(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0054264
(43) 공개일자 2024년04월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/5025* (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/5025 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7003414
(22) 출원일자(국제) 2022년07월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년01월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/038870
(87) 국제공개번호 WO 2023/009816
국제공개일자 2023년02월02일
(30) 우선권주장
63/203,761 2021년07월30일 미국(US)

(71) 출원인
피티씨 테라퓨틱스, 인크.
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트 100
(72) 발명자
바부, 수레쉬
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트 100
알람, 라우풀
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트 100
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 아이퍼스

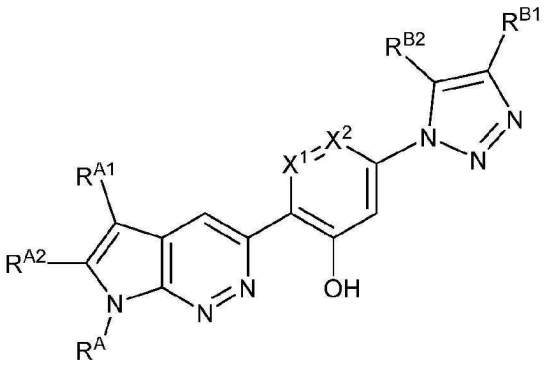
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **HETEROARYL COMPOUNDS FOR TREATING HUNTINGTON'S DISEASE**

(57) 요 약

본 설명은 하기 화합물, 이의 형태, 및 약제학적 조성물, 및 헌팅턴병을 치료하거나 개선하기 위해 이러한 화합물, 이의 형태, 또는 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

[화학식 I]



특히, 본 설명은 화학식 I의 화합물, 이의 형태 및 약제학적 조성물 및 헌팅턴병을 치료하거나 개선하기 위해 이러한 화합물, 이의 형태, 또는 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61P 25/14 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
(72) 발명자
바타차리야, 아누라다
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트 100
첸, 광밍
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트 100
이스트우드, 매튜, 에스.
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트 100
호세이니, 세예드모르테자
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트, 100
장, 야오
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트 100
칼프, 게리, 미첼
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트 100
문영춘
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트 100
나라심한, 자나
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트 100
렌, 홍규
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트 100
시도렌코, 나디야
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트 100
울, 매튜, 지.
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트 100
장, 난징
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트 100

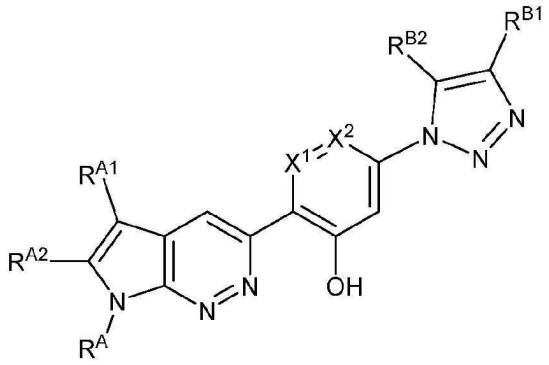
명 세 서

청구범위

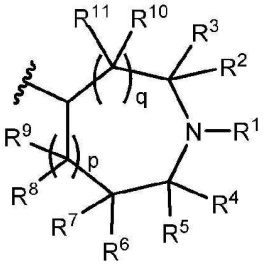
청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 형태:

[화학식 I]



여기서: R^A는 하기이고:



여기서, p 및 q는 각각 독립적으로 0 또는 1임;

X^1은 CH, C-할로겐, 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

X^2는 CH 및 C-할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

R^1은 수소, 히드록실, 및 C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, 및 R^{11}은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, C_{1-4}알킬, 듀테로-C_{1-4}알킬, 할로-C_{1-4}알킬, 아미노, C_{1-4}알킬-아미노, $(C_{1-4}$알킬$)_2$-아미노, C_{1-4}알콕시, 및 할로-C_{1-4}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^2 및 R^3은 이들이 부착된 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 0 또는 1개의 헤테로원자 고리 구성원을 포함하는 포화 3 내지 6원 고리를 형성하거나;

R^2 및 R^4는 이들이 부착된 원자와 함께 포화 5 내지 10원 고리 시스템을 형성하거나;

R^2 및 R^7은 이들이 부착된 원자와 함께 포화 5 내지 10원 고리 시스템을 형성하거나;

R^4 및 R^5는 이들이 부착된 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 0 또는 1개의 헤테로원자 고리 구성원을 포함하는 포화 3 내지 6원 고리를 형성하고;

R^{A1} 및 R^{A2}는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, C_{1-4}알킬, 듀테로-C_{1-4}알킬,

할로C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로C_{1-4}알콕시, C_{1-4}알콕시C_{1-4}알킬, 아미노, C_{1-4}알킬아미노, $(C_{1-4}$알킬$)_2$아미노, 아미노C_{1-4}알킬, 및 히드록시C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{B1} 및 R^{B2}는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, C_{1-4}알킬, 듀테로-C_{1-4}알킬, 할로-C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 듀테로-C_{1-4}알콕시, 및 할로-C_{1-4}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

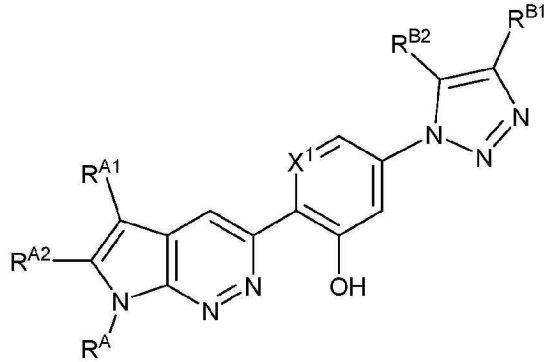
여기서, 화합물의 형태는 그의 염, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체 및 호변이성질체 형태로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 Ia의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 형태:

[화학식 Ia]



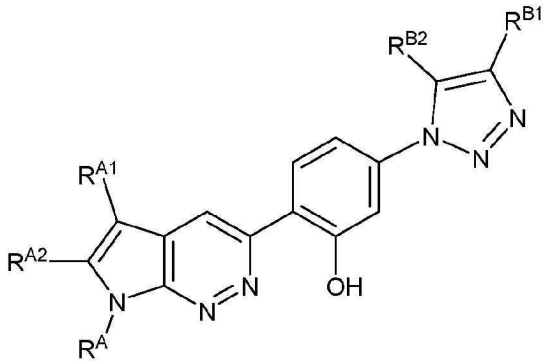
.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 Ib의 구조를 갖는, 화합물 또는 이의 형태:

[화학식 Ib]

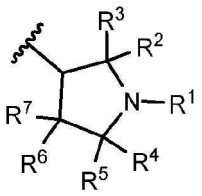


.

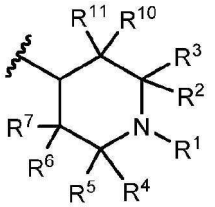
청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

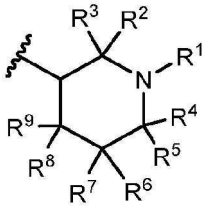
상기 R^A가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 형태:



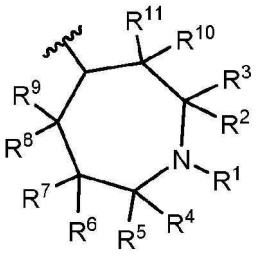
R^A-1



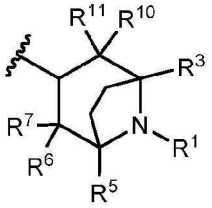
R^A-2



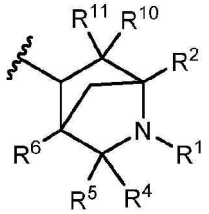
R^A-3



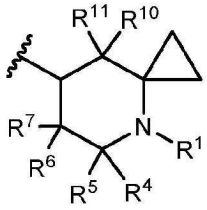
R^A-4



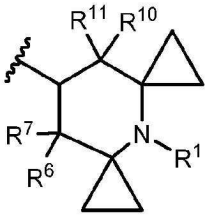
R^A-5



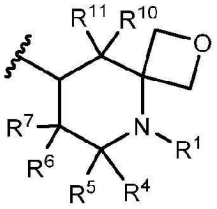
R^A-6



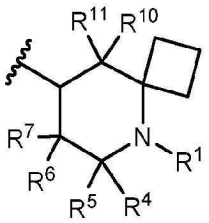
R^A-7



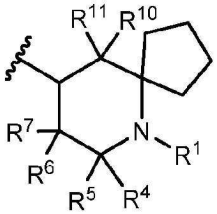
R^A-8



R^A-9



R^A-10, and

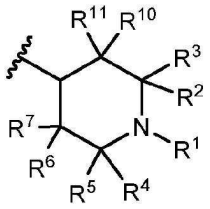


R^A-11.

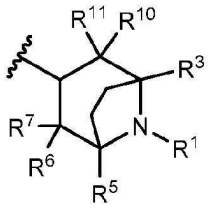
청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

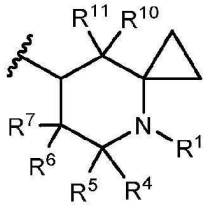
상기 R^A가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 형태:



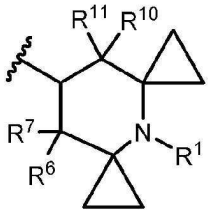
R^A-2



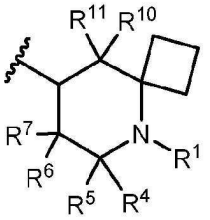
R^A-5



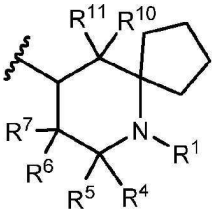
R^A-7



R^A-8



R^A -10, and

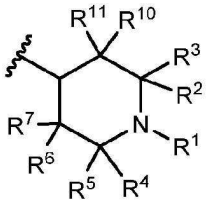


R^A -11.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R^A가 하기인, 화합물 또는 이의 형태:

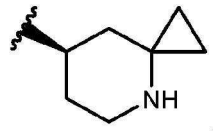


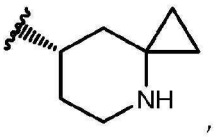
R^A-2.

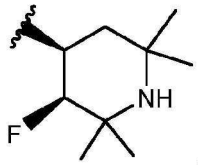
청구항 7

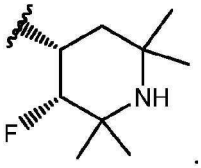
제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R^A가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 형태:



,


,


, 및


.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 형태는 염인, 화합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 형태는 히드로클로라이드 염, 디히드로클로라이드 염, 포르메이트 염, 디포르메이트 염, 및 트리플루오로아세테이트 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 염인, 화합물.

청구항 10

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(3R,4R)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(3R,4R)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(3R,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-[7-(4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(4RS)-2,2-디메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-{7-[(4RS)-1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}페놀;

2-[7-(4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀);

2-[7-(4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-6-메틸-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(7R)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(4S,5R)-5-플루오로-2,2-디메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(4R,5S)-5-플루오로-2,2-디메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-올;

2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

5-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}페놀;

2-{7-[(1S,2S,3R,5R)-2-플루오로-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(1R,2R,3S,5S)-2-플루오로-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(1S,2R,3R,5R)-2-플루오로-1,5-디메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(1R,2S,3S,5S)-2-플루오로-1,5-디메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(4S,5R)-5-플루오로-2,2-디메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(8R,9R)-9-플루오로-5-아자스피로[3.5]노난-8-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(8S,9S)-9-플루오로-5-아자스피로[3.5]노난-8-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-[7-(4-아자디스피로[2.1.2^{5}.3^{3}]데칸-9-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(8S,9R)-8-플루오로-6-아자스피로[4.5]데칸-9-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

2-{7-[(8R,9S)-8-플루오로-6-아자스피로[4.5]데칸-9-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

4-플루오로-2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀; 및

3-플루오로-2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

여기서, 화합물의 형태는 그의 염, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체 및 호변이성질체 형태로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 11

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디히드로클로라이드;

2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디히드로클로라이드;

2-{7-[(3R,4R)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디히드로클로라이드;

2-{7-[(3R,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디히드로클로라이드;

2-{7-[(3S,4R)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디히드로클로라이드;

2-[7-(4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디히드로클로라이드;

2-{7-[(4RS)-2,2-디메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 히드로클로라이드;

5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-{7-[(4RS)-1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}페놀 히드로클로라이드;

2-[7-(4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 히드로클로라이드;

2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디히드로클로라이드;

2-[7-(4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디포르메이트;

2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-6-메틸-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디포르메이트;

2-{7-[(4S,5R)-5-플루오로-2,2-디메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 히드로클로라이드;

2-{7-[(4R,5S)-5-플루오로-2,2-디메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 히드로클로라이드;

2-{7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 트리플루오로아세테이트;

2-{7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-올 트리플루오로아세테이트;

2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 포르메이트;

2-{7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 포르메이트;

2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(5-메틸-1H-

1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 포르메이트;

2-{7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 포르메이트 포르메이트; 및

5-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}페놀 포르메이트;

여기서, 화합물의 형태는 이의 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체, 및 호변이성질체 형태로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 HD를 치료하거나 개선하는 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 화합물의 유효량이 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 500 mg/kg/일 범위인, 방법.

청구항 14

HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 HD를 치료하거나 개선하기 위한 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 화합물의 유효량이 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 500 mg/kg/일 범위인, 용도.

청구항 16

유효량의 약제를 HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 HD를 치료하거나 개선하기 위한 약제의 제조에 있어서의 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

약제 중 화합물의 유효량이 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 500 mg/kg/일 범위인, 용도.

청구항 18

유효량의 약제학적 조성물을 HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 HD를 치료하거나 개선하기 위한 약제학적 조성물에서 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제(들)와 혼합된, 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

약제학적 조성물 중 화합물의 유효량이 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 500 mg/kg/일 범위인, 용도.

청구항 20

유효량의 제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, HD를 치료하거나 개선하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 21

유효량의 제 10 항 또는 제 11 항의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, HD를 치료하거나

개선하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 7월 30일에 출원된 미국 임시 출원 번호 제63/203,761호의 이익을 주장하는 국제 출원이며, 이 출원의 전체 내용은 본원에 인용되어 포함된다.

[0003] 본 설명의 양태는 헌팅턴병을 치료하거나 개선하는데 유용한 화합물, 형태, 또는 이의 약제학적 조성물, 그리고 이를 위해 이러한 화합물, 형태, 또는 이의 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 설명의 또 다른 양태는 헌팅턴병을 치료하거나 개선하기 위한 치환된 이환식 헤테로아릴 화합물, 이의 형태 및 약학적 조성물, 그리고 이를 위해 이러한 화합물, 형태 또는 이의 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

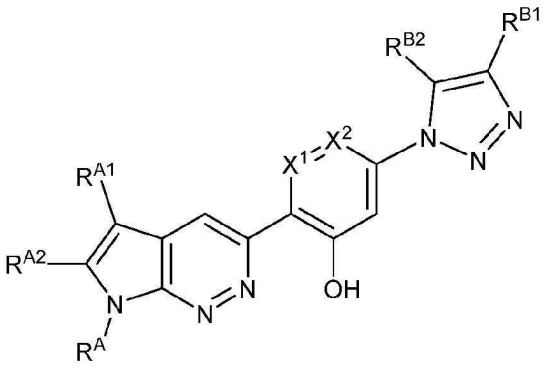
[0004] 헌팅턴병(HD)은 뇌의 진행성 상염색체 우성 신경퇴행성 장애로, 불수의 운동, 인지 장애, 및 정신적 악화의 증상을 보인다. 전형적으로, 폐렴이나 관상동맥 질환으로 인한 사망은 일반적으로 증상이 나타난 지 13 내지 15년 후에 발생한다. HD의 유병률은 서유럽계 인구 100,000명당 3 내지 7명이다. 북미에서는, 약 30,000명이 HD를 앓고 있으며, 추가로 200,000명이 영향을 받은 부모로부터 이 질환을 물려받을 위험이 있다. 이 질환은 "돌연변이" 헌팅틴(Htt) 유전자에서 중단되지 않은 트리뉴클레오티드 CAG 반복의 확장으로 인해 발생하며, 이로 인해 "CAG 반복" 서열이라고도 알려진 확장된 폴리글루타민(polyQ) 스트레치가 있는 HTT(Htt 단백질)가 생성된다. 현재 질환의 근본 원인을 표적으로 하는 소분자 치료법이 없기 때문에, 헌팅턴병 치료 또는 개선에 사용될 수 있는 약제에 대한 충족되지 않은 수요가 높다. 결과적으로, HD를 치료하거나 개선하기 위한 소분자 화합물을 확인하고 제공할 필요성이 여전히 남아 있다.

[0005] 본원에 언급된 다른 모든 문헌은 마치 본원에 완전히 기술된 것처럼 본 출원에 인용되어 포함된다.

발명의 내용

[0006] 본 설명의 양태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태에 관한 것이다:

[0007] [화학식 I]

[0008] 

[0009] (여기서, R^A, R^{A1}, R^{A2}, X^1, X^2, R^{B1}, 및 R^{B2}는 본원에 정의된 바와 같다).

[0010] 본 설명의 양태는 또한, 유효량의 화합물 또는 이의 형태 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 HD를 치료하거나 개선하기 위해 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태 또는 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0011] 본 설명의 양태는 또한, 유효량의 화합물 또는 이의 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 HD를 치료하거나 개선하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0012] 본 설명의 양태는 또한, 유효량의 약제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 HD를 치료하거나 개선하는 데 유용한 약제를 제조하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한

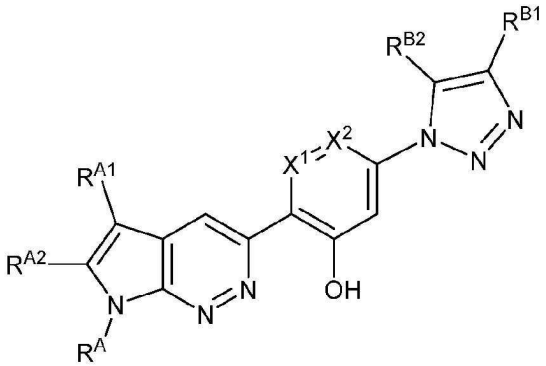
것이다.

[0013] 본 설명의 양태는 또한, HD를 치료하거나 개선하기 위한 유효량의 조합 생성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 HD를 치료하거나 개선하는 데 유용한 다른 제제와 조합하여 사용되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

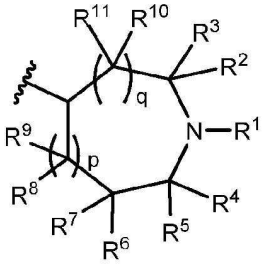
[0014] 본 설명의 양태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태에 관한 것이다:

[0015] [화학식 I]

[0016] 

[0017] (여기서,

[0018] R^A는

[0019]  이거나,

[0020] (여기서, p 및 q는 각각 독립적으로 0 또는 1임);

[0021] X^1은 CH, C-할로겐, 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0022] X^2는 C-할로겐 및 CF로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0023] R^1은 수소, 히드록실, 및 C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0024] R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, 및 R^{11}은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, C_{1-4}알킬, 듀테로-C_{1-4}알킬, 할로-C_{1-4}알킬, 아미노, C_{1-4}알킬-아미노, $(C_{1-4}$알킬$)_2$-아미노, C_{1-4}알콕시, 및 할로-C_{1-4}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0025] R^2 및 R^3은 이들이 부착된 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 0 또는 1개의 헤테로원자 고리 구성원을 포함하는 포화 3 내지 6원 고리를 형성하거나;

[0026] R^2 및 R^4는 이들이 부착된 원자와 함께 포화 5 내지 10원 고리 시스템을 형성하거나;

[0027] R^2 및 R^7은 이들이 부착된 원자와 함께 포화 5 내지 10원 고리 시스템을 형성하거나;

[0028] R^4 및 R^5는 이들이 부착된 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 0 또는 1개의 헤테로원자 고리 구성원을 포함

하는 포화 3 내지 6원 고리를 형성하거나;

[0029] R^{A1} 및 R^{A2}는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, C_{1-4}알킬, 듀테로-C_{1-4}알킬, 할로-C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로-C_{1-4}알콕시, C_{1-4}알콕시-C_{1-4}알킬, 아미노, C_{1-4}알킬-아미노, $(C_{1-4}$알킬$)_2$-아미노, 아미노-C_{1-4}알킬, 및 히드록시-C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

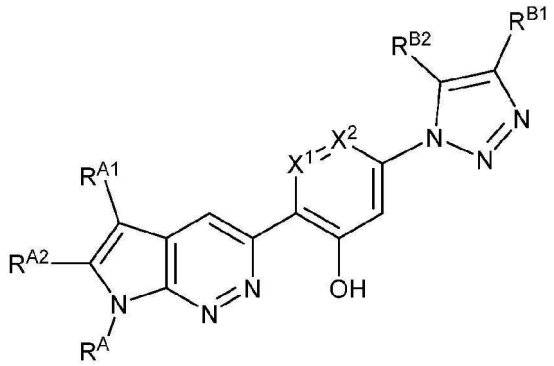
[0030] R^{B1} 및 R^{B2}는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, C_{1-4}알킬, 듀테로-C_{1-4}알킬, 할로-C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 듀테로-C_{1-4}알콕시, 및 할로-C_{1-4}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0031] 여기서, 화합물의 형태는 그의 염, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체 및 호변이성질체 형태로 이루어진 군으로부터 선택된다).

