스아미드, 중간체 B (1.1 g, 3.24 mmol, 77% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0239] 단계 2

[0240] DMSO (15 mL) 중 중간체 B (1.1 g, 3.24 mmol)의 용액에 TEA (1.35 mL, 9.71 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (904 mg, 4.86 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N₂ 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 물 H₂O (200 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl 용액 (30 mL x 3)으로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH₃CN (20 mL) 및 CH₂Cl₂ (5 mL)로 연화처리하고, 여과하여 표제 화합물 (500 mg, 1.02 mmol, 32% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: RT = 1.838분; MS m/z (ESI) [M+H]⁺ = 490.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.36 (s, 1H), 9.77 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.48 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.82 - 3.79 (m, 4H), 3.50 - 3.48 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

[0241] 일반적 절차 D: N-(2-클로로-4-시아노벤질)-5-히드록시-2-(피페라진-1-일)-1,7-나프티리딘-6-카르복스아미드의 합성



[0242]

[0243] 단계 1

[0244] 무수 DMSO (5 mL) 중 중간체 A (500 mg, 2.10 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (467.5 mg, 2.52 mmol)의 용액에 TEA (525 mg, 5.25 mmol)를 첨가하였다. 용액을 N₂ 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (30 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-5-히드록시-1,7-나프티리딘-6-카르복실레이트 (200 mg, 25% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: RT = 1.002분; MS m/z (ESI)

$[M+H]^+ = 389.0$.

[0245] 단계 2

[0246] 무수 MeOH (1.5 mL) 중 메틸 2-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-5-히드록시-1,7-나프티리딘-6-카르복실레이트 (100 mg, 0.295 mmol) 및 4-(아미노메틸)-3-클로로벤조니트릴 (60 mg, 0.359 mmol)의 용액에 TEA (60 mg, 0.594 mmol)를 첨가하였다. 용액을 N₂ 하에 75°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 조 생성물 (150 mg, 조 물질, 황색 오일)을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: RT = 1.097분; MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 523.4$.

[0247] 단계 3

[0248] 에틸 아세테이트 (1.5 mL) 중 조 물질(150.0 mg, 0.287 mmol)의 용액에 4N HCl/EtOAc의 용액 (0.4 mL, 1.435 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (25.4 mg, 21% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: RT = 2.217분; MS m/z (ESI) $[M+H]^+ = 423.2$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.41 - 8.23 (m, 2H), 8.07 - 8.06 (m, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 2H), 4.63 - 4.62 (m, 2H), 3.75 - 3.72 (m, 4H), 2.83 - 2.80 (m, 4H).

[0249] 하기 화합물을 하기 표 2에 제시된 바와 같은 일반적 절차에 따라 제조하였다:

[0250] 표 2

Ex.	일반적 절차
8	D
25	D
30	D
43	D
44	A
49	A
58	A
67	A
68	A
69	A
80	A
91	A
116	A
117	A
118	A
145	A

[0251]

[0252] 생물학적 실시예

[0253] 실시예 A: PHD2 효소적 검정 절차

[0254] 화합물 DMSO 스탁 제조: 모든 화합물을 DMSO에 의해 20mM 스탁으로 재구성하였다.

[0255] 화합물 저장: DMSO 중 화합물 모두를 단기 저장 (3개월 이하)을 위해 데시케이터에서 실온에서 저장하였다. 남은 화합물을 보다 장기간 동안 -20에 저장하였다.

[0256] 작업 스탁 제조

[0257] ● 참조 록사두스타트 (FG-4592)를 DMSO 중 10회 용량에 대해 400 μM로부터 3배 연속 희석하였다.

[0258] ● 화합물을 DMSO 중 10회 용량에 대해 400 μM로부터 3배 연속 희석하였다.

[0259] ● 200x 양성 대조군 (400 μM, FG-4592) 및 200x 비히클 대조군 (100% DMSO)을 제조하였다.

[0260] ● 화합물 플레이트를 1000rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.

[0261] 화합물 스크리닝

- [0262] ● a) 40 nL 화합물 희석물을 에코(Echo) 655를 사용하여 검정 플레이트의 각 웰로 옮겼다;
- [0263] ● b) 검정 플레이트를 밀봉하고, 화합물 플레이트를 1000rpm에서 1분 동안 원심분리하였다.
- [0264] ● c) 2x PHD2 효소 작업 용액 4 μL을 제조하고, 검정 플레이트의 개별 웰에 첨가하였다.
- [0265] ● d) 검정 플레이트를 밀봉하고, 화합물 플레이트를 1000rpm에서 1분 동안 원심분리하였다. 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다.
- [0266] ● e) 2x PHD2 기질 작업 용액 4 μL을 제조하고, 검정 플레이트의 각 웰에 첨가하였다.
- [0267] ● f) 4x 정지 용액 4 μL을 제조하고, 검정 플레이트의 각 웰에 첨가하였다.
- [0268] ● g) 알파스크린(AlphaScreen) 스트렙타비딘 공여자 비드, 알파스크린 단백질 A 수용자 비드 및 히드록시-HIF-1α (Pro564) (D43B5) XP® 토끼 mAb로 4x 검출 용액을 제조하였다.
- [0269] ● h) 4 μL 4x 검출 용액을 검정 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 단계 d에서 반복하였다.
- [0270] ● i) 엔비전(Envision) HTS 플레이트 판독기 상에서 알파스크린 신호를 판독하였다.