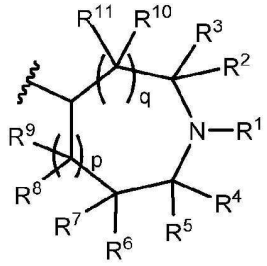
[0032] 발명의 상세한 설명

[0033] 본 설명의 한 양태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태에 관한 것이다:

[0034] [화학식 I]

[0035] 

[0036] (여기서, R^A는 하기이다:

[0037] 

[0038] (여기서, p 및 q는 각각 독립적으로 0 또는 1임);

[0039] X^1은 CH, C-할로겐, 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0040] X^2는 CH 및 C-할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0041] R^1은 수소, 히드록실, 및 C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0042] R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, 및 R^{11}은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, C_{1-4}알킬, 듀테로-C_{1-4}알킬, 할로-C_{1-4}알킬, 아미노, C_{1-4}알킬-아미노, $(C_{1-4}$알킬$)_2$-아미노, C_{1-4}알콕시, 및 할로-C_{1-4}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0043] R^2 및 R^3은 이들이 부착된 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 0 또는 1개의 헤테로원자 고리 구성원을 포함하는 포화 3 내지 6원 고리를 형성하거나;

[0044] R^2 및 R^4는 이들이 부착된 원자와 함께 포화 5 내지 10원 고리 시스템을 형성하거나;

[0045] R^2 및 R^7은 이들이 부착된 원자와 함께 포화 5 내지 10원 고리 시스템을 형성하거나;

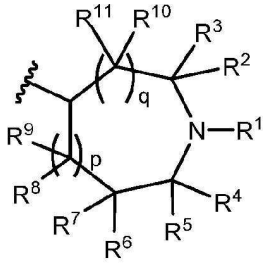
[0046] R^4 및 R^5는 이들이 부착된 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 0 또는 1개의 헤테로원자 고리 구성원을 포함하는 포화 3 내지 6원 고리를 형성하거나;

[0047] R^{A1} 및 R^{A2}는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, C_{1-4}알킬, 듀테로-C_{1-4}알킬, 할로-C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로-C_{1-4}알콕시, C_{1-4}알콕시-C_{1-4}알킬, 아미노, C_{1-4}알킬아미노, $(C_{1-4}$알킬$)_2$아미노, 아미노-C_{1-4}알킬, 및 히드록시-C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0048] R^{B1} 및 R^{B2}는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, C_{1-4}알킬, 듀테로-C_{1-4}알킬, 할로-C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 듀테로-C_{1-4}알콕시, 및 할로-C_{1-4}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

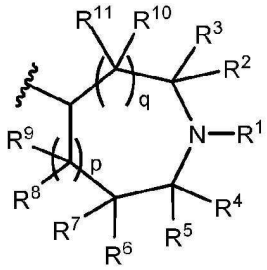
[0049] 여기서, 화합물의 형태는 그의 염, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체 및 호변이성질체 형태로 이루어진 군으로부터 선택된다).

[0050] 한 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:

[0051] 

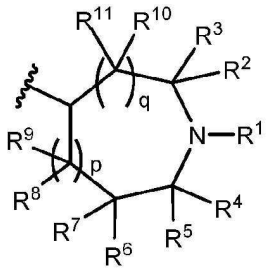
[0052] (여기서, p 및 q는 각각 독립적으로 0 또는 1임).

[0053] 한 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:

[0054] 

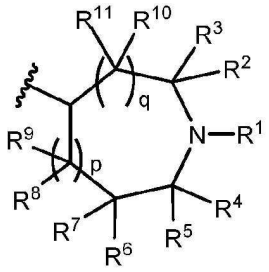
[0055] (여기서, p 및 q는 0임).

[0056] 한 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:

[0057] 

[0058] (여기서, p는 0이고, q는 1임).

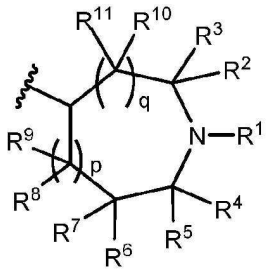
[0059] 한 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



[0060]

[0061] (여기서, p는 1이고, q는 0임).

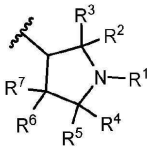
[0062] 한 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



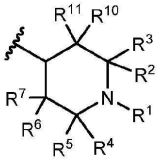
[0063]

[0064] (여기서, p 및 q는 1임).

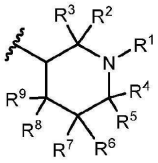
[0065] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 및 이의 임의의 입체이성질체를 포함하며, 여기서, R^A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



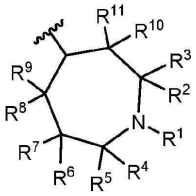
R^A-1



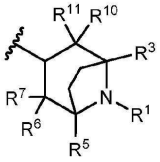
R^A-2



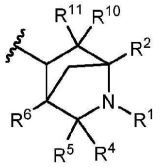
R^A-3



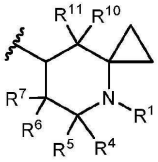
R^A-4



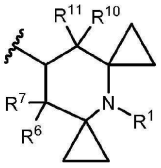
R^A-5



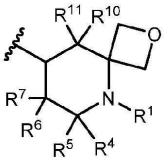
R^A-6



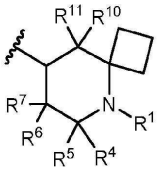
R^A-7



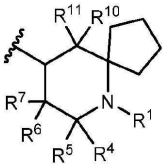
R^A-8



R^A-9



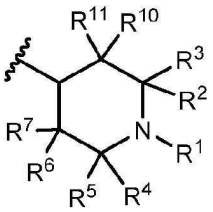
R^A-10



R^A-11

[0066] .

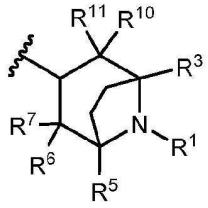
[0067] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 및 이의 임의의 입체이성질체를 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



R^A-2

[0068] .

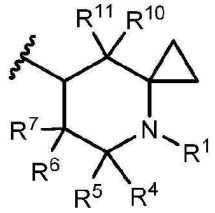
[0069] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 및 이의 임의의 입체이성질체를 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



R^A-5

[0070] .

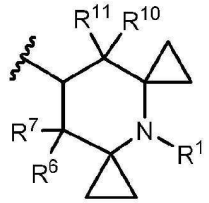
[0071] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 및 이의 임의의 입체이성질체를 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



R^A-7

[0072] .

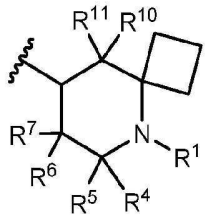
[0073] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 및 이의 임의의 입체이성질체를 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



R^A-8

[0074] .

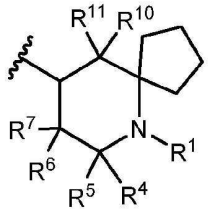
[0075] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 및 이의 임의의 입체이성질체를 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



R^A-10

[0076] .

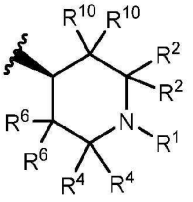
[0077] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 및 이의 임의의 입체이성질체를 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



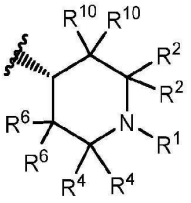
R^A-11

[0078] .

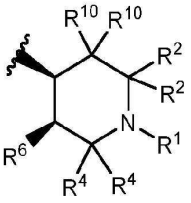
[0079] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 및 이의 임의의 추가 입체이성질체를 포함하며, 여기서, R^A-2는 하기를 포함한다:



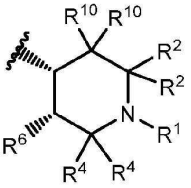
R^A-2-a



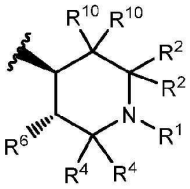
R^A-2-b



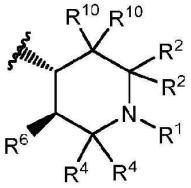
R^A-2-c



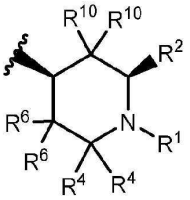
R^A-2-d



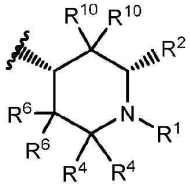
R^A-2-e



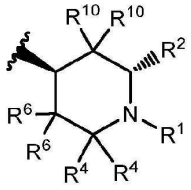
R^A-2-f



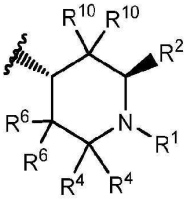
R^A-2-g



R^A-2-h



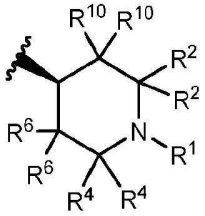
R^A-2-i



R^A-2-j

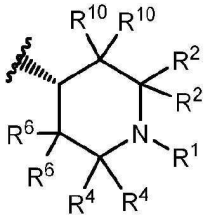
[0080] .

[0081] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



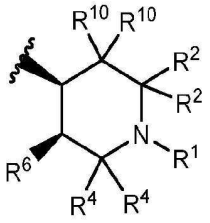
[0082] R^A-2-a.

[0083] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



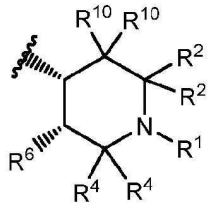
[0084] R^A-2-b.

[0085] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



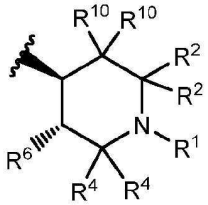
[0086] R^A-2-c.

[0087] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



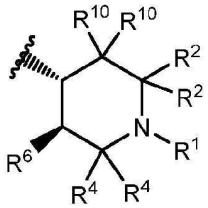
[0088] R^A-2-d.

[0089] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



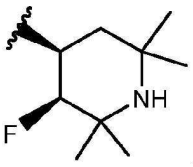
[0090] R^A-2-c.

[0091] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



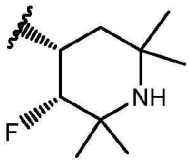
[0092] R^A-2-f.

[0093] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A-2-c는 하기이다:



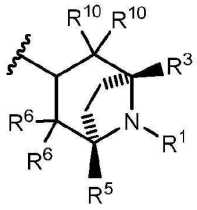
[0094] .

[0095] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A-2-d는 하기이다:

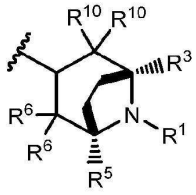


[0096] .

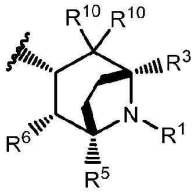
[0097] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 임의의 추가 입체이성질체를 포함하며, 여기서, R^A-5는 하기를 포함한다:



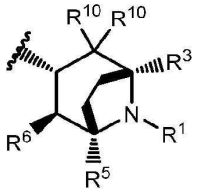
R^A-5-a



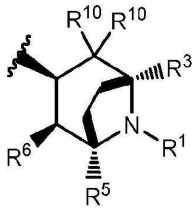
R^A-5-b



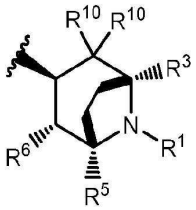
R^A-5-c



R^A-5-d



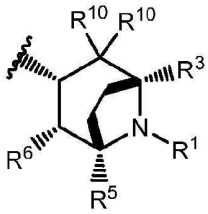
R^A-5-e



R^A-5-f

[0098] .

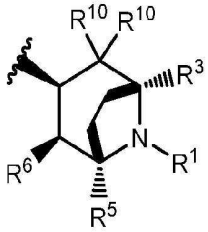
[0099] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



R^A-5-c.

[0100]

[0101] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:

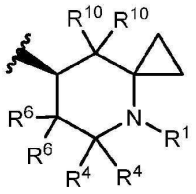


R^A-5-e.

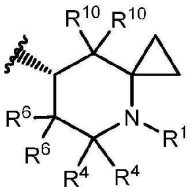
[0102]

[0103] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 및 이의 임의의 추가 입체이성질체를 포함하며, 여기서, R^A-7은 하기를 포함한다:

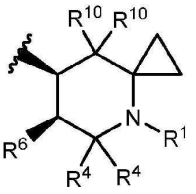
[0104]



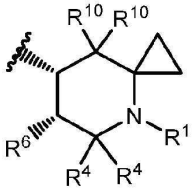
R^A-7-a



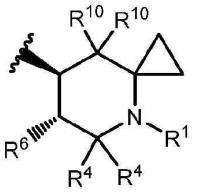
R^A-7-b



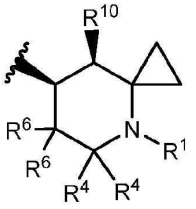
R^A-7-c



R^A-7-d

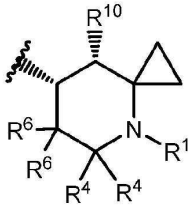


R^A-7-e

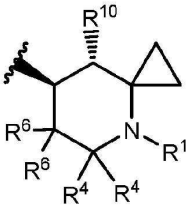


R^A-7-f

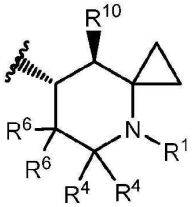
[0105]



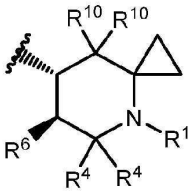
R^A-7-g



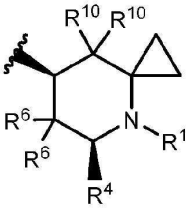
R^A-7-h



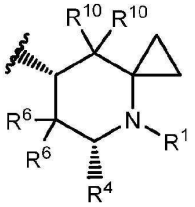
R^A-7-i



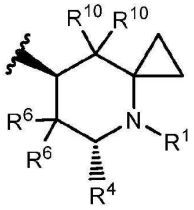
R^A-7-j



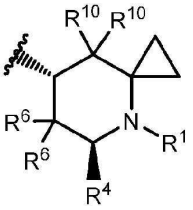
R^A-7-k



R^A-7-l

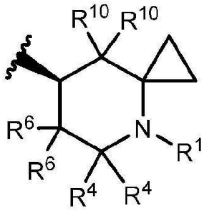


R^A-7-m



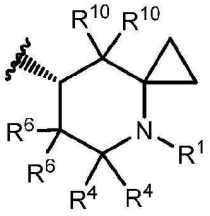
R^A-7-n

[0106] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



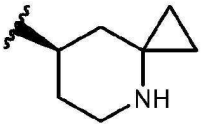
[0107] R^A-7-a.

[0108] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:

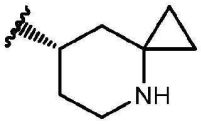


[0109] R^A-7-b.

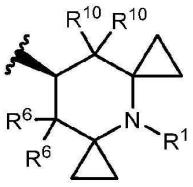
[0110] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A-7-a는 하기이다:

[0111] .

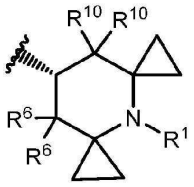
[0112] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A-7-b는 하기이다:

[0113] .

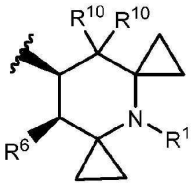
[0114] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 및 이의 임의의 추가 입체이성질체를 포함하며, 여기서, R^A-8은 하기를 포함한다:



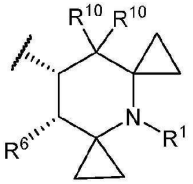
R^A-8-a



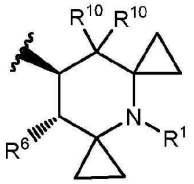
R^A-8-b



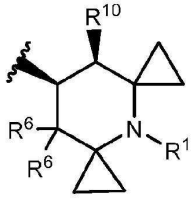
R^A-8-c



R^A-8-d

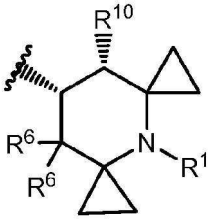


R^A-8-e

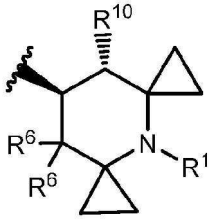


R^A-8-f

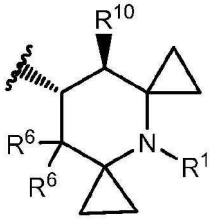
[0115]



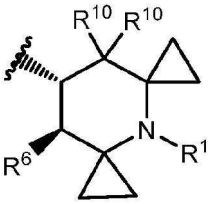
R^A-8-g



R^A-8-h



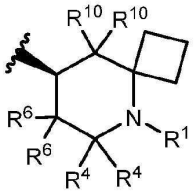
R^A-8-i



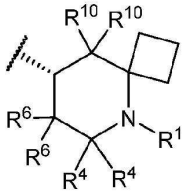
R^A-8-j

[0116] .

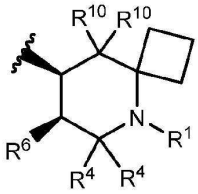
[0117] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 및 이의 임의의 추가 입체이성질체를 포함하며, 여기서, R^A-10은 하기를 포함한다:



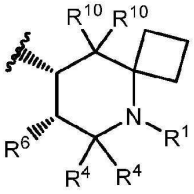
R^A-10-a



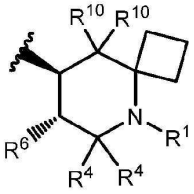
R^A-10-b



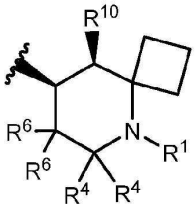
R^A-10-c



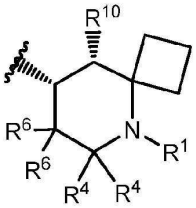
R^A-10-d



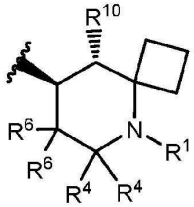
R^A-10-e



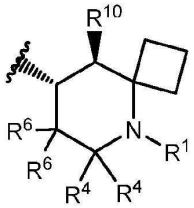
R^A-10-f



R^A-10-g

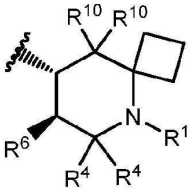


R^A-10-h

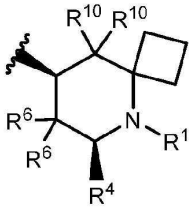


R^A-10-i

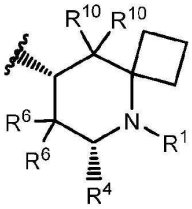
[0118]



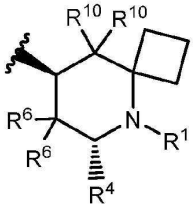
R^A-10-j



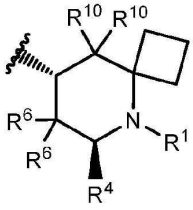
R^A-10-k



R^A-10-l



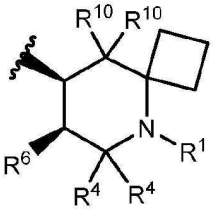
R^A-10-m



R^A-10-n

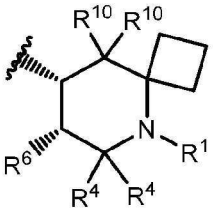
[0119] .

[0120] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



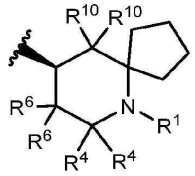
[0121] R^A-10-c.

[0122] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:

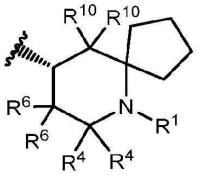


[0123] R^A-10-d.

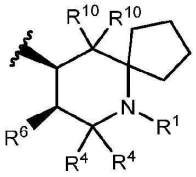
[0124] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 및 이의 임의의 추가 입체이성질체를 포함하며, 여기서, R^A-11은 하기를 포함한다:



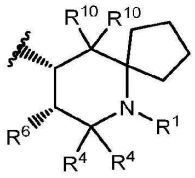
R^A-11-a



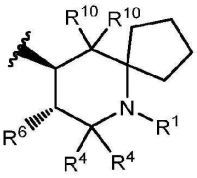
R^A-11-b



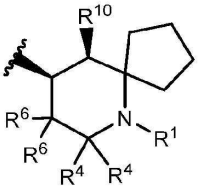
R^A-11-c



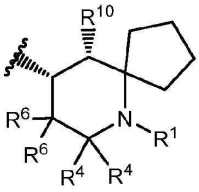
R^A-11-d



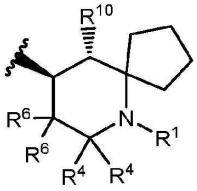
R^A-11-e



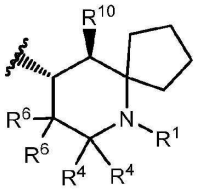
R^A-11-f



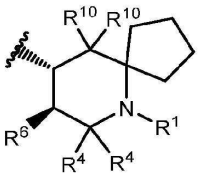
R^A-11-g



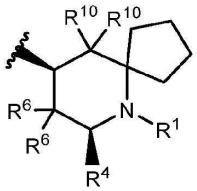
R^A-11-h



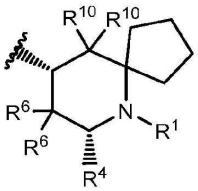
R^A-11-i



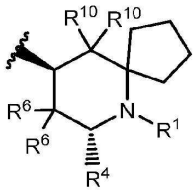
R^A-11-j



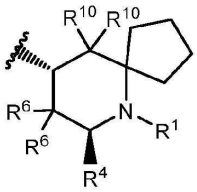
R^A-11-k



R^A-11-l



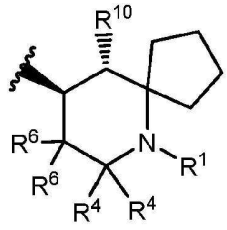
R^A-11-m



R^A-11-n

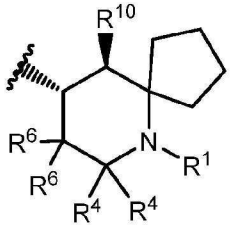
[0125] .

[0126] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



[0127] R^A-11-h.

[0128] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^A는 하기이다:



[0129] R^A-11-i.

[0130] 한 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, X^1은 CH, C-할로겐, 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0131] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, X^1은 CH이다.

[0132] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, X^1은 C-할로겐이며, 여기서, 할로겐은 브로모, 클로로, 플루오로, 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0133] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, X^1은 C-F이다.

[0134] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, X^1은 N이다.

[0135] 한 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, X^2는 CH 및 C-할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0136] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, X^2는 CH이다.

[0137] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, X^2는 C-할로겐이며, 여기서, 할로겐은 브로모, 클로로, 플루오로, 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0138] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, X^2는 CF이다.

[0139] 한 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^1은 수소, 히드록실, 및 C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0140] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^1은 수소 및 C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0141] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^1은 수소이다.

[0142] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^1은 히드록실이다.

[0143] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^1은 C_{1-4}알킬이다.

[0144] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^1은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 및 tert-부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_{1-4}알킬이다.

[0145] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^1은 메틸이다.

[0146] 한 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, 및 R^{11}은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, C_{1-4}알킬, 듀테로-C_{1-4}알킬, 할로-C_{1-4}알킬, 아미노, C_{1-4}알킬-아미노, (C_{1-4}알킬)$_2$-아미노, C_{1-4}알콕시, 및 할로-C_{1-4}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0147] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, 및 R^{11}은 각각 독립

적으로 수소, 할로겐, 및 C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0148] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, 및 R^{11}은 각각 독립적으로 수소이다.

[0149] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, 및 R^{11}은 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 및 tert-부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_{1-4}알킬이다.

[0150] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, 및 R^{11}은 각각 독립적으로 메틸이다.

[0151] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 및 tert-부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_{1-4}알킬이다.

[0152] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^2는 메틸이다.

[0153] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^3은 메틸이다.

[0154] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^2 및 R^3은 각각 메틸이다.

[0155] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 및 tert-부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_{1-4}알킬이다.

[0156] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^4는 메틸이다.

[0157] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^5는 메틸이다.

[0158] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^4 및 R^5는 각각 메틸이다.

[0159] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, 및 R^{11}은 각각 독립적으로 브로모, 클로로, 플루오로, 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되는 할로겐이다.

[0160] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, 및 R^{11}은 각각 독립적으로 플루오로이다.

[0161] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^7, R^8, R^{10}, 및 R^{11}은 각각 독립적으로 브로모, 클로로, 플루오로, 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되는 할로겐이다.

[0162] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^7, R^8, R^{10}, 및 R^{11}은 각각 독립적으로 플루오로이다.

[0163] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^7은 플루오로이다.

[0164] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^8은 플루오로이다.

[0165] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{10}은 플루오로이다.

[0166] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{11}은 플루오로이다.

[0167] 한 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^2 및 R^3은 이들이 부착된 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 0 또는 1개의 헤테로원자 고리 구성원을 포함하는 포화 3 내지 6원 고리를 형성한다.

[0168] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^2 및 R^3은 시클로프로판 고리를 형성한다.

[0169] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^2 및 R^3은 시클로부탄 고리를 형성한다.

[0170] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^2 및 R^3은 시클로펜탄 고리를 형성한다.

[0171] 한 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^2 및 R^4는 이들이 부착된 원자와 함께 포화 5 내지 10원 고리 시스템을 형성한다.

[0172] 한 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^2 및 R^7은 이들이 부착된 원자와 함께 포화 5 내지 10원 고리 시스템을 형성한다.

[0173] 한 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^4 및 R^5는 이들이 부착된 원자와 함께 N, O, 및 S로부터 선택되는 0 또는 1개의 헤테로원자 고리 구성원을 포함하는 포화 3 내지 6원 고리를 형성한다.

[0174] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^4 및 R^5는 시클로프로판 고리를 형성한다.

[0175] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^4 및 R^5는 시클로부탄 고리를 형성한다.

[0176] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^4 및 R^5는 시클로펜탄 고리를 형성한다.

[0177] 한 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{A1} 및 R^{A2}는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, C_{1-4}알킬, 듀테로-C_{1-4}알킬, 할로-C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로-C_{1-4}알콕시, C_{1-4}알콕시-C_{1-4}알킬, 아미노, C_{1-4}알킬-아미노, $(C_{1-4}$알킬$)_2$-아미노, 아미노-C_{1-4}알킬, 및 히드록시-C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0178] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{A1} 및 R^{A2}는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0179] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{A1} 및 R^{A2}는 각각 독립적으로 수소이다.

[0180] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{A1} 및 R^{A2}는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 및 tert-부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_{1-4}알킬이다.

[0181] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{A1} 및 R^{A2}는 각각 독립적으로 메틸이다.

[0182] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{A1}은 수소, 중수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, C_{1-4}알킬, 듀테로-C_{1-4}알킬, 할로-C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로-C_{1-4}알콕시, C_{1-4}알콕시-C_{1-4}알킬, 아미노, C_{1-4}알킬-아미노, $(C_{1-4}$알킬$)_2$-아미노, 아미노-C_{1-4}알킬, 및 히드록시-C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0183] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{A1}은 수소, 중수소, 할로겐, 시아노, C_{1-4}알킬, 듀테로-C_{1-4}알킬, 및 할로-C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0184] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{A1}은 수소이다.

[0185] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{A2}는 수소, 중수소, 할로겐, 히드록시, 시아노, C_{1-4}알킬, 듀테로-C_{1-4}알킬, 할로-C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 할로-C_{1-4}알콕시, C_{1-4}알콕시-C_{1-4}알킬, 아미노, C_{1-4}알킬-아미노, $(C_{1-4}$알킬$)_2$-아미노, 아미노-C_{1-4}알킬, 및 히드록시-C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0186] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{A2}는 수소 및 C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0187] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{A2}는 수소이다.

[0188] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{A2}는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 및 tert-

부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_{1-4}알킬이다.

[0189] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{A2}는 메틸이다.

[0190] 한 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{B1} 및 R^{B2}는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 할로겐, 히드록실, 시아노, C_{1-4}알킬, 듀테로-C_{1-4}알킬, 할로-C_{1-4}알킬, C_{1-4}알콕시, 듀테로-C_{1-4}알콕시, 및 할로-C_{1-4}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0191] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{B1} 및 R^{B2}는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 및 C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0192] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{B1} 및 R^{B2}는 각각 독립적으로 수소이다.

[0193] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{B1}은 수소이다.

[0194] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{B2}는 수소이다.

[0195] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{B1} 및 R^{B2}는 각각 독립적으로 C_{1-4}알킬이며, 여기서, C_{1-4}알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 및 tert-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0196] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{B1} 및 R^{B2}는 각각 독립적으로 메틸이다.

[0197] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{B1}은 메틸이다.

[0198] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{B2}는 메틸이다.

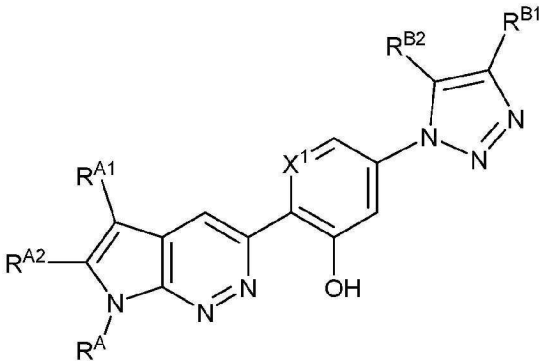
[0199] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{B1} 및 R^{B2}는 각각 독립적으로 할로겐이며, 여기서, 할로겐은 브로모, 클로로, 플루오로, 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0200] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{B1} 및 R^{B2}는 각각 독립적으로 클로로이다.

[0201] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물을 포함하며, 여기서, R^{B1}은 클로로이다.

[0202] 화학식 I의 화합물의 또 다른 양태는 화학식 Ia의 화합물이다:

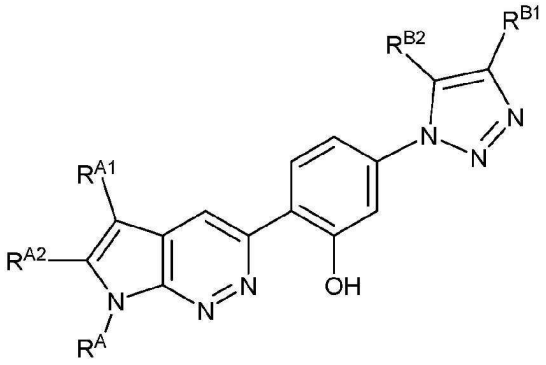
[0203] [화학식 Ia]



[0204] .

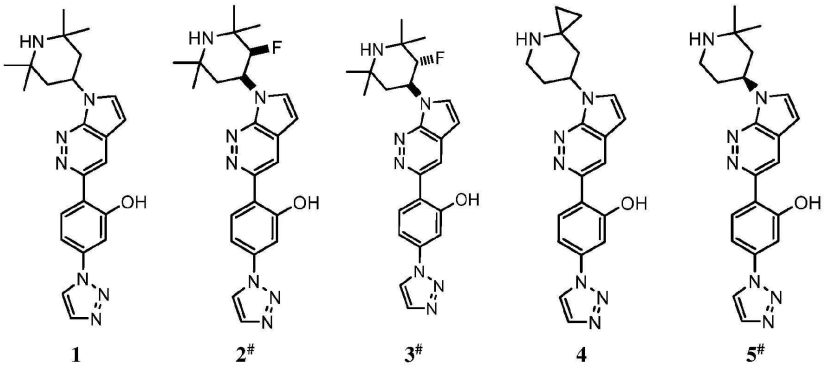
[0205] 화학식 I의 화합물의 또 다른 양태는 화학식 Ib의 화합물이다:

[0206] [화학식 Ib]

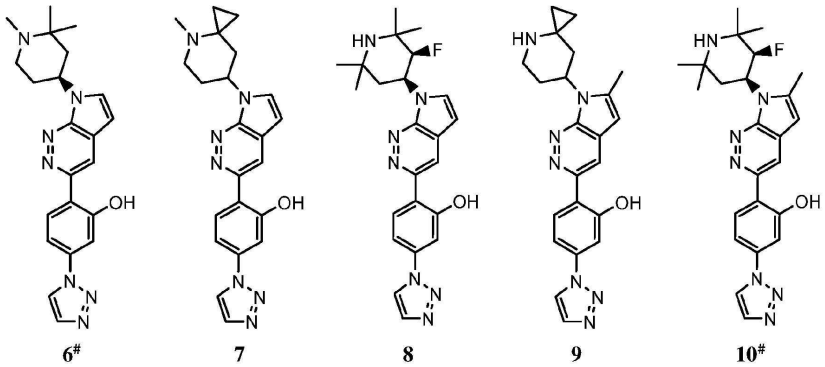


[0207]

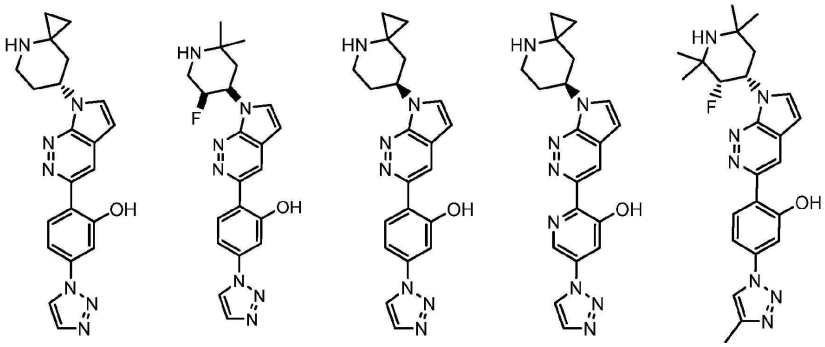
[0208] 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 양태는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 포함하며, 여기서, "#"은 화합물이 거울상이성질체의 라세미 혼합물임을 나타내며:



1 2# 3# 4 5#

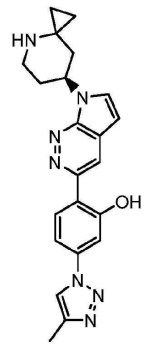


6# 7 8 9 10#

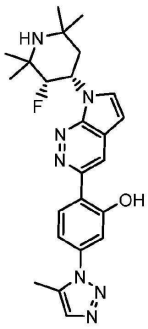


11 12# 13 14 15

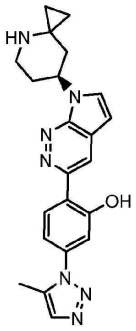
[0209]



16



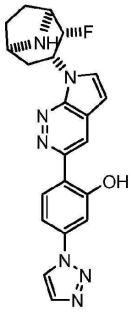
17



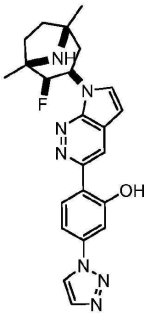
18



19



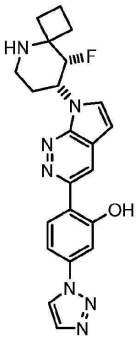
20#



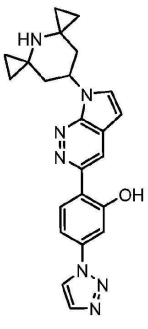
21#



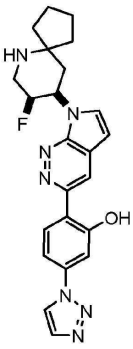
22



23#



24



25#





26, 및 27;

[0210]

[0211] 여기서, 화합물의 형태는 이의 염, 수화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체, 및 호변이성질체 형태로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0212] 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태(여기서, 화합물 번호(#)는 염 형태가 분리되었음을 나타냄)의 양태는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 포함한다:

Cpd	명칭
1	2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
2	2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 및 2-{7-[(3R,4R)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
3	2-{7-[(3R,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 및 2-{7-[(3S,4R)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
4	2-[7-(4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
5	2-{7-[(4RS)-2,2-디메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
6	5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-{7-[(4RS)-1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}페놀
7	2-[7-(4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
8	2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀)
9	2-[7-(4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
10	2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-6-메틸-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
11	2-{7-[(7R)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
12	2-{7-[(4S,5R)-5-플루오로-2,2-디메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 및 2-{7-[(4R,5S)-5-플루오로-2,2-디메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
13	2-{7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
14	2-{7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-올

[0213]

Cpd	명칭
15	2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
16	2-{7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
17	2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
18	2-{7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
19	5-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}페놀
20	2-{7-[(1S,2S,3R,5R)-2-플루오로-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 및 2-{7-[(1R,2R,3S,5S)-2-플루오로-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
21	2-{7-[(1S,2R,3R,5R)-2-플루오로-1,5-디메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 및 2-{7-[(1R,2S,3S,5S)-2-플루오로-1,5-디메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
22	2-{7-[(4S,5R)-5-플루오로-2,2-디메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
23	2-{7-[(8R,9R)-9-플루오로-5-아자스피로[3.5]노난-8-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 및 2-{7-[(8S,9S)-9-플루오로-5-아자스피로[3.5]노난-8-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
24	2-[7-(4-아자디스피로[2.1.2^{5}.3^{3}]데칸-9-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
25	2-{7-[(8S,9R)-8-플루오로-6-아자스피로[4.5]데칸-9-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 및 2-{7-[(8R,9S)-8-플루오로-6-아자스피로[4.5]데칸-9-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀
26	4-플루오로-2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페노, 및
27	3-플루오로-2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

[0214]

[0215] 여기서, 화합물의 형태는 그의 염, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체 및 호변이성질체 형태로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0216] 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 또 다른 양태는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 염이다:

Cpd	명칭
1	2-[7-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디히드로클로라이드
2	2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디히드로클로라이드 및 2-{7-[(3R,4R)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디히드로클로라이드
3	2-{7-[(3R,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디히드로클로라이드 및 2-{7-[(3S,4R)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디히드로클로라이드
4	2-[7-(4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디히드로클로라이드
5	2-{7-[(4RS)-2,2-디메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 히드로클로라이드
6	5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-{7-[(4RS)-1,2,2-트리메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}페놀 히드로클로라이드
7	2-[7-(4-메틸-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 히드로클로라이드
8	2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디히드로클로라이드
9	2-[7-(4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디포르메이트
10	2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-6-메틸-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 디포르메이트
12	2-{7-[(4S,5R)-5-플루오로-2,2-디메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 히드로클로라이드 및 2-{7-[(4R,5S)-5-플루오로-2,2-디메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 히드로클로라이드

[0217]

13	2-{7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 트리플루오로아세테이트
14	2-{7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-3-올 트리플루오로아세테이트
15	2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 포르메이트
16	2-{7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 포르메이트
17	2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 포르메이트
18	2-{7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}-5-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀 포르메이트 포르메이트, 및
19	5-(4-클로로-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-{7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일}페놀 포르메이트;

[0218]

[0219] 여기서, 화합물 염의 형태는 이의 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체, 및 호변이성질체 형태로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0220] 본 설명의 양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, HD를 치료하거나 개선하는 것을 필요로 하는 대상체에서 HD를 치료하거나 개선하기 위해 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태를 사용하는 방법을 포함한다.

[0221] 본 설명의 또 다른 양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 염 또는 이의 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, HD를 치료하거나 개선하는 것을 필요로 하는 대상체에서 HD를 치료하거나 개선하기 위해 화학식 I의 화합물 염 또는 이의 형태를 사용하는 방법을 포함한다.

[0222] 본 설명의 양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, HD를 치료하거나 개선하는 것을 필요로 하는 대상체에서 HD를 치료하거나 개선하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 용도를 포함한다.

[0223] 본 설명의 또 다른 양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 염 또는 이의 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, HD를 치료하거나 개선하는 것을 필요로 하는 대상체에서 HD를 치료하거나 개선하기 위한 화학식 I의 화합물 염 또는 이의 형태의 용도를 포함한다.