[0271] 데이터 분석

[0272] 알파스크린 신호 (ALPcompd)를 각각의 웰에 대해 계산하였다.

[0273] 2.2 %억제가 하기와 같이 계산되었다:

[0274]
$$\%억제 = \left[\frac{\overline{ALP}_{\text{화합물}} - \overline{ALP}_{\text{양성}}}{\overline{ALP}_{\text{비허클}} - \overline{ALP}_{\text{양성}}} \right] \times 100$$

[0275] $\overline{ALP}_{\text{양성}}$: 플레이트에 걸친 양성 대조군에 대한 평균 ALP.

[0276] $\overline{ALP}_{\text{비허클}}$: 플레이트에 걸친 음성 대조군에 대한 평균 ALP.

[0277] 2.3 IC₅₀을 계산하고, 화합물의 효과-용량 곡선을 플롯팅하였다:

[0278] 그래프패드 8.0을 사용하여 비선형 회귀 (용량 반응 - 가변 기울기)로 화합물 농도의 로그 및 %억제 값을 피팅함으로써 IC₅₀을 계산하였다.

[0279] $Y = \text{하단} + (\text{상단} - \text{하단}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{기울기}))}$

[0280] X: 억제제 농도의 로그; Y: % 억제.

[0281] 실시예 B: EPO Elisa 검정

[0282] 화합물 분말을 100% DMSO 중에 용해시켰다. 화합물 스톱 용액을 질소 캐비닛에서 유지하였다.

[0283] 실험 방법

[0284] 세포 시딩: 웰당 20k Hep3B 세포를 함유하는 세포 현탁액 100 μL을 첨가하였다.

[0285] 화합물 농도 구배의 제조: 100 μM의 최고 용량의 화합물, 3배 희석, 8회 용량, 단일선 또는 이중선. 96-웰 플레이트에서 200x 최종 농도의 용액을 제조하고, 화합물을 세포 배양 배지로 200/3x 희석한 다음, 50 μL을 웰에 피펫팅하였다. DMSO를 함유하는 배양 배지 50 μL을 최소 대조군 웰에 첨가하여 최종 농도가 5% DMSO를 함유하도록 하고, 참조 화합물의 최고 농도 50 μL을 최대 대조군 웰에 첨가하고, 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다.

[0286] ● 반응 플레이트를 웰당 400 μL의 1x 세척 완충제로 2회 세척하였다.

[0287] ● 희석된 표준물 (표준 블랭크 대조군 포함) 100 μL을 적절한 웰에 첨가하였다.

[0288] ● 50 μL의 샘플 및 50 μL의 샘플 희석제를 샘플 웰에 첨가하였다.

[0289] ● 50 μL 1x 비오틴 접합된 항체를 모든 웰에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다.

[0290] ● 반응 플레이트를 웰당 400 μL 1x 세척 완충제로 6회 세척하였다.

- [0291] ● 100 μL 1x 스트렙타비딘-HRP를 각각의 웰에 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 인큐베이션하였다.
- [0292] ● 반응 플레이트를 웰당 400 μL 1x 세척 완충제로 6회 세척하였다.
- [0293] ● 100 μL TMB 기질 용액을 각각의 웰에 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다.
- [0294] ● 100 μL 정지 용액을 각각의 웰에 첨가하였다.
- [0295] ● OD450을 엔사이트로 판독하였다.

[0296] 데이터 분석

[0297] 그래프패드 프리즘 5 사용.

[0298] %Act. = (화합물 신호 - 최소 신호) / (최대 신호 - 최소 신호)*100.

[0299] 최대 대조군 웰로부터 최대 신호를 획득하였다.

[0300] 최소 대조군 웰로부터 최소 신호를 획득하였다.

[0301] 농도의 로그 값을 X-축으로, 억제율 (%)을 Y-축으로 취하였다. 분석 소프트웨어 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 5를 사용하여 log(억제율) vs. 반응-가변 기울기로 용량-반응 곡선을 피팅하여 각각의 화합물의 EC₅₀ 값을 획득하였다.

[0302] 실시예 A 및 B로부터의 데이터를 표 3에 나타내었다.

[0303] 표 3

Ex.	PHD2	HEP3B EPO 검정 EC50
8	B	B
25	A	A
30		B
43	A	B
44	A	B
48	E	E
58	A	E
67	A	C
68	B	A
69	B	B
80	A	A
91	A	A
116	A	E
117	A	B
118	A	B
145	A	E

[0304]

[0305] PHD2 (nM): 0<A≤5; 5<B≤20; 20<C≤100; 100<D≤1,000; 1,000<E<100,000

[0306] HEP3B EPO 검정 (EC50, nM): 0<A≤2,500; 2,500<B≤5,000; 5,000<C≤7500; 7,500<D≤10,000; 10,000<E≤100,000