[0224] 화학적 정의

[0225] 상기 및 본 명세서 전반에 걸쳐 사용된 화학 용어는 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 당업자는 다음과 같은 의미를 갖는 것으로 이해해야 한다.

[0226] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "C_{1-4}알킬"은 일반적으로 메틸, 에틸, n-프로필(프로필 또는 프로파닐로도 지칭됨), 이소프로필, n-부틸(부틸 또는 부타닐로도 지칭됨), 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 직쇄 또는 분지쇄 구성의 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 양태에서, C_{1-4}알킬은 C_{1-4}알킬 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. C_{1-4}알킬 라디칼은 이용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우, 본원에 기재된 치환기 종으로 선택적으로 치환된다.

[0227] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "C_{2-4}알케닐"은 일반적으로 에테닐(비닐로도 지칭됨), 알릴, 및 프로페닐, 및 부테닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 직쇄 또는 분지쇄 구성의 2 내지 4개의 탄소 원자 및 내부에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 부분 불포화 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 양태에서, C_{2-4}알케닐은 C_{2-3}알케닐 및 C_{2-4}알케닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. C_{2-4}알케닐 라디칼은 이용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우, 본원에 기재된 치환기 종으로 선택적으로 치환된다.

[0228] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "C_{2-4}알키닐"은 일반적으로 에티닐, 프로피닐, 및 부티닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 직쇄 또는 분지쇄 구성의 2 내지 4개의 탄소 원자 및 내부에 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 부분 불포화 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 양태에서, C_{2-4}알키닐은 C_{2-3}알키닐 및 C_{2-4}알키닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. C_{2-4}알키닐 라디칼은 이용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우, 본원에 기재된 치환기 종으로 선택적으로 치환된다.

[0229] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "C_{1-4}알콕시"은 일반적으로 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 일반식: -O-C_{1-4}알킬의 직쇄 또는 분지쇄 구성의 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 양태에서, C_{1-4}알콕시는 C_{1-4}알콕시 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. C_{1-4}알콕시 라디칼은 이용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우, 본원에 기재된 치환기 종으로 선택적으로 치환된다.

[0230] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "C_{3-10}시클로알킬"은 일반적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 1*H*-인다닐, 인데닐, 테트라히드로-나프탈레닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 포화 또는 부분 불포화 단환식, 이환식 또는 다환식 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 양태에서, C_{3-10}시클로알킬은 C_{3-8}시클로알킬, C_{5-8}시클로알킬, C_{3-10}시클로알킬 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. C_{3-10}시클로알킬 라디칼은 이용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우, 본원에 기재된 치환기 종으로 선택적으

로 치환된다.

[0231] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 일반적으로 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 플루오레닐, 아줄레닐, 페난트레닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 단환식, 이환식 또는 다환식 방향족 탄소 원자 고리 구조 라디칼을 지칭한다. 아릴 라디칼은 이용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우, 본원에 기재된 치환기 종으로 선택적으로 치환된다.

[0232] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 일반적으로 하나 이상의 탄소 원자 고리 구성원이 구조적 안정성에 의해 허용되는 경우, O, S 또는 N 원자와 같은 하나 이상의 헤테로원자로 대체된 단환식, 이환식 또는 다환식 방향족 탄소 원자 고리 구조 라디칼을 지칭하며, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 1,3-티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조이미다졸릴, 1,3-벤조티아졸릴, 1,3-벤족사졸릴, 퓨리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 1,3-디아지닐, 1,2-디아지닐, 1,2-디아졸릴, 1,4-디아자나프탈레닐, 아크리디닐, 푸로[3,2-*b*]피리디닐, 푸로[3,2-*c*]피리디닐, 푸로[2,3-*c*]피리디닐, 6*H*-티에노[2,3-*b*]피롤릴, 티에노[3,2-*c*]피리디닐, 티에노[2,3-*d*]피리미디닐, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리디닐, 1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리디닐, 피롤로[1,2-*a*]피라지닐, 피롤로[1,2-*b*]피리다지닐, 피라졸로[1,5-*a*]피리디닐, 피라졸로[1,5-*a*]피라지닐, 이미다조[1,2-*a*]피리디닐, 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리디닐, 이미다조[1,2-*a*]피리미디닐, 이미다조[1,2-*c*]피리미디닐, 이미다조[1,2-*b*]피리다지닐, 이미다조[1,2-*a*]피라지닐, 이미다조[2,1-*b*][1,3]티아졸릴, 이미다조[2,1-*b*][1,3,4]티아디아졸릴, [1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리디닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 헤테로아릴 라디칼은 이용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 본원에 기재된 바와 같은 치환기 종으로 탄소 또는 질소 원자 고리 구성원 상에서 선택적으로 치환된다.

[0233] 특정 양태에서, 헤테로아릴 라디칼에 대한 명명법은 다를 수 있으며, 예컨대 비제한적인 예에서, 푸라닐은 푸릴로도 지칭될 수 있으며, 티에닐은 티오페닐로도 지칭될 수 있고, 피리디닐은 피리딜로도 지칭될 수 있고, 벤조티에닐은 벤조티오페닐로도 지칭될 수 있고, 1,3-벤족사졸릴은 1,3-벤조옥사졸릴로도 지칭될 수 있다.

[0234] 특정 다른 양태에서, 헤테로아릴 라디칼에 대한 용어는 또한 다른 위치이성질체를 포함할 수 있으며, 예컨대 비제한적인 예에서, 용어 피롤릴은 또한 2*H*-피롤릴, 3*H*-피롤릴 등을 포함할 수 있고, 용어 피라졸릴 또한 1*H*-피라졸릴 등을 포함할 수 있고, 용어 이미다졸릴은 또한 1*H*-이미다졸릴 등을 포함할 수 있고, 용어 트리아졸릴은 또한 1*H*-1,2,3-트리아졸릴 등을 포함할 수 있고, 용어 옥사디아졸릴은 또한 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴 등을 포함할 수 있고, 용어 테트라졸릴은 또한 1*H*-테트라졸릴, 2*H*-테트라졸릴 등을 포함할 수 있고, 용어 인돌릴은 또한 1*H*-인돌릴 등을 포함할 수 있고, 용어 인다졸릴은 또한 1*H*-인다졸릴, 2*H*-인다졸릴 등을 포함할 수 있고, 용어 벤조이미다졸릴은 또한 1*H*-벤조이미다졸릴을 포함할 수 있고, 용어 퓨리닐은 또한 9*H*-퓨리닐 등을 포함할 수 있다.

[0235] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로시클릴"은 일반적으로 하나 이상의 탄소 원자 고리 구성원이 구조적 안정성에 의해 허용되는 경우, 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 트리아졸리닐, 트리아졸리디닐, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 테트라졸리닐, 테트라졸리디닐, 피라닐, 디히드로-2*H*-피라닐, 티오피라닐, 1,3-디옥사닐, 1,2,5,6-테트라히드로피리디닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,4-디아제파닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,4-벤조디옥사닐, 2,3-디히드로-1,4-벤조디옥시닐, 헥사히드로피롤로[3,4-*b*]피롤-(1*H*)-일, (3a*S*,6a*S*)-헥사히드로피롤로[3,4-*b*]피롤-(1*H*)-일, (3a*R*,6a*R*)-헥사히드로피롤로[3,4-*b*]피롤-(1*H*)-일, 헥사히드로피롤로[3,4-*b*]피롤-(2*H*)-일, (3a*S*,6a*S*)-헥사히드로피롤로[3,4-*b*]피롤-(2*H*)-일, (3a*R*,6a*R*)-헥사히드로피롤로[3,4-*b*]피롤-(2*H*)-일, 헥사히드로피롤로[3,4-*c*]피롤-(1*H*)-일, (3a*R*,6a*S*)-헥사히드로피롤로[3,4-*c*]피롤-(1*H*)-일, (3a*R*,6a*R*)-헥사히드로피롤로[3,4-*c*]피롤-(1*H*)-일, 옥타히드로-5*H*-피롤로[3,2-*c*]피리디닐, 옥타히드로-6*H*-피롤로[3,4-*b*]피리디닐, (4a*R*,7a*R*)-옥타히드로-6*H*-피롤로[3,4-*b*]피리디닐, (4a*S*,7a*S*)-옥타히드로-6*H*-피롤로[3,4-*b*]피리디닐, 헥사히드로피롤로[1,2-*a*]피라진-(1*H*)-일, (7*R*,8a*S*)-헥사히드로피롤로[1,2-*a*]피라진-(1*H*)-일, (8a*S*)-헥사히드로피롤로[1,2-*a*]피라진-(1*H*)-일, (8a*R*)-헥사히드로피롤로[1,2-*a*]피라진-(1*H*)-일, (8a*S*)-옥타히드로피롤로[1,2-*a*]피라진-(1*H*)-일, (8a*R*)-옥타히드로피롤로[1,2-*a*]피라진-(1*H*)-일, 헥사히드로피롤로[1,2-*a*]피라진-(2*H*)-온, 옥타히드로-2*H*-피리도[1,2-*a*]피라지닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥실, (1*R*,5*S*)-3-아자비시클로[3.1.0]헥실, 8-아자비시클로[3.2.1]옥틸, (1*R*,5*S*)-8-아자비시클로[3.2.1]옥틸, 8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-

에닐, (1*R*,5*S*)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-에닐, 9-아자비시클로[3.3.1]노닐, (1*R*,5*S*)-9-아자비시클로[3.3.1]노닐, 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵틸, (1*S*,4*S*)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵틸, 2,5-디아자비시클로[2.2.2]옥틸, 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥틸, (1*R*,5*S*)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥틸, 1,4-디아자비시클로[3.2.2]노닐, 아자스피로[3.3]헵틸, 2,6-디아자스피로[3.3]헵틸, 2,7-디아자스피로[3.5]노닐, 5,8-디아자스피로[3.5]노닐, 2,7-디아자스피로[4.4]노닐, 6,9-디아자스피로[4.5]데실 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는, O, S 또는 N 원자와 같은 헤테로원자로 대체되는 포화 또는 부분 불포화 단환식, 이환식 또는 다환식 탄소 원자 고리 구조 라디칼을 지칭한다. 헤테로시클릴 라디칼은 이용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 본원에 기재된 치환기 종으로 탄소 또는 질소 원자 고리 구성원 상에서 선택적으로 치환된다.

[0236] 특정 양태에서, 헤테로시클릴 라디칼에 대한 명명법은 다를 수 있으며, 예컨대 비제한적인 예에서, 1,3-벤조디옥솔릴은 벤조[*d*][1,3]디옥솔릴로도 지칭될 수 있고, 2,3-디히드로-1,4-벤조디옥시닐은 2,3-디히드로벤조[*b*][1,4]디옥시닐로도 지칭될 수 있다.

[0237] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "듀테로-C_{1-4}알킬"은 다음 일반식의 라디칼을 지칭하며: -C_{1-4}알킬-듀테로, 여기서, C_{1-4}알킬은 이용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우, 하나 이상의 중수소 원자로 부분적으로 또는 완전히 치환된다.

[0238] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "C_{1-4}알콕시-C_{1-4}알킬"은 일반식: -C_{1-4}알킬-O-C_{1-4}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0239] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "C_{1-4}알킬-아미노"는 일반식: -NH-C_{1-4}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0240] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "(C_{1-4}알킬)$_2$-아미노"는 일반식: -N(C_{1-4}알킬)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0241] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "C_{1-4}알킬-티오"는 일반식: -S-C_{1-4}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0242] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아미노-C_{1-4}알킬"은 일반식: -C_{1-4}알킬-NH_2의 라디칼을 지칭한다.

[0243] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 일반적으로 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함하는 할로겐 원자 라디칼을 지칭한다.

[0244] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로-C_{1-4}알콕시"는 일반식: -O-C_{1-4}알킬-할로의 라디칼을 지칭하며, 여기서, C_{1-4}알킬은 이용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 할로겐 원자로 부분적으로 또는 완전히 치환된다.

[0245] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로-C_{1-4}알킬"은 일반식: -C_{1-4}알킬-할로의 라디칼을 지칭하며, 여기서, C_{1-4}알킬은 이용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 할로겐 원자로 부분적으로 또는 완전히 치환된다.

[0246] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "히드록시"는 일반식: -OH의 라디칼을 지칭한다.

[0247] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "히드록시-C_{1-4}알킬"은 일반식: -C_{1-4}알킬-OH의 라디칼을 지칭하며, 여기서, C_{1-4}알킬은 이용 가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 히드록시 라디칼로 부분적으로 또는 완전히 치환된다.

[0248] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치환기"는 지정된 원자의 정상 원자가가 초과되지 않는 한, 지정된 원자 상의 하나 이상의 수소를 대체하여 지정된 원자 위치에서 치환되고, 치환으로 인해 안정한 화합물이 생성되는 코어 분자의 원자 상의 위치 변수를 의미한다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 그러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다. 당업자는 본원에 기재되거나 제시된 바와 같이 만족스럽지 않은 것으로 보이는 원자가를 갖는 임의의 탄소 및 헤테로원자가 기재되거나 제시된 원자가를 만족시키기에 충분한 수의 수소 원자(들)를 갖는 것으로 가정된다는 점에 유의해야 한다. 어떤 경우에는 부착점으로서 이중 결합(예를 들어, "옥소" 또는 "=O")을 갖는 하나 이상의 치환기가 치환기 그룹 내에서 본원에 기재, 제시 또는 나열될 수 있으며, 여기서 구조는 화학식 I의 핵심 구조에 대한 부착점으로 단일 결합만을 나타낼 수 있다. 당업자는 단일 결합만이 도시되어 있지만 이들 치환기에는 이중 결합이 의도된다는 것을 이해할 것이다.

[0249] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "등"은 본원에 제공된 화학 용어의 정의와 관련하여 당업자가 예상할 수 있는 화학 구조의 변형이 제한 없이 이성질체(쇄, 분지 또는 위치 구조 이성질체 포함), 고리 시스템의 수화(단환식, 이환식 또는 다환식 고리 구조의 포화 또는 부분 불포화 포함) 및 안정한 화합물을 생성하는 이용 가능한 원자

가에 의해 허용되는 기타 모든 변형을 포함함을 의미한다.

[0250] 본 설명의 목적을 위해, 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태에 대한 하나 이상의 치환기 변수가 화학식 I의 화합물에 혼입된 작용기를 포함하는 경우, 개시된 화합물 내의 임의의 위치에 나타나는 각각의 작용기는 독립적으로 선택되고, 적절하게는 독립적으로 및/또는 선택적으로 치환된다.

[0251] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "독립적으로 선택된" 또는 "각각 선택된"은 화학식 I의 구조에서 2회 이상 발생할 수 있는 치환기 목록의 기능적 변수를 의미하며, 각 경우의 치환 패턴은 임의의 다른 상황에서는 독립적인 패턴이 발생한다. 또한, 본원에 기재된 화합물에 대한 임의의 일반식 또는 구조에 대한 일반 치환기 변수의 사용은 일반 치환기를 특정 속에 포함된 종 치환기로 대체하는 것을 포함하는 것으로 이해되며, *예를 들어*, 아릴은 페닐 또는 나프탈레닐 등으로 대체될 수 있으며, 생성된 화합물은 본원에 기재된 화합물의 범위 내에 포함되어야 한다.

[0252] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "~의 각 경우" 또는 "각 경우, 존재하는 경우에는"는 "...C_{3-14}시클로알킬, C_{3-14}시클로알킬-C_{1-4}알킬, 아릴, 아릴-C_{1-4}알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C_{1-4}알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴-C_{1-4}알킬"과 같은 문구 앞에 사용되는 경우, 각각 단독으로 또는 치환기로서 존재할 때 C_{3-14}시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 고리 시스템을 지칭하도록 의도된다.

[0253] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "선택적으로 치환된"은 특정 치환기 변수, 기, 라디칼 또는 모이어티로의 임의의 치환을 의미한다.

[0254] 화합물 형태

[0255] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "형태"는 이의 유리 산, 유리 염기, 염, 수화물, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 입체이성질체, 및 호변이성질체 형태로 이루어진 군으로부터 선택되는 형태를 갖는 화학식 I의 화합물을 의미한다.

[0256] 본원에 기재된 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물의 형태는 이의 유리 산, 유리 염기 또는 염이다.

[0257] 본원에 기재된 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물의 형태는 이의 염이다.

[0258] 본원에 기재된 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물의 형태는 이의 입체이성질체, 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다.

[0259] 본원에 기재된 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물의 형태는 이의 호변이성질체이다.

[0260] 본원에 기재된 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물의 형태는 이의 동위원소이다.

[0261] 본원에 기재된 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물의 형태는 약제학적으로 허용 가능한 형태이다.

[0262] 본원에 기재된 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태는 사용을 위해 단리된다.

[0263] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "단리된"은 본원에 기술되거나 당업자에게 잘 알려진 단리 또는 정제 공정 또는 공정들(*예를 들어*, 크로마토그래피, 재결정화 등)에 따라, 본원에 기술되거나 당업자에게 잘 알려진 표준 분석 기술에 의해 특성화될 만큼 충분한 순도로 합성 공정(*예를 들어*, 반응 혼합물로부터) 또는 천연 공급원 또는 이들의 조합으로부터 단리 및/또는 정제된 후 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 물리적 상태를 의미한다.

[0264] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "보호된"은 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 작용기가 화합물이 반응될 때 보호된 부위에서 바람직하지 않은 부반응을 배제하도록 변형된 형태임을 의미한다. 적합한 보호 기는 당업자뿐만 아니라 예를 들어 T.W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis*(1991), Wiley, New York와 같은 표준 교과서를 참조하여 인식될 것이다. 이러한 작용기에는 히드록시, 페놀, 아미노 및 카르복실산이 포함된다. 히드록시 또는 페놀에 적합한 보호 기에는 트리알킬실릴 또는 디아릴알킬실릴(예를 들어, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라히드로피라닐, 벤질, 치환된 벤질, 메틸, 메톡시메탄올, 등이 포함된다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 대한 적합한 보호 기에는 t-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 등이 포함된다. 카르복실산에 대한 적합한 보호 기에는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스테르가 포함된다. 특정 경우에, 보호 기는 또한 중합체 수지, 예컨대 Wang 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지일 수 있다. 보호 기는 본원에 기재된 바와 같이 당업자에게 잘 알려져 있는 표준 기술에 따라 추가되거나 제거될 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 보호된 유도체가 그 자체로 약리학적 활성을 갖지 않을 수 있지만, 이들이 대상체에게 투여된 후 체내에서 대사되어 약리학적으로 활성인 본원에 기재된 화합물을 형성할 수 있다는 것도 당업자라면 이해

할 수 있을 것이다.

[0265] 본원에 기재된 하나 이상의 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용 가능한 용매와 함께 용매화된 형태로 존재할 수 있으며, 본원의 설명은 용매화된 형태와 용매화되지 않은 형태를 모두 포함하도록 의도된다.

[0266] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "용매화물"은 본원에 기재된 화합물과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합에는 수소 결합을 포함하여 다양한 정도의 이온 결합과 공유 결합이 포함된다. 특정 예에서, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자에 통합되는 경우, 용매화물은 단리될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "용매화물"은 용액상 및 단리 가능한 용매화물을 모두 포함한다. 적합한 용매화물의 비제한적인 예에는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등이 포함된다.

[0267] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인, 용매화물을 의미한다.

[0268] 화학식 I의 화합물은 염을 형성할 수 있으며, 이는 본 설명의 범위 내에 포함되도록 의도된다. 본원의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태에 대한 언급은 달리 표시되지 않는 한 이의 염 형태에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용된 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기산으로 형성된 산성 염뿐만 아니라 무기 및/또는 유기 염기로 형성된 염기성 염을 의미한다. 또한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태가 염기성 모이어티, 예컨대, 제한 없이 아민 모이어티, 및 산성 모이어티, 예컨대, 비제한적으로 카르복실산을 모두 함유하는 경우, 양쪽성 이온("내부 염")이 형성될 수 있으며, 이는 본원에서 사용된 용어 "염(들)" 내에 포함된다.

[0269] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염(들)"은 본원에 사용된 바와 같이, 포유동물에 사용하기에 안전하고 효과적인(즉, 무독성, 생리학적으로 허용 가능한) 본원에 기재된 화합물의 염을 의미하며, 생물학적 활성을 보유하는 염도 있지만, 다른 염도 유용하다. 화학식 I의 화합물의 염은 예를 들어 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태를 염이 침전되거나 수성 매질에서 동결건조되는 것과 같은 매질 중에서 일정량, 예컨대 등가량의 산 또는 염기와 반응시킴으로써 형성될 수 있다.

[0270] 약제학적으로 허용 가능한 염에는 본원에 기재된 화합물에 존재하는 산성 또는 염기성 기의 하나 이상의 염이 포함된다. 산 부가 염의 특정 양태에는 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 부티레이트, 클로라이드, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 겐티시네이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 글루타메이트, 요오다이드, 이소니코티네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 나프탈렌설포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 사카레이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔설포네이트(또한 토실레이트로도 알려져 있음), 트리플루오로아세테이트 염 등이 포함되며, 이에 제한되지 않는다. 산 부가 염의 어떤 특정 양태에는 염화물, 브롬화물 또는 이염화물이 포함된다.

[0271] 추가로, 일반적으로 염기성 약제학적 화합물로부터 약제학적으로 유용한 염의 형성에 적합한 것으로 간주되는 산은 예를 들어 문헌[P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (*2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences(*1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics(*1986) 33, 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry(*1996), Academic Press, New York]; 및 *The Orange Book(*Food & Drug Administration, Washington, D.C. 웹사이트 상)에 논의되어 있다. 이들 개시내용은 본원에 인용되어 포함된다.

[0272] 적합한 염기성 염에는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 염이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0273] 이러한 모든 산 염 및 염기 염은 본원에 기재된 약제학적으로 허용 가능한 염의 범위 내에 포함되도록 의도된다. 또한, 이러한 모든 산 및 염기 염은 본 설명의 목적을 위해 해당 화합물의 유리 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0274] 화학식 I의 화합물 및 이의 형태는 호변이성질체 형태로 추가로 존재할 수 있다. 이러한 모든 호변이성질체 형태는 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 범위 내에 포함되는 것으로 고려되고 의도된다.

[0275] 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태는 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 설명은 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성질체 형태뿐만 아니라 라세미 혼합물을 비롯한 이들의 혼합물을 포함하도록 의도된다.

[0276] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 포함할 수 있으며, 그 자체로 라세미 혼합물(*R/S*) 또는 실질적으로 순수한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 화합물은 또한 실질적으로 순수한(*R*) 또는 (*S*) 거울상이성질체(하나의 키랄 중심이 존재하는 경우)로서 존재할 수 있다. 한 특정 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 (*S*) 이성질체이고, 실질적으로 (*S*) 이성질체만을 포함하는 거울상이성질체적으로 순수한 조성물로서 존재할 수 있다. 또 다른 특정 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 (*R*) 이성질체이고, 실질적으로 (*R*) 이성질체만을 포함하는 거울상이성질체적으로 순수한 조성물로서 존재할 수 있다. 당업자는 하나 이상의 키랄 중심이 존재할 때, 본원에 기재된 화합물이 *IUPAC* 명명법 권고에 정의된 바와 같은 (*R,R*), (*R,S*), (*S,R*) 또는 (*S,S*) 이성질체로서 존재할 수도 있음을 인지할 것이다.

[0277] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "키랄"은 4개의 동일하지 않은 치환기에 결합된 탄소 원자를 지칭한다. 본원에 사용된 입체화학적 정의 및 관례는 일반적으로 문헌[S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]를 따른다. 광학 활성 화합물을 기술하는 데 있어서, 접두사 D 및 L, 또는 *R* 및 *S*는 그의 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 구성을 나타내는 데 사용된다. 고려중인 키랄 중심에 부착된 치환기는 Cahn, Ingold 및 Prelog의 서열 규칙(문헌[Cahn et al. Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385]; 정오표 511)에 따라 순위가 매겨진다.

[0278] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로 순수한"은 단일 이성질체의 90% 이상의 양, 92% 이상의 양, 95% 이상의 양, 98% 이상의 양, 99% 이상의 양, 또는 100%의 양의 단일 이성질체로 실질적으로 이루어진 화합물을 지칭한다.

[0279] 설명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태는 90% 이상의 양, 92% 이상의 양, 95% 이상의 양, 98% 이상의 양, 99% 이상의 양, 또는 100%의 양으로 존재하는 실질적으로 순수한 (*S*) 거울상이성질체 형태이다.

[0280] 설명의 한 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태는 90% 이상의 양, 92% 이상의 양, 95% 이상의 양, 98% 이상의 양, 99% 이상의 양, 또는 100%의 양으로 존재하는 실질적으로 순수한 (*R*) 거울상이성질체 형태이다.

[0281] 본원에 사용된 바와 같이, "라세미체"는 제한 없이, 약 50/50, 약 60/40, 약 70/30, 또는 약 80/20의 비율과 같은 혼합물을 포함하는, "거울상이성질체적으로 순수"하지 않은 등각 형태의 임의의 혼합물이다.

[0282] 또한, 본 설명은 모든 기하 및 위치 이성질체를 포함한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태가 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스-형태뿐만 아니라 혼합물도 설명의 범위 내에 포함된다. 부분입체이성질체 혼합물은 당업자에게 잘 알려진 방법, 예컨대 예를 들어, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 물리적 화학적 차이에 기초하여 개별적인 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 키랄 HPLC 컬럼 또는 당업자에게 공지된 다른 크로마토그래피 방법을 사용하여 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 또한 적당한 광학 활성 화합물(*예를 들어*, 키랄 알코올 또는 모셔산(Mosher's acid) 염화물과 같은 키랄 보조제)과의 반응으로 거울상이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 개별 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환(*예를 들어*, 가수분해)함으로써 분리될 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물 중 일부는 회전장애이성질체(*예를 들어*, 치환된 바이아릴)일 수 있고, 본 설명의 일부로 간주된다.

[0283] 용어 "염", "용매화물", 등의 사용은 본 화합물의 염, 용매화물, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변이성질체에 동일하게 적용되도록 의도된다.

[0284] 용어 "동위원소"는 본원에 언급된 것과 동일하지만 하나 이상의 원자가 일반적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 점에서 본원에 기재된 동위원소-풍부 화합물을 지칭한다. 본원에 기재된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예에는 각각 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{35}Cl 및 ^{36}Cl이 포함되며, 이들 각각도 본 설명의 범위 내에 있다.

[0285] 화합물 용도

[0286] 본 설명의 양태는 유효량의 화합물 또는 이의 형태를 HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 HD를 치료하거나 개선하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 사용 방법에 관한 것이다.

[0287] 본 설명의 또 다른 양태는 HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체의 HD를 치료하거나 개선하기 위한 화학식 I

의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0288] 본 설명의 또 다른 양태는 HD에 대한 활성을 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0289] 본 설명의 양태는 부가적 또는 상승적 활성을 제공하여 HD를 치료 또는 개선하기 위한 조합 생성물의 개발을 가능하게 하기 위한 조합 요법에서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0290] 단일요법 용도에 더하여, 본 화합물은 하나 이상의 공지된 제제와 부가적 또는 상승적 활성을 갖는, 현재 표준 제제와의 조합 요법에 유용하다.

[0291] 하나 이상의 공지된 약물과 조합하여 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조합 요법은 HD가 공지된 약물에 반응하는지 여부에 관계없이 HD를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0292] 본 설명의 특정 양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태 및 유효량의 하나 이상의 제제(들)을 투여하는 단계를 포함하는, HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체의 HD를 치료하거나 개선하기 위한 조합 요법에서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 용도를 포함한다.

[0293] 본 설명의 특정한 특정 양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태 및 유효량의 하나 이상의 제제(들)을 투여하는 단계를 포함하는, HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체의 HD를 치료하거나 개선하기 위한 조합 요법에서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 용도를 포함한다.

[0294] 본원에 제공된 용도 또는 방법의 한 양태에서, 하나 이상의 추가 제제와 조합하여 사용되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태는 대상체 또는 환자에게 투여하거나, 또는 세포를 추가 제제(들)과 접촉시키는 것 전에, 동시에, 또는 그 이후에 대상체에게 투여되거나, 대상체 또는 환자 세포(들)과 접촉될 수 있다. 화학식 I의 화합물(들) 또는 이의 형태 및 추가 제제(들)은 단일 조성물 또는 다른 조성물로 대상체에게 투여되거나 세포와 접촉될 수 있다. 구체적 양태에서, 화학식 I의 화합물(들) 또는 이의 형태는 HTT 발현을 억제하기 위한 유전자 요법(*예를 들어*, 바이러스 전달 벡터 사용) 또는 또 다른 소분자 HTT 억제제의 투여와 조합하여 사용된다. 또 다른 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물(들) 또는 이의 형태는 분화된 비돌연변이 HTT 줄기 세포를 사용한 세포 대체와 조합하여 사용된다. 또 다른 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물(들) 또는 이의 형태는 분화된 HTT 줄기 세포를 사용한 세포 대체와 조합하여 사용된다.

[0295] 한 양태에서, 완화 치료를 포함하는, 지지적 표준 치료 요법과 조합된 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 용도가 본원에 제공된다.

[0296] 본 설명의 양태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태 및 HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HD를 치료하거나 개선하기 위한 조합 요법에서 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태 및 유효량의 하나 이상의 제제(들)을 투여하기 위한 지침을 포함하는 키트의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 용도를 포함한다.

[0297] 따라서, 본 설명은 HD를 치료하거나 개선하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다. 본 설명의 용도에 따라, HD를 선택적으로 치료하거나 개선하는 데 유용한 화합물이 확인되었으며, HD를 치료하거나 개선하기 위한 이들 화합물의 용도가 제공되었다.

[0298] 본 설명의 용도의 또 다른 양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태를 HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 HD를 치료하거나 개선하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0299] 본 설명의 용도의 또 다른 양태는 HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 HD를 치료하거나 개선하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 사용 방법에 관한 것이다.

[0300] 본 설명의 용도의 또 다른 양태는 HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 HD를 치료하거나 개선하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 사용 방법에 관한 것이다.

[0301] 본 설명의 용도의 또 다른 양태는 HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 약제를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 HD를 치료하거나 개선하기 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0302] 본 설명의 용도의 또 다른 양태는 HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체의 HD를 치료하거나 개선하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태 및 화합물을 투여하기 위한 지침을 포함하는 키트의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 용도에 관한 것이다.

[0303] 한 측면에서, 이러한 각각의 양태의 경우, 대상체는 치료 경험이 없다. 또 다른 측면에서, 이러한 각각의 양태의 경우, 대상체는 치료 경험이 없는 것이 아니다.

[0304] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는"은 (i) 질환, 장애 및/또는 병태에 걸리기 쉬운 경향이 있지만 아직 해당 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있는 것으로 진단되지 않은 대상체에서 질환, 장애 또는 병태가 발생하는 것을 방지하는 것; (ii) 질환, 장애 또는 병태를 억제하는 것, 즉 그 발생을 저지하는 것; 및/또는 (iii) 질환, 장애 또는 병태를 완화하는 것, 즉 질환, 장애 및/또는 병태의 퇴행을 유발하는 것을 지칭한다.

[0305] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 감각과 자발적인 운동 능력을 갖고 산소와 유기농 식품을 필요로 하는 동물 또는 임의의 살아있는 유기체를 지칭한다. 비제한적인 예로는 인간, 영장류, 말, 돼지, 소, 뮤린, 쥐과, 개과 및 고양이 종의 구성원이 포함된다. 특정 양태에서, 대상체는 포유동물 또는 온혈 척추동물이다. 다른 양태에서, 대상체는 인간이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "환자"는 "대상체" 및 "인간"과 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0306] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 본원에 기재된 바와 같이 HD를 치료하거나 개선하는데 효과적인 목표 혈장 농도를 달성하여, 이에 따라 HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 원하는 치료, 개선, 억제 또는 예방 효과를 생성하는 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태, 조성물 또는 약제의 양을 의미한다. 한 양태에서, 유효량은 대상체 또는 환자, 보다 구체적으로 인간의 HD를 치료하는 데 필요한 양일 수 있다.

[0307] 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태와 관련하여 관찰된 농도-생물학적 효과 관계는 대략 0.001 μg/mL 내지 대략 50 μg/mL, 대략 0.01 μg/mL 내지 대략 20 μg/mL, 대략 0.05 μg/mL 내지 대략 10 μg/mL, 또는 대략 0.1 μg/mL 내지 대략 5 μg/mL 범위의 표적 혈장 농도를 나타낸다. 이러한 혈장 농도를 달성하기 위해, 본원에 기재된 화합물은 예를 들어, 제한 없이, 0.1 ng 내지 10,000 mg과 같이 다양한 용량으로 투여될 수 있다.

[0308] 한 양태에서, 효과적인 표적 혈장 농도를 달성하기 위해 투여되는 용량은 대상체 또는 환자 특정 요인에 기초하여 투여될 수 있으며, 여기서, 중량 기준으로 투여되는 용량은 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 3500 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 3000 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 2500 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 2000 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 1500 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 1000 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 500 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 250 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 200 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 150 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 75 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 50 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 5 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 1 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 0.5 mg/kg/일, 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 0.1 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 3500 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 3000 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 2500 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 2000 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 1500 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 1000 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 500 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 250 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 200 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 150 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 75 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 50 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 5 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 1 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 0.5 mg/kg/일, 또는 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 0.1 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 3500 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 3000 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 2500 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 2000 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 1500 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 1000 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 500 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 250 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 200 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 150 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 75 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 50 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일, 또

는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 5 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 1 mg/kg/일, 또는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 0.5 mg/kg/일의 범위일 수 있다.

[0309] 주어진 대상체에 대한 유효량은 대상체와 관련된 요인을 고려하여 임상의 또는 당업자의 기술 및 판단 범위 내에서 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다. 충분한 수준의 활성제(들)을 제공하거나 원하는 효과를 유지하기 위해 투여량 및 투여가 조정될 수 있다. 고려될 수 있는 요인에는 유전적 스크리닝, 질환 상태의 중증도, 질환 진행 상태, 대상체의 일반적인 건강 상태, 인종, 연령, 체중, 성별, 식이, 하루 중 횟수 및 투여 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감도, 다른 치료법에 대한 경험, 치료법에 대한 내성/반응이 포함된다.

[0310] 효과적인 표적 혈장 농도를 달성하기 위해 투여되는 용량은 1일 1회(대략 24시간에 1회; 즉, "q.d."), 2회(대략 12시간에 1회; 즉, "b.i.d." 또는 "q.12h"), 3회(대략 8시간에 1회; 즉, "t.i.d." 또는 "q.8h"), 또는 4회(대략 6시간에 1회; 즉, "q.d.s.", "q.i.d." 또는 "q.6h") 경구 투여될 수 있다.

[0311] 특정 양태에서, 효과적인 표적 혈장 농도를 달성하기 위해 투여되는 용량은 체중이 약 40 내지 약 200 kg인 환자 또는 대상체에 대해 단일, 분할 또는 연속 용량으로 투여될 수도 있다(이 용량은 이 범위 위 또는 아래의 환자 또는 대상체, 특히 40 kg 미만의 어린이에 대해 조정될 수 있음). 전형적인 성인 대상체의 평균 체중은 약 70 kg 범위일 것으로 예상된다. 지속성 약제학적 조성물은 특정 제형화의 반감기 및 제거율에 따라 2, 3 또는 4일마다, 매주 1회, 또는 2주마다 1회 투여될 수 있다.

[0312] 본원에 기술된 화합물 및 조성물은 당업계에 공지된 임의의 약물 전달 경로를 통해 대상체에게 투여될 수 있다. 비제한적인 예에는 경구, 안구, 직장, 협측, 국소, 비강, 설하, 경피, 피하, 근육내, 정맥내(볼루스 및 주입), 뇌내 및 폐 투여 경로가 포함된다.

[0313] 또 다른 양태에서, 투여되는 용량은 약 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.06, 0.075, 0.08, 0.09, 0.10, 0.20, 0.25, 0.30, 0.50, 0.60, 0.75, 0.80, 0.90, 1.0, 1.10, 1.20, 1.25, 1.50, 1.75, 2.0, 3.0, 5.0, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 또는 4000 mg/일로 전달하기 위해 제형화된 본원에 기술된 투여 형태에 기초하여 조정될 수 있다.

[0314] 임의의 화합물의 경우, 유효량은 처음에는 세포 배양 분석이나 마우스, 기니피그, 침팬지, 마모셋 또는 타마린 동물 모델과 같은 관련 동물 모델에서 추정될 수 있다. 적당한 농도 범위와 투여 경로를 결정하기 위해 관련 동물 모델이 사용될 수도 있다. 그런 다음 이러한 정보가 사용되어 인간에게 투여하는 데 유용한 용량과 경로를 결정할 수 있다. 치료 효능 및 독성은 세포 배양 또는 실험 동물의 표준 약제학적 절차, *예를 들어*, ED_{50}(인구의 50%에서 치료적으로 유효한 용량) 및 LD_{50}(인구의 50%에 대해 치사인 용량)에 의해 결정될 수 있다. 치료 효과와 독성 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며, LD_{50}/ED_{50} 비율로 표현될 수 있다. 특정 양태에서, 유효량은 큰 치료 지수가 달성되는 양이다. 추가의 특정 양태에서, 투여량은 독성이 거의 또는 전혀 없는 ED_{50}을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다. 투여량은 사용된 투여 형태, 환자의 민감도 및 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다.

[0315] 한 양태에서, 인간 세포를 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태와 접촉시키는 단계를 포함하는, HTT(헌팅틴 단백질)의 양을 조절하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 양태에서, 인간 세포를 HTT의 발현을 조절하는 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태와 접촉시키는 단계를 포함하는, HTT의 양을 조절하는 방법이 본원에 제공된다. 인간 세포는 *시험관 내* 또는 *생체 내*, 예를 들어 비인간 동물 또는 인간 내에서 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태와 접촉될 수 있다. 특정 양태에서, 인간 세포는 인간으로부터 유래되거나, 인간 안에 있다. 또 다른 특정 양태에서, 인간 세포는 HD를 앓고 있는 인간으로부터 유래되거나, HD를 앓고 있는 인간 안에 있다. 또 다른 특정 양태에서, 인간 세포는 Htt 유전자의 CAG 반복에 의해 발생하여 HTT 발현 및/또는 기능의 상실을 초래하는 HD를 앓고 있는 인간으로부터 유래되거나, HD를 앓고 있는 인간 안에 있다. 또 다른 양태에서, 인간 세포는 HD를 앓고 있는 인간으로부터 유래된다. 또 다른 양태에서, 인간 세포는 HD를 앓고 있는 인간 안에 있다. 한 양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 형태이다.

[0316] 특정 양태에서, 인간 세포를 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태와 접촉시키는 단계를 포함하는, Htt 유전자로부터 전사된 돌연변이 HTT의 억제를 향상시키는 방법이 본원에 제공된다. 인간 세포는 *시험관 내* 또는 *생체 내*, 예를 들어 비인간 동물 또는 인간 내에서 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태와 접촉될 수 있다. 특정 양태에서, 인간 세포는 인간으로부터 유래되거나, 인간 안에 있다. 또 다른 특정 양태에서, 인간 세포는 HD를 앓고 있는 인간으로부터 유래되거나, HD를 앓고 있는 인간 안에 있다. 또 다른 특정 양태에서, 인간 세포는 Htt 유전자의

CAG 반복에 의해 발생하여 야생형 "정상" HTT 발현 및/또는 기능의 상실을 초래하는 HD를 앓고 있는 인간으로부터 유래되거나, HD를 앓고 있는 인간 안에 있다. 또 다른 양태에서, 인간 세포는 HD를 앓고 있는 인간으로부터 유래된다. 또 다른 양태에서, 인간 세포는 HD를 앓고 있는 인간 안에 있다. 한 양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 형태이다.

[0317] 또 다른 양태에서, HD에 대한 비인간 동물 모델에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태를 투여하는 단계를 포함하는, Htt 유전자로부터 전사된 돌연변이 HTT의 억제를 조절하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 양태에서, HD에 대한 비인간 동물 모델에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태를 투여하는 단계를 포함하는, Htt 유전자로부터 전사된 돌연변이 HTT의 억제를 조절하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 형태이다.

[0318] 또 다른 양태에서, 인간 세포를 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태와 접촉시키는 단계를 포함하는, 돌연변이 HTT의 양을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 특정 양태에서, 인간 세포를 Htt 유전자로부터의 돌연변이 *HTT(헌팅틴* mRNA)의 전사를 억제하는 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 돌연변이 HTT의 양을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 특정 양태에서, 인간 세포를 Htt 유전자로부터 전사된 돌연변이 HTT의 발현을 억제하는 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, HTT의 양을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 인간 세포는 *시험관 내* 또는 *생체 내*, 예를 들어 비인간 동물 또는 인간 내에서 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태와 접촉될 수 있다. 특정 양태에서, 인간 세포는 인간으로부터 유래되거나, 인간 안에 있다. 또 다른 특정 양태에서, 인간 세포는 HD를 앓고 있는 인간으로부터 유래되거나, HD를 앓고 있는 인간 안에 있다. 또 다른 특정 양태에서, 인간 세포는 Htt 유전자의 CAG 반복에 의해 발생하여 HTT 발현 및/또는 기능의 상실을 초래하는 HD를 앓고 있는 인간으로부터 유래되거나, HD를 앓고 있는 인간 안에 있다. 또 다른 양태에서, 인간 세포는 HD를 앓고 있는 인간으로부터 유래된다. 또 다른 양태에서, 인간 세포는 HD를 앓고 있는 인간 안에 있다. 한 양태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물의 형태이다.

[0319] 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태(단독으로 또는 추가 제제와 조합하여)로 HD를 치료하거나 개선하는 것은 치료 효과 및/또는 유익한 효과를 갖는다. 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태(단독으로 또는 추가 제제와 조합하여)로 HD를 치료하면, 다음 효과들 중 하나, 둘 또는 그 이상이 발생한다: (i) HD의 중증도를 감소시키거나 개선시키는 효과; (ii) HD의 발병을 지연시키는 효과; (iii) HD의 진행을 억제하는 효과; (iv) 대상체의 입원을 감소시키는 효과; (v) 대상체의 입원 기간을 단축시키는 효과; (vi) 대상체의 생존율을 높이는 효과; (vii) 대상체의 삶의 질을 향상시키는 효과; (viii) HD와 관련된 증상의 수를 감소시키는 효과; (ix) HD와 관련된 증상(들)의 중증도를 감소시키거나 개선시키는 효과; (x) HD와 관련된 증상의 지속 기간을 단축시키는 효과; (xi) HD와 관련된 증상의 재발을 방지하는 효과; (xii) HD 증상의 발생 또는 발병을 억제하는 효과; 및/또는 (xiii) HD와 관련된 증상의 진행을 억제하는 효과.

[0320] 대사산물

[0321] 또한 본 설명의 범위에는 본원에 기재된 화합물의 *생체 내* 대사 생성물의 용도가 포함된다. 이러한 생성물은 예를 들어 주로 효소 과정으로 인해 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등으로부터 발생할 수 있다. 따라서, 본 설명에는 본원에 기재된 화합물을 대사 생성물을 생성하기에 충분한 시간 동안 포유동물 조직 또는 포유동물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 생성된 화합물의 용도가 포함된다.

[0322] 약제학적 조성물

[0323] 본 설명의 양태는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제(들)과 혼합된 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태를 투여하는 단계를 포함하는, HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체의 HD를 치료하거나 개선하기 위한 약제학적 조성물 중의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 용도를 포함한다.

[0324] 본 설명의 양태는 HD 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체의 HD를 치료하거나 개선하기 위해 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 약제학적 조성물 및 화합물을 투여하기 위한 지침을 포함하는 키트의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태의 약제학적 조성물의 용도를 포함한다.

[0325] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조성물"은 특정 성분을 특정 양으로 포함하는 생성물뿐만 아니라 특정 성분을 특정 양으로 조합하여 직접 또는 간접적으로 생성하는 임의의 생성물을 의미한다.

[0326] 약제학적 조성물은 약 pH 3 내지 약 pH 11 범위의 생리학적으로 적합한 pH를 달성하도록 제형화될 수 있다. 특정 양태에서, 약제학적 조성물은 약 pH 3 내지 약 pH 7의 pH를 달성하도록 제형화될 수 있다. 다른 양태에서,

약제학적 조성물은 약 pH 5 내지 약 pH 8의 pH를 달성하도록 제형화된다.

[0327] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 본원에 기재된 화합물과 같은 약제의 투여를 위한 부형제를 지칭한다. 이 용어는 과도한 독성 없이 투여될 수 있는 임의의 약제학적 부형제를 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 투여되는 특정 조성물뿐만 아니라 특정 투여 방식 및/또는 투여 형태에 의해 부분적으로 결정될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 비제한적인 예에는 담체, 용매, 안정제, 아주반트, 희석제 등이 포함된다. 따라서, 본원에 기재된 본 화합물에 대한 약제학적 조성물의 매우 다양한 적합한 제형이 존재한다(*예를 들어*, Remington's Pharmaceutical Sciences *참조*).

[0328] 적합한 부형제는 단백질, 다당류, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 중합체성 아미노산, 아미노산 공중합체 및 불활성 항체와 같은 크고 천천히 대사되는 거대분자를 포함하는 담체 분자일 수 있다. 다른 예시적인 부형제에는 아스코르브산과 같은 항산화제; EDTA와 같은 킬레이트제; 덱스트린, 히드록시알킬셀룰로오스, 히드록시알킬메틸셀룰로오스(*예를 들어*, HPMC로도 알려진 히드록시프로필메틸셀룰로오스), 스테아르산과 같은 탄수화물; 오일, 물, 식염수, 글리세롤 및 에탄올과 같은 액체; 습윤제 또는 유화제; pH 완충 물질; 등이 포함된다. 리포솜도 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 정의에 포함된다.

[0329] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 본원에 기술된 의도된 용도에 적합한 임의의 형태로 제형화될 수 있다. 경구 투여에 적합한 제형에는 고체, 액체 용액, 에멀젼 및 현탁액이 포함되는 반면, 폐 투여에 적합한 흡입성 제형에는 액체 및 분말이 포함된다. 대체 제형에는 시럽, 크림, 연고, 정제 및 투여 전에 생리학적으로 적합한 용매로 재구성될 수 있는 동결건조된 고체가 포함된다.

[0330] 경구용으로 의도된 경우, 예를 들어, 정제, 트로키제, 로젠지제, 수성 또는 오일 현탁액, 비수성 용액, 분산성 분말 또는 과립(미분화된 입자 또는 나노입자 포함), 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭서가 제조될 수 있다. 경구용 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 맛좋은 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제, 및 보존제를 포함하는 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다.

[0331] 정제와 함께 사용하기에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 부형제에는 예를 들어, 불활성 희석제, 예컨대 셀룰로오스, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 붕해제, 예컨대 크로스카멜로스 나트륨, 가교 포비돈, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 포비돈, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 탈크가 포함된다. 정제는 코팅되지 않을 수도 있거나, 위장관에서 분해 및 흡착을 지연시켜 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공하기 위해 마이크로캡슐화를 비롯한 공지된 기술로 코팅될 수도 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 단독으로 또는 왁스와 함께 사용할 수 있다.

[0332] 경구 사용을 위한 제형은 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 셀룰로오스, 락토스, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐로 제시될 수도 있거나, 활성 성분이 비-수성 또는 오일-매질, 예컨대 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 땅콩유, 유동 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로도 제시될 수 있다.

[0333] 다른 양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 현탁액 제조에 적합한 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제(들)과 혼합된 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태를 포함하는 현탁액으로 제형화될 수 있다. 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 하나 이상의 부형제(들)을 첨가하여 현탁액을 제조하는데 적합한 분산성 분말 및 과립으로 제형화될 수 있다.

[0334] 현탁액과 관련하여 사용하기에 적합한 부형제에는 현탁화제, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 알긴산 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 검 트라가칸트, 검 아카시아, 분산제 또는 습윤제, 예컨대 자연 발생 포스파티드(*예를 들어*, 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물(*예를 들어*, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물(*예를 들어*, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르(*예를 들어*, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트)의 축합 생성물; 및 증점제, 예컨대 카보머, 밀랍, 경질 파라핀, 또는 세틸 알코올이 포함된다. 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예컨대 아세트산, 메틸 및/또는 n-프로필 p-히드록시-벤조에이트; 하나 이상의 착색제; 하나 이상의 향미제; 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0335] 본원에 기술된 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀젼의 형태일 수 있다. 유성 상은 올리브 오일 또는 아라키스

오일과 같은 식물성 오일, 유동 파라핀과 같은 미네랄 오일, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제에는 자연-발생 검, 예컨대 아카시아 검 및 트라가칸트 검; 자연 발생 포스파티드, 예컨대 대두 레시틴, 지방산으로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르; 헥시톨 무수물, 예컨대 소르비탄 모노올레에이트; 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트와 같은 에틸렌 옥사이드와 이들 부분 에스테르의 축합 생성물이 포함된다. 에멀젼은 감미제와 향미제를 함유할 수도 있다. 시럽과 엘릭서는 감미제, 예컨대 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제형화될 수 있다. 이러한 제형들은 완화제, 보존제, 향미제 또는 착색제를 함유할 수도 있다.

[0336] 추가로, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 멸균 주사용 수성 에멀젼 또는 유성 현탁액과 같은 멸균 주사용 제제의 형태일 수 있다. 이러한 에멀젼 또는 현탁액은 상기 언급된 이들 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매, 예컨대 1,2-프로판디올 중 용액 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 동결건조된 분말로 제조될 수도 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클과 용매 중에는 물, 링거 용액, 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 순한 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산도 주사제 제조에 사용될 수 있다.

[0337] 본원에 기재된 화합물은 물에 실질적으로 불용성일 수 있고, 대부분의 약제학적으로 허용 가능한 양성자성 용매 및 식물성 오일에 조금 용해될 수 있지만, 일반적으로 중쇄 지방산(*예를 들어*, 카프릴산 및 카프르산) 또는 트리글리세리드 및 중쇄 지방산의 프로필렌 글리콜 에스테르에는 용해될 수 있다. 따라서, 본 명세서에서는 이를 전달에 더욱 적합하게 만드는 (*예를 들어*, 용해도, 생활성, 기호성을 증가시키고 부작용을 감소시키는 등) 화학적 또는 생화학적 모이어티의 치환 또는 첨가에 의해, 예를 들어 에스테르화, 글리코실화, PEG화 등에 의해 변형된 화합물이 고려된다.

[0338] 특정 양태에서, 본원에 기술된 화합물은 저용해도 화합물에 적합한 지질계 조성물로 경구 투여용으로 제형화된다. 지질계 제형은 일반적으로 이러한 화합물의 경구 생체이용률을 개선시킬 수 있다. 이와 같이, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 중쇄 지방산 또는 이의 프로필렌 글리콜 에스테르(*예를 들어*, 식용 지방산, 예컨대 카프릴산 및 카프르산 지방산의 프로필렌 글리콜 에스테르)로부터 선택되는 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 약제학적으로 허용 가능한 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트 20 또는 80(또한, 각각 Tween® 20 또는 Tween® 80으로도 지칭됨) 또는 폴리옥실 40 수소화 피마자유와 함께 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태를 포함할 수 있다.

[0339] 다른 양태에서, 저용해도 화합물의 생체이용률은 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 나노입자 또는 나노현탁액을 제조하는 것을 포함하는 입자 크기 최적화 기술을 사용하여 향상될 수 있다. 이러한 제제에 존재하는 화합물 형태에는 무정형, 부분 무정형, 부분 결정질 또는 결정질 형태가 포함된다.

[0340] 대안적인 양태에서, 약제학적 조성물은 시클로덱스트린과 같은 하나 이상의 수용해도 증진제(들)를 추가로 포함할 수 있다. 시클로덱스트린의 비제한적인 예에는 α-, β-, 및 ɣ-시클로덱스트린의 히드록시프로필, 히드록시에틸, 글루코실, 말토실 및 말토트리오실 유도체, 및 히드록시프로필-β-시클로덱스트린(HPBC)이 포함된다. 특정 양태에서, 약제학적 조성물은 약 0.1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 15%, 또는 약 2.5% 내지 약 10% 범위의 HPBC를 추가로 포함한다. 사용되는 용해도 증진제의 양은 조성물 중 화합물의 양에 따라 달라질 수 있다.

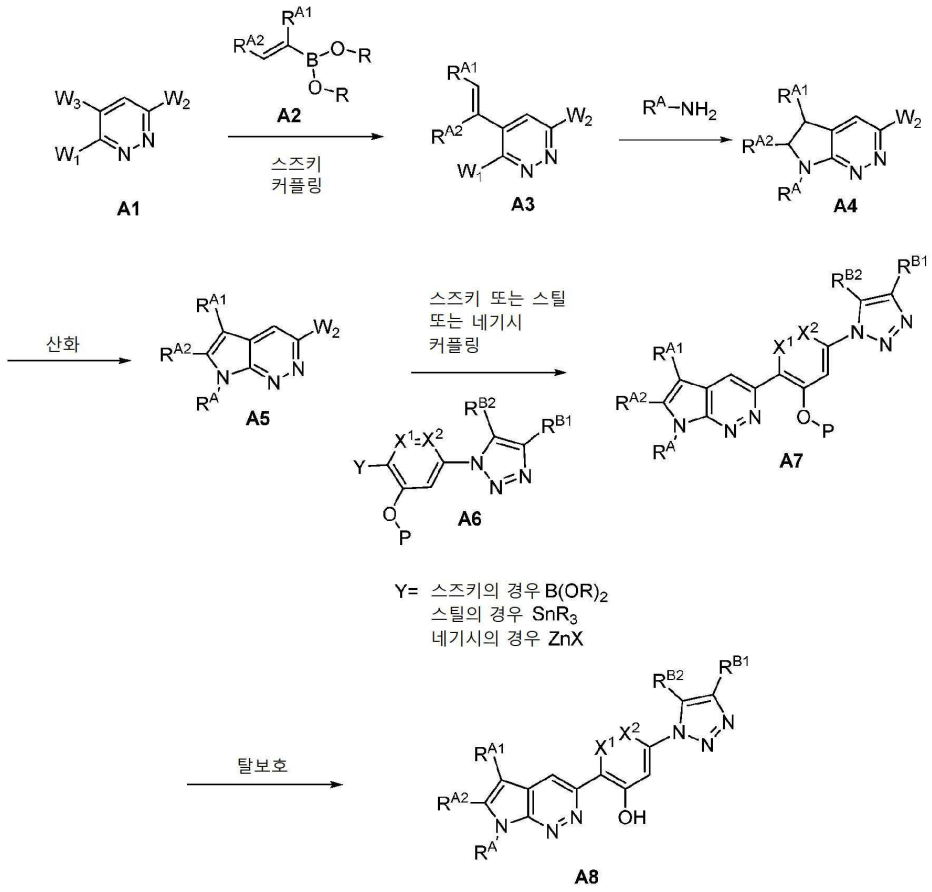
[0341] 화합물의 제조

[0342] 일반적인 합성 방법

[0343] 본원에 개시된 바와 같이, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 형태를 제조하는 일반적인 방법은 널리 공지된 표준 합성 방법을 통해 이용 가능하다. 다수의 출발 물질은 상업적으로 이용 가능하거나, 이용 가능하지 않은 경우 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 하기에 기술된 경로를 사용하여 제조될 수 있다. 본원에 제공된 합성 반응식은 다수의 반응 단계를 포함하며, 이들 각각은 그 자체로 독립되도록 의도되었으며, 임의의 이전 또는 후속 단계(들)와 함께 또는 없이 수행될 수 있다. 다시 말하면, 본원에 별도로 제공된 합성 반응식의 개별 반응 단계 각각이 고려된다.

[0344] 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0345] 반응식 1

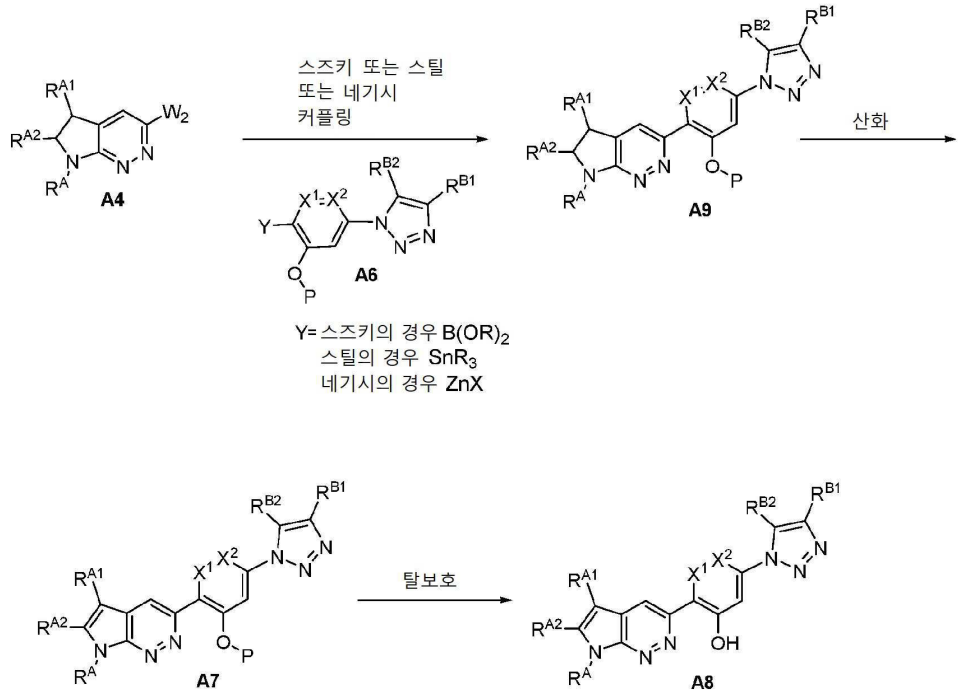


[0346]

[0347] 화합물 A1(여기서, W_1, W_2 및 W_3은 독립적으로 브로모, 클로로 등임)은 적합한 용매(예컨대 1,4-디옥산 등)에서 촉매(예컨대 $Pd(dppf)Cl_2$ 등) 및 염기(예컨대 수성 K_2CO_3 등)의 존재 하에 피나콜 보론산 에스테르(또는 보론산) A2와의 스즈키 커플링(Suzuki coupling)에 의해 화합물 A3으로 전환된다. 화합물 A3은 염기(예컨대 N,N-디이소프로필에틸아민 등)의 존재 하에 적합한 용매(예컨대 아세토니트릴 등)에서 일차 아민(R^ANH_2)과 함께 가열하여 화합물 A4로 전환된다. 화합물 A4는 적합한 용매(예컨대 톨루엔 등)에서 적합한 산화제(예컨대 이산화망간 등)로 처리하여 화합물 A5로 전환된다. 화합물 A5는 적합한 용매(예컨대 1,4-디옥산 등)에서 촉매(예컨대 $Pd(dppf)Cl_2$ 등) 및 염기(예컨대 수성 K_2CO_3 등)의 존재 하에 커플링 파트너 A6(여기서 Y는 보론산 또는 보론산 에스테르이고, P는 적합한 보호 기임)과의 스즈키 커플링에 의해 화합물 A7로 전환된다. 대안적으로, 화합물 A5는 적합한 용매(예컨대 1,4-디옥산 등)에서 촉매(예컨대 $Pd_2(dba)_3$ 등), 리간드(예컨대 X-Phos 등) 및 염기(예컨대 CsF 등)의 존재 하에 커플링 파트너 A6(여기서 Y는 스탄난임)과의 스틸 커플링(Stille coupling)에 의해 화합물 A7로 전환된다. 대안적으로, 화합물 A5는 적합한 용매(예컨대 THF 등)에서 촉매(예컨대 $Pd(PPh_3)_4$ 등)의 존재 하에 커플링 파트너 A6(여기서 Y는 할로겐화 아연임)과의 네기시 커플링(Negishi coupling)에 의해 화합물 A7로 전환된다. 화합물 A7은 적합한 용매(예컨대 디옥산 등)에서 보호 기(예컨대 MOM 보호 기의 경우 디옥산 내 HCl)를 제거하기에 적당한 조건으로 처리하면 화합물 A8로 전환된다.

[0348] 대안적으로, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 2에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0349] 반응식 2



[0350]

[0351] 화합물 A4는 적합한 용매(예컨대 1,4-디옥산 등)에서 촉매(예컨대 Pd(dppf)Cl_2 등) 및 염기(예컨대 수성 K_2CO_3 등)의 존재 하에 커플링 파트너 A6(여기서 Y는 보론산 또는 보론산 에스테르임)와의 스즈키 커플링에 의해 화합물 A9로 전환된다. 대안적으로, 화합물 A4는 적합한 용매(예컨대 1,4-디옥산 등)에서 촉매(예컨대 $Pd_2(dba)_3$ 등), 리간드(예컨대 X-Phos 등) 및 염기(예컨대 CsF 등)의 존재 하에 커플링 파트너 A6(여기서 Y는 스탄난임)과의 스틸 커플링에 의해 화합물 A9로 전환된다. 대안적으로, 화합물 A4는 적합한 용매(예컨대 THF 등)에서 촉매(예컨대 $Pd(PPh_3)_4$ 등)의 존재 하에 커플링 파트너 A6(여기서 Y는 할로겐화 아연이고, P는 적합한 보호 기임)과의 네기시 커플링에 의해 화합물 A9로 전환된다. 화합물 A9는 적합한 용매(예컨대 톨루엔 등)에서 적합한 산화제(예컨대 이산화망간 등)로 처리함으로써 화합물 A7로 전환된다. 화합물 A7은 적합한 용매(예컨대 디옥산 등)에서 보호 기(예컨대 MOM 보호 기의 경우 디옥산 내 HCl)를 제거하기에 적당한 조건으로 처리하면 화합물 A8로 전환된다.

[0352] 특정 합성예

[0353] 더 자세히 설명하고 이해를 돕기 위해, 다음의 비제한적인 실시예는 본원에 기재된 화합물의 범위를 더 완전하게 설명하기 위해 제공되며, 이의 범위를 구체적으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 현재 알려져 있거나 나중에 개발될 수 있는, 당업자의 확인 범위 내에 있는, 본원에 기재된 화합물의 이러한 변형은 본원에 기술되고 이하 청구되는 화합물의 범위 내에 속하는 것으로 간주된다. 이들 실시예는 특정 화합물의 제조를 설명한다. 당업자는 이들 실시예에 기술된 기술이 당업자에 의해 기술된 바와 같이 합성 실시에서 잘 기능하고 그 자체로 그의 실시를 위한 바람직한 모드를 구성하는 기술을 나타낸다는 것을 이해할 것이다. 그러나, 당업자는 본 개시내용에 비추어 개시된 특정 방법에서 많은 변화가 이루어질 수 있고 여전히 본 설명의 정신 및 사상에서 벗어나지 않고 유사하거나 유사한 결과를 얻을 수 있다는 것을 인식해야 한다는 것을 이해해야 한다.

[0354] 구현된 화합물의 하기 실시예 외에, 달리 명시하지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 성분의 양, 반응 조건, 실험 데이터 등을 표현하는 모든 숫자는 용어 "약"에 의해 수정되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 이러한 모든 숫자는 반응에 의해 또는 다양한 실험 조건의 결과로 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치를 나타낸다. 따라서, 예상되는 실험 재현성 범위 내에서, 결과 데이터의 맥락에서 용어 "약"은 평균과의 표준 편차에 따라 달라질 수 있는 제공된 데이터의 범위를 지칭한다. 또한, 제공된 실험 결과에 대해, 결과 데이터는 유효 숫자의 손실 없이 일관되게 데이터를 제시하기 위해 반올림되거나 내림될 수 있다. 최소한, 균등론의 적용을 청구범위의 범위로 제한하려는 시도가 아니라, 각 수치 매개변수는 유효 자릿수 및 해당 분야의 당업자가 사용하는 반올림 기술을 고려하여 해석되어야 한다.

[0355] 본 설명의 넓은 범위를 설명하는 수치 범위 및 매개변수는 근사치이지만, 아래에 설명된 실시예에 제시된 수치 값은 가능한 한 정확하게 보고된다. 그러나, 임의의 수치 값에는 본질적으로 해당 테스트 측정에서 발견된 표준 편차로 인해 필연적으로 발생하는 특정 오류가 포함되어 있다.

[0356] 화합물 예

[0357] 상기 및 본 설명 전반에 걸쳐 사용된 바와 같이, 달리 명시하지 않는 한 다음 약어는 다음 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다:

약어	의미
△	가열(화학) 또는 결실(생물학)
AcOH 또는 HOAc	아세트산
Ac_2O	아세트산 무수물
Ar	아르곤
ACN 또는 CH_3CN 또는 MeCN	아세토니트릴
atm	대기(들)
aq.	수성
Boc	tert-부톡시-카르보닐
Boc_2O	디-tert-부틸 디카르보네이트
nBuLi	*n*-부틸 리튬
BuOH	*n*-부탄올
°C	섭씨 도
Cbz	카르복시벤질 또는 벤질옥시카르보닐
Celite® 또는 Celite	규조토
d/h/hr/hrs/min/s	일(d)/시간(h, hr 또는 hrs)/분(min)/초(s)
DCM 또는 CH_2Cl_2	디클로로메탄
DIEA 또는 DIPEA	*N,N*-디이소프로필에틸아민
DMF	디메틸포름아미드
DMSO	디메틸술폭시드
Et_3N	트리에틸아민
EA 또는 EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
Et_2O	디에틸 에테르
H_2	수소
HBr	브롬화수소산
HCl	염산
H_2SO_4	황산
HCOOH	포름산
K_2CO_3	탄산칼륨
KOAc	아세트산칼륨
KOtBu	칼륨 *t*-부톡사이드

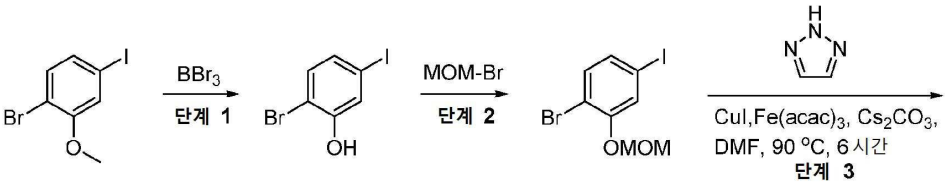
[0358]

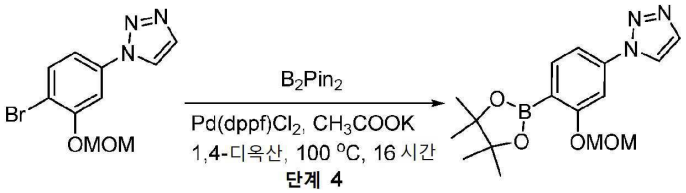
약어	의미
KOH	수산화칼륨
LC/MS, LCMS 또는 LC-MS	액체 크로마토그래피 질량 분석법
LiOH	수산화리튬
MeOH	메탄올
$MgSO_4$	황산마그네슘
MOM	메톡시 메틸
MS	질량분광법
NH_4Cl	염화암모늄
NH_4OH	수산화암모늄 또는 암모니아수
Na_2CO_3	탄산나트륨
$NaHCO_3$	중탄산나트륨
NaOH	수산화나트륨
Na_2SO_4	황산나트륨
N_2	질소
NH_4Cl	염화암모늄
NMR	핵자기공명
PE 또는 pet. ether	석유 에테르
PhMe	톨루엔
Psi	평방 인치당 파운드 압력
rt	실온
RuPhos	2-디시클로헥실포스피노-2′,6′-디이소프로폭시비페닐
sat.	포화
$SOCl_2$	염화티오닐
SO_2Cl_2	설퍼릴 클로라이드
TEA, Et_3N 또는 NEt_3	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
TLC	박층 크로마토그래피
TMS	트리메틸실란
TMSCl	트리메틸클로로실란 또는 트리메틸실릴 클로라이드
t-Bu	tert-부틸
UPLC	초고성능 액체 크로마토그래피

[0359]

[0360] **출발 물질의 준비**

[0361] **1-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸의 제조**





[0362]

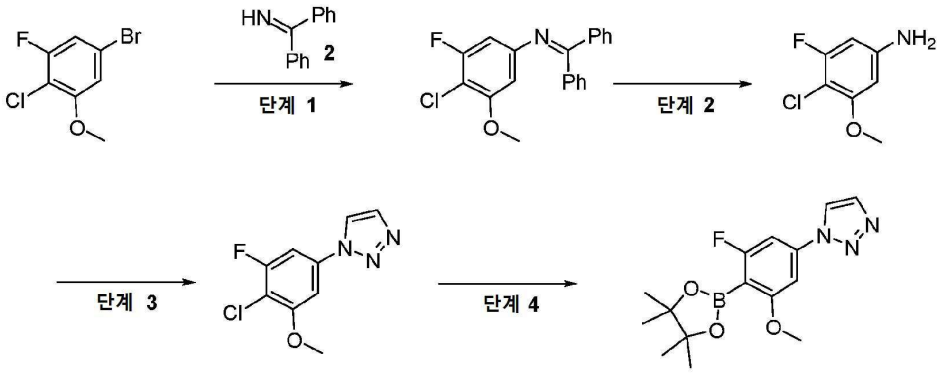
[0363] **단계 1.** 100 mL의 DCM 중의 1-브로모-4-요오도-2-메톡시-벤젠(100 g, 319 mmol)의 용액에 BBr_3(DCM 중 1 M, 600 mL, 600 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 분쇄된 얼음에 붓고, DCM(200 mL × 3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 농축하고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10:1)로 정제하여 2-브로모-5-요오도-페놀(90 g, 94.2% 수율)을 얻었다.

[0364] **단계 2.** 0℃에서 400 mL THF 중의 NaH(미네랄 오일 중 60%, 25 g, 625 mmol)의 용액에 100 mL THF 적하 중 2-브로모-5-요오도-페놀(92 g, 308 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, MOMBr(46 g, 368 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 추가로 5 내지 10분 동안 교반한 후 5% 시트르산으로 켄칭하고 농축하였다. 잔류물을 500 mL의 DCM와 혼합하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20:1)로 정제하여 1-브로모-4-요오도-2-(메톡시메톡시)벤젠(110 g, 100% 수율)을 수득하였다.

[0365] **단계 3.** 500 mL의 DMF 중의 1-브로모-4-요오도-2-(메톡시메톡시)벤젠(110 g, 321 mmol)의 용액에 1H-1,2,3-트리아졸(35 g, 507 mmol), Cs_2CO_3(210 g, 645 mmol), CuI(6.5 g, 34 mmol), 및 철 아세틸아세토네이트(34 g, 96 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 2:1)로 정제하여 1-(4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸(25 g, 27.4% 수율)을 수득하였다.

[0366] **단계 4.** 250 mL의 1,4-디옥산 중의 1-(4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸(25 g, 88 mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론(38 g, 150 mmol), KOAc(17.5 g, 178 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(6.5 g, 8.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 Ar 하에서 100℃에서 20시간 동안 교반한 후 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc = 1.5:1)로 정제하여 1-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸(20 g, 68.6%)을 수득하였다.

[0367] **1-[3-플루오로-5-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]트리아졸의 제조**



[0368]

[0369] **단계 1.** 톨루엔(10 mL) 중의 5-브로모-2-클로로-1-플루오로-3-메톡시-벤젠(1.0 g, 4.2 mmol), 디페닐메탄이민(1.05 g, 5.79 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0.39 g, 0.42 mmol), RuPhos(0.4 g, 0.84 mmol)의 용액에 나트륨 tert-부톡사이드(0.8 g, 8.2 mmol)를 25℃에서 질소 보호 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EtOAc=5:1)로 정제하여 N-(4-클로로-3-플루오로-5-메톡시-페닐)-1,1-디페닐-메탄이민(800 mg, 2.35 mmol, 56.3% 수율)을 무색 오일로 수득하였다. MS m/z 340.3 $[M+H]^+$.

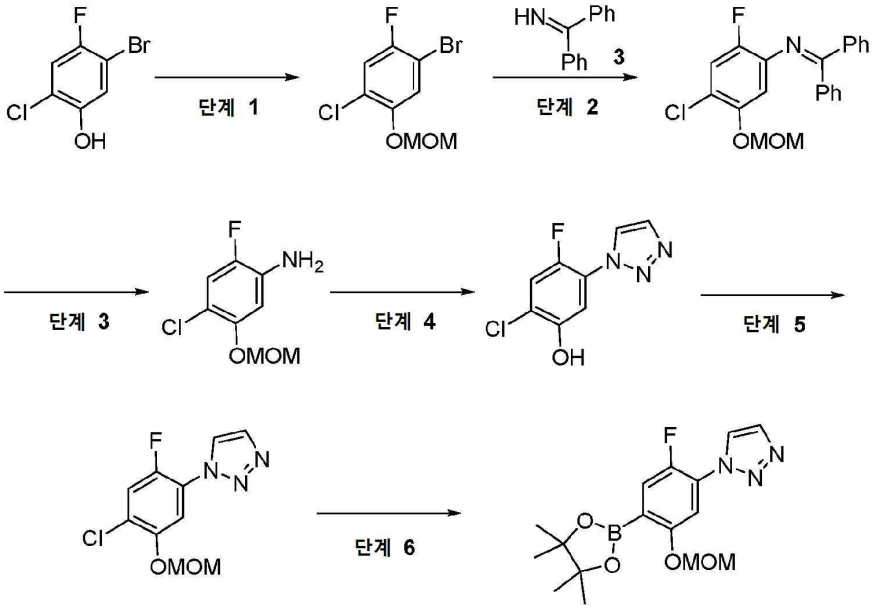
[0370] **단계 2.** 테트라히드로푸란(5 mL) 중의 N-(4-클로로-3-플루오로-5-메톡시-페닐)-1,1-디페닐-메탄이민(700 mg, 2.06 mmol)의 용액에 2 mol/L 염산(1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, Na_2CO_3을 첨가하여 pH를 9로 조정하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EtOAc=5:1)로 정제하여 4-클로로-3-플루오로-5-메톡시-아닐린(300 mg, 82.9% 수율)을 연황색 오일로 수득하였다. MS m/z 176.2 $[M+H]^+$.

[0371] **단계 3.** 메탄올(5 mL) 중의 4-메틸벤젠설폰히드라지드(284 mg, 1.49 mmol) 및 2,2-디메톡시아세트알데히드(259 mg, 1.49 mmol, H_2O 중 60 질량%)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 4-클로로-3-플루오로-5-메톡시-아닐린(250 mg, 1.42 mmol) 및 아세트산(89 mg, 1.42 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중의 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 생성물 1-(4-클로로-3-플루오로-5-메톡시-페닐)트리아졸(200 mg, 61.7% 수율)을

수득하였다. MS m/z 228.1 $[M+H]^+$.

[0372] **단계 4.** 1,4-디옥산(3 mL) 중의 1-(4-클로로-3-플루오로-5-메톡시-페닐)트리아졸(120 mg, 0.52 mmol), 아세트산 칼륨(103 mg, 1.04 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(200 mg, 0.78 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(48 mg, 0.052 mmol), 트리시클로헥실포스핀(29 mg, 0.104 mmol)의 용액을 N_2 하에 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 미정제 잔류물을 30% 내지 35% EtOAc/PE를 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 1-[3-플루오로-5-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]트리아졸(80 mg, 47% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. MS m/z 320.3 $[M+H]^+$.

[0373] **1-[2-플루오로-5-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]트리아졸의 제조**



[0374]

[0375] **단계 1.** 테트라히드로푸란(10 mL) 중의 5-브로모-2-클로로-4-플루오로-페놀(1 g, 4.4 mmol)의 용액에 미네랄 오일(230 mg, 5.7 mmol) 중의 수소화나트륨(60 질량%)을 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 브로모메틸 메틸 에테르(1.1 g, 8.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 진공에서 증발 건조시키고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=20:1)로 정제하여 1-브로모-4-클로로-2-플루오로-5-(메톡시메톡시)벤젠(800 mg, 66.9% 수율)을 무색 오일로 수득하였다.

[0376] **단계 2.** 질소 분위기 하에 25℃에서 톨루엔(10 mL) 중의 1-브로모-4-클로로-2-플루오로-5-(메톡시메톡시)벤젠(1 g, 3.7 mmol), 디페닐메탄이민(1.05 g, 5.79 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0.39 g, 0.37 mmol), RuPhos(0.4 g, 0.76 mmol)의 용액에 나트륨 tert-부톡사이드(0.8 g, 8.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 N-[4-클로로-2-플루오로-5-(메톡시메톡시)페닐]-1,1-디페닐-메탄이민(0.6 g, 2 mmol, 40% 수율)을 무색 오일로 수득하였다. MS m/z 370.2 $[M+H]^+$.

[0377] **단계 3.** 테트라히드로푸란(5 mL) 중의 N-[4-클로로-2-플루오로-5-(메톡시메톡시)페닐]-1,1-디페닐-메탄이민(600 mg, 1.6 mmol,)의 용액에 염산(2 mol/L, 2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, Na_2CO_3을 첨가하여 pH를 9로 조정하고 혼합물을 EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(PE:EtOAc=4:1)로 정제하여 4-클로로-2-플루오로-5-(메톡시메톡시)아닐린(0.3 g, 90% 수율)을 연황색 오일로 수득하였다. MS m/z 206.2 $[M+H]^+$.

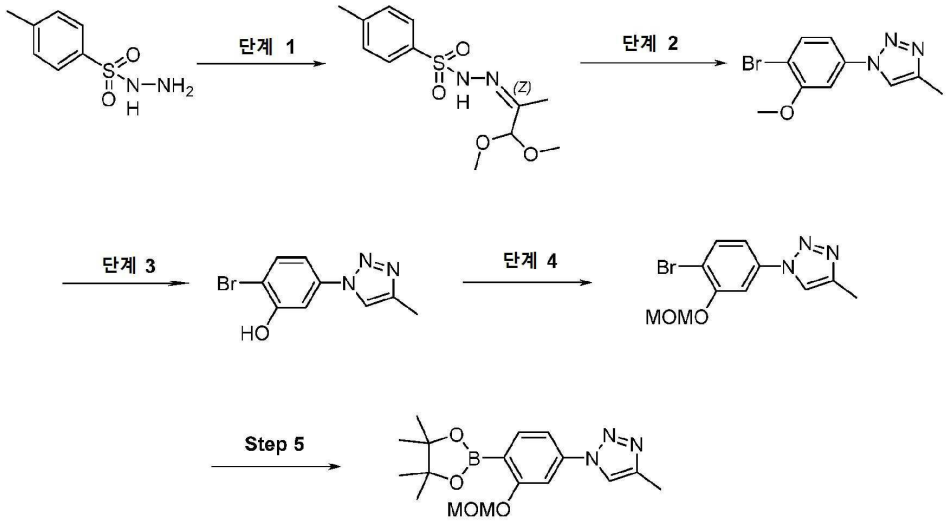
[0378] **단계 4.** 메탄올(5 mL) 중의 H_2O(177 mg, 0.5 mmol) 중의 4-메틸벤젠설폰히드라지드(194 mg, 0.5 mmol) 및 2,2-디메톡시아세트알데히드의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 4-클로로-2-플루오로-5-(메톡시메톡시)아닐린(100 mg, 0.48 mmol) 및 아세트산(61 mg, 0.5 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 밤새 교반

하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중의 0 내지 60% EtOAc)로 정제하여 생성물 2-클로로-4-플루오로-5-(트리아졸-1-일)페놀(80 mg, 77% 수율)을 수득하였다. MS m/z 214.1 $[M+H]^+$.

[0379] **단계 5.** 테트라히드로푸란(2 mL) 중의 2-클로로-4-플루오로-5-(트리아졸-1-일)페놀(80 mg, 0.37 mmol)의 용액에 미네랄 오일(36 mg, 0.45 mmol) 중의 수소화나트륨(60 질량%)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 브로모메틸 메틸 에테르(112 mg, 0.45 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 진공에서 증발 건조시켰다. 미정제 잔류물을 15% PE/EtOAc를 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 1-[4-클로로-2-플루오로-5-(메톡시메톡시)페닐]트리아졸(90 mg, 93% 수율)을 연황색 오일로 수득하였다. MS m/z 258.1 $[M+H]^+$.

[0380] **단계 6.** 1,4-디옥산(3 mL) 중의 1-[4-클로로-2-플루오로-5-(메톡시메톡시)페닐]트리아졸(80 mg, 0.31 mmol), 아세트산 칼륨(60 mg, 0.62 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(118 mg, 0.45 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(ii)(24 mg, 0.03 mmol)의 용액을 80℃에서 16시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 용액을 진공에서 증발시켰다. 미정제 잔류물을 30% 내지 35% EtOAc/PE를 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 1-[2-플루오로-5-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]트리아졸(90 mg, 83% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/z 350.2 $[M+H]^+$.

[0381] **1-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸의 제조**



[0382]

[0383] **단계 1.** 메탄올(5.0 mL) 중의 4-메틸벤젠설포노히드라지드(500 mg, 2.7 mmol)의 용액에 1,1-디메톡시프로판-2-온(350 mg, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 재료는 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0384] **단계 2.** 단계 1의 혼합물에 4-브로모-3-메톡시-아닐린(586 mg, 2.9 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.56 mL, 3.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 140℃로 10분 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염수 및 DCM 사이에 분배하고, DCM으로 3회 추출했다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 구배 헥산/EtOAc(0 내지 100% EtOAc)로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 1-(4-브로모-3-메톡시-페닐)-4-메틸-트리아졸(610 mg, 86% 수율)을 수득하였다, MS m/z 270.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR(클로로포름-*d*) δ: 7.74-7.87(m, 1H), 7.66-7.71(m, 1H), 7.42-7.50(m, 1H), 7.04-7.15(m, 1H), 4.02(s, 3H), 2.50(s, 3H).

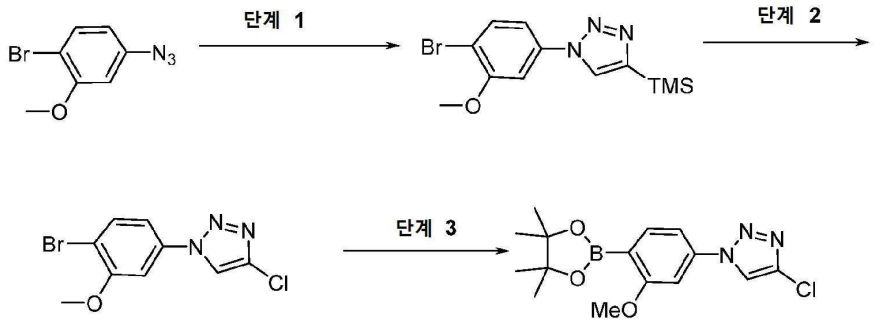
[0385] **단계 3.** 디클로로메탄(2.0 mL) 중의 1-(4-브로모-3-메톡시-페닐)-4-메틸-트리아졸(610 mg, 2.27 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시켰다. 삼브롬화붕소(4.5 mL, 4.5 mmol, DCM 중 1.0 M)를 적가하였다. 반응물을 서서히 실온으로 데우고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 수성 포화 $NaHCO_3$을 적가하여 반응물을 켄칭하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 구배 DCM/MeOH(0 내지 30%

MeOH)로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 2-브로모-5-(4-메틸트리아졸-1-일)페놀(305 mg, 52.7% 수율)을 수득하였다. MS m/z 256.0 $[M+H]^+$

[0386] **단계 4.** DMF(6.0 mL) 중의 2-브로모-5-(4-메틸트리아졸-1-일)페놀(305 mg, 1.20 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.3 mL, 1.80 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 클로로(메톡시)메탄(0.12 mL, 1.44 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 염수와 EtOAc 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 구배 헥산/EtOAc(0 내지 100% EtOAc)로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 1-[4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐]-4-메틸-트리아졸(325 mg, 90.8% 수율)을 수득하였다. MS m/z 299.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(클로로포름-*d*) δ: 7.74(s, 1H), 7.67-7.71(m, 1H), 7.57-7.63(m, 1H), 7.23-7.28(m, 1H), 5.35(s, 2H), 3.56(s, 3H), 2.47(s, 3H).

[0387] **단계 5.** 건식 스크류 캡 바이알에 다음을 첨가했다: 1-[4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐]-4-메틸-트리아졸(325 mg, 1.1 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(414 mg, 1.63 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(73 mg, 0.10 mmol) 및 아세트산 칼륨(301 mg, 2.18 mmol). 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시킨 다음, 디옥산(2 mL) 및 물(0.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 구배 헥산/EtOAc(0 내지 100% EtOAc)로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 1-[3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-4-메틸-트리아졸(275 mg, 73.0% 수율)을 수득하였다. MS m/z 346.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(클로로포름-*d*) δ: 7.79-7.84(m, 1H), 7.70-7.78(m, 1H), 7.42-7.51(m, 1H), 7.30-7.37(m, 1H), 5.27(s, 2H), 3.53(s, 3H), 2.43(s, 3H), 1.36(s, 12H).

[0388] **4-클로로-1-(3-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸의 제조**

[0389] 

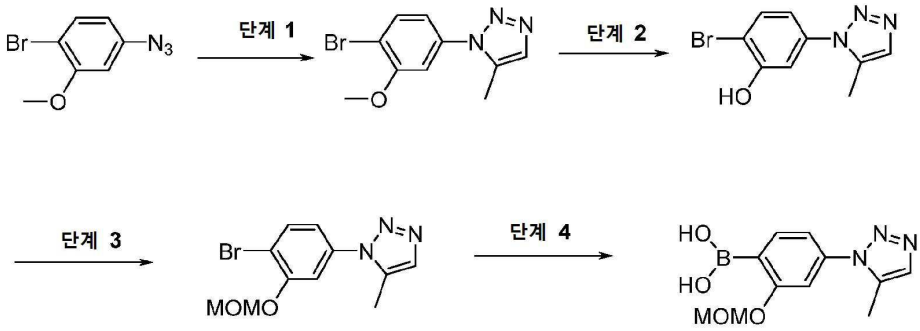
[0390] **단계 1.** 건식 스크류 캡 바이알에 다음을 첨가했다: 4-아지도-1-브로모-2-메톡시-벤젠(1.0 g, 4.4 mmol), 요오드화 제1구리(82 mg, 0.43 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.38 mL, 2.2 mmol) 및 ACN(3.0 mL). 바이알을 아르곤으로 퍼징하고, 에티닐(트리메틸)실란(1.3 g, 13.1 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 완료되면, 반응물을 EtOAc와 염수 사이에 분배했다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 구배 헥산/EtOAc(0 내지 100% EtOAc)로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 [1-(4-브로모-3-메톡시-페닐)트리아졸-4-일]-트리메틸-실란(1.3 g, 91% 수율)을 수득하였다. MS m/z 328 $[M+H]^+$

[0391] **단계 2.** ACN(6.0 mL) 중의 [1-(4-브로모-3-메톡시-페닐)트리아졸-4-일]-트리메틸-실란(800 mg, 2.45 mmol)의 용액에 CsF(547 mg, 3.6 mmol) 및 N-클로로숙신이미드(100 mg, 7.35 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc와 염수 사이에 분배했다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 구배 헥산/EtOAc(0 내지 100% EtOAc)로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 1-(4-브로모-3-메톡시-페닐)-4-클로로-트리아졸(385 mg, 54% 수율)을 수득하였다. MS m/z 290.1, 292.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(클로로포름-*d*) δ: 7.96(s, 1H), 7.71(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.43(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.09(dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 4.02(s, 3H).

[0392] **단계 3.** 건식 스크류 캡 바이알에 다음을 첨가했다: 1-(4-브로모-3-메톡시-페닐)-4-클로로-트리아졸(385 mg, 1.3 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(675 mg, 2.7 mmol), 아세트산 칼륨(367 mg, 2.7 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II)(95 mg, 0.13 mmol). 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시킨 다음, 디

옥산(2 mL) 및 물(0.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 7시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 구배 헥산/EtOAc(0 내지 100% EtOAc)로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 갈색 오일로서 얻었다(400 mg, 89% 수율). LC/MS 상에서 생성물이 이온화되지 않는다.

[0393] **(2-(메톡시메톡시)-4-(5-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)보론산의 제조**



[0394]

[0395] **단계 1.** ACN(6.0 mL) 중의 4-아지도-1-브로모-2-메톡시-벤젠(3 g, 13.15 mmol)의 용액에 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘(2.3 g, 19.7 mmol) 및 1-디메톡시포스포릴프로판-2-온(3.3 g, 19.73 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응물을 EtOAc와 염수 사이에 분배했다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 구배 DCM/EtOAc(0 내지 100% EtOAc)로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 1-(4-브로모-3-메톡시-페닐)-5-메틸-트리아졸(1.1 g, 31% 수율)을 수득하였다. MS m/z 268.1, 270.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR(클로로포름-*d*) δ: 7.62(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.01(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.83(dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 2.30(s, 3H).

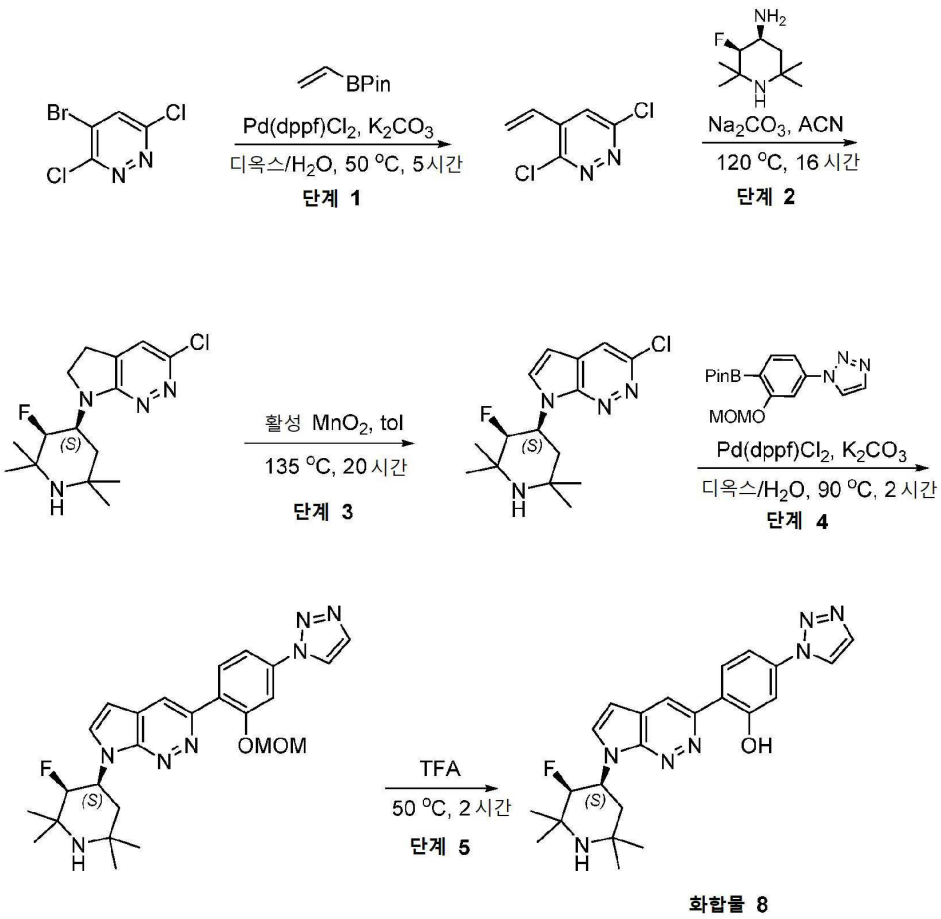
[0396] **단계 2.** DCM(10 mL) 중의 1-(4-브로모-3-메톡시-페닐)-5-메틸-트리아졸(1.1 g, 4.1 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시켰다. 삼브롬화붕소(0.77 mL, 8.2 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온으로 천천히 가온하고 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 수성 포화 $NaHCO_3$을 적가하여 켄칭하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜서 미정제 2-브로모-5-(5-메틸트리아졸-1-일) 페놀을 얻었으며, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

[0397] **단계 3.** DMF(10 mL) 중의 2-브로모-5-(5-메틸트리아졸-1-일)페놀(1.0 g, 3.9 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(1.0 mL, 5.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 클로로(메톡시)메탄(378 mg, 4.7 mmol)을 적가하였다. 반응물을 0℃로 가온하고, 이 온도에서 2분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc와 염수 사이에 분배했다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 구배 헥산/EtOAc(0 내지 100% EtOAc)로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 1-[4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐]-5-메틸-트리아졸(550 mg, 47% 수율)을 수득하였다. MS m/z 298.1, 300.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR(클로로포름-*d*) δ: 7.65-7.79(m, 1H), 7.48-7.63(m, 1H), 7.27-7.38(m, 1H), 6.93-7.10(m, 1H), 5.30(s, 2H), 3.52(s, 3H), 2.37(s, 3H).

[0398] **단계 4.** 건식 스크류 캡 바이알에 다음을 첨가했다: 1-[4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐]-5-메틸-트리아졸(550 mg, 1.84 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(700 mg, 2.76 mmol), XPhos Pd G3(68 mg, 0.14 mmol) 및 아세트산 칼륨(636 mg, 4.6 mmol). 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시킨 다음, 디옥산(2 mL) 및 물(0.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 구배 헥산/EtOAc(0 내지 100% EtOAc)로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 [2-(메톡시메톡시)-4-(5-메틸트리아졸-1-일)페닐]보론산(240 mg, 49% 수율)을 수득하였다. MS m/z 264 $[M+H]^+$; ^1H NMR(메탄올-d_4) δ: 7.57-7.75(m, 2H), 7.28-7.36(m, 1H), 7.13-7.24(m, 1H), 5.32(s, 2H), 3.51(s, 3H), 2.40(s, 3H), 1.93(s, 3H).

[0399] **실시예 1**

[0400] **화합물 8의 제조**



화합물 8

[0401]

[0402] **단계 1.** 260 mL의 1,4-디옥산 및 65 mL의 물 중의 4-브로모-3,6-디클로로-피리다진(26.0 g, 114.1 mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란(18.5 g, 120.1 mmol), K_2CO_3(31.5 g, 228.3 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(4.25 g, 5.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 50 ℃에서 5시간 동안 교반한 후, 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=4:1)로 정제하여 3,6-디클로로-4-비닐-피리다진(12.5 g, 58.3%)을 백색 고체로 수득하였다. MS m/z 175.1, 176.1 $[M+H]^+$.

[0403] **단계 2.** 25 mL의 아세토니트릴 중의 3,6-디클로로-4-비닐-피리다진(5.0 g, 28.6 mmol), Na_2CO_3(3.1 g, 29.2 mmol), (3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-4-아민(5.5 g, 31.6 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=20:1)로 정제하여 3-클로로-7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜]-5,6-디히드로피롤로[2,3-c]피리다진(6.0 g, 67.1%)을 갈색 폼으로 수득하였다. MS m/z 313.4, 315.4 $[M+H]^+$.

[0404] **단계 3.** 밀봉된 튜브에 3-클로로-7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜]-5,6-디히드로피롤로[2,3-c]피리다진(6.0 g, 19.2 mmol), 300 mL의 무수 톨루엔, 활성 MnO_2(84 g, 966.2 mmol) 및 2.0 g 4Å 분자체(고온에서 새로 건조됨)를 첨가하였다. 이 혼합물을 135℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 고체 물질을 여과하여 제거하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=20:1)로 정제하여 3-클로로-7-[(3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜]피롤로[2,3-c]피리다진(3.9 g, 65.4%)을 갈색 고체로 수득하였다. MS m/z 311.4, 313.4 $[M+H]^+$.

[0405] **단계 4.** 건식 스크류 캡 바이알에 다음을 첨가했다: 3-클로로-7-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진(50 mg, 0.16 mmol), 1-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸(85 mg, 0.25 mmol), XPhos Pd G4(0.14 mg, 0.016 mmol) 및 K_2CO_3(66 mg, 0.48 mmol). 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시킨 다음, 디옥산(2 mL) 및 물(0.5 mL)을 첨가하였다. 반

응물을 90℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 구배(0 내지 10%) CH_2Cl_2/MeOH로 용리하는 실리카-겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3-(2-(메톡시메톡시)-4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진(40 mg, 52% 수율)을 수득하였다. MS *m/z* 480.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR(500 MHz, 메탄올-d_4) δ: 8.66(s, 1 H), 8.29(s, 1 H), 8.02(br s, 1 H), 7.96(s, 1 H), 7.83-7.91(m, 2 H), 7.66(d, *J* = 8.24 Hz, 1 H), 6.71(m, 1 H), 5.89(m, 1 H), 5.37(s, 2 H), 4.58(m, 1 H), 3.44(s, 3 H), 2.36(d, *J* = 13.12 Hz, 1 H), 1.90(dd, *J* = 12.44, 3.74 Hz, 1 H), 1.51(m, 3 H), 1.47(s, 3 H), 1.35(s, 3 H), 1.28(s, 3 H); 1H는 관찰되지 않음(NH).

[0406] **단계 5.** CH_2Cl_2(1 mL) 및 2방울의 MeOH 중의 2-(7-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일)-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀(40 mg, 0.083 mmol)의 용액에 1,4-디옥산(0.1 mL, 0.4 mmol) 중의 HCl(4 mol/L)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 구배(0 내지 30%) CH_2Cl_2/MeOH(2.5% NH_4OH 함유)로 용리하는 실리카-겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(7-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일)-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀(25 mg, 69% 수율)을 황갈색 고체로 수득하였다. MS *m/z* 436.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR(500 MHz, 메탄올-d_4) δ: 8.89(s, 1 H), 8.67(m, 2 H), 7.97(m, 2 H), 7.72(s, 1 H), 7.65(br d, *J* = 8.24 Hz, 1 H), 7.18(d, *J* = 2.90 Hz, 1 H), 5.90(m, 1 H), 5.12(d, *J* = 50.96 Hz, 1 H), 2.88(br t, *J* = 13.50 Hz, 1 H), 2.41(br d, *J* = 11.44 Hz, 1 H), 1.82(s, 3 H), 1.78(s, 3 H), 1.69(s, 3 H), 1.65(s, 3 H); 2H는 관찰되지 않음.

[0407] 상기 실시예 1에 대해 기술된 절차를 사용하여, 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여, 본원에 기재된 추가 화합물이 제조될 수 있으며, 다음으로부터 선택되는 것과 같은 화합물을 얻을 수 있다:

Cpd	데이터
1	MS m/z 418.4 [M+H]+; ^{2}H NMR (메탄올-d_4) δ : 8.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 6.77 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.51 (tt, J = 12.6, 3.5 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 12.5, 3.2 Hz, 2H), 1.98-2.00 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.32 (s, 6H); 2H는 관찰되지 않음 (NH 및 OH)
2	MS m/z 436.4 [M+H]+; ^{2}H NMR (메탄올-d_4) δ : 8.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 6.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.80-5.99 (m, 1H), 5.04 (d, J = 50.96 Hz, 1H), 2.45-2.69 (m, 1H), 1.97-2.27 (m, 1H), 1.67 (br s, 3H), 1.63 (br s, 3H), 1.51 (br s, 3H), 1.46 (br s, 3H); 2H는 관찰되지 않음 (NH 및 OH)
3	MS m/z 436.5 [M+H]+; ^{2}H NMR (메탄올-d_4) δ : 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 6.79 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.76-5.90 (m, 1H), 4.55 (d, J = 50.5 Hz, 1H), 2.37 (br t, J = 12.9 Hz, 1H), 1.92 (br dd, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.29 (br s, 3H); 2H는 관찰되지 않음 (NH 및 OH)
4	MS m/z 388.3 [M+H]+; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 9.78 (s, 1H), 9.37 (s, 1H) 8.94 (s, 1H) 8.83 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.02 (s, 1H) 7.65 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.21 (tt, J = 11.90, 3.97 Hz, 1H), 3.53 (br d, J = 12.51 Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.78 (br d, J = 13.12 Hz, 1H), 1.19 (m, 2H), 0.89 (m, 2H)
5	MS m/z 390.4 [M+H]+; ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ : 8.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 6.79 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.34 (tt, J = 12.3, 4.1 Hz, 1H), 3.57-3.45 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.41 (br. d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.31 (br. dd, J = 13.8, 3.7 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)
6	MS m/z 424.3 [M+H]+; ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ : 8.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.47 -

[0408]

Cpd	데이터
	7.45 (m, 2H), 5.08 (d, J = 49.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 3.61 - 3.37 (m, 4H), 2.85 (dd, J = 18.8, 4.2 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)
7	MS m/z 402.3 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ : 11.10 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.18 (br d, J = 8.54 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H) 7.66 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 6.94 (br d, J = 2.75 Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.21 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.87 (m, 1H)
9	MS m/z 402.3 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ : 8.61 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.16 (br, J = 8.24 Hz, 1 H), 7.91 - 7.98 (m, 1 H), 7.45 - 7.59 (m, 2 H), 6.53 (s, 1 H), 3.80 (t, J = 12.82 Hz, 1 H), 3.65 (d, J = 11.60 Hz, 1 H), 3.34 - 3.52 (m, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.29 (d, J = 13.12 Hz, 2 H), 1.65 (dd, J = 13.73, 2.14 Hz, 2 H), 1.04 - 1.14 (m, 1 H), 0.95 - 1.02 (m, 1 H)
11	MS m/z 388. [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ : 8.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 6.79 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.29 (tt, J = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 3.66 (dt, J = 12.9, 3.5 Hz, 1H), 3.46 (td, J = 12.9, 3.1 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 13.0, 4.3 Hz, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 1H), 1.88 (dt, J = 13.6, 3.2 Hz, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 3H), 1.05 - 0.95 (m, 1H)
12	MS m/z 408.5 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ : 14.27 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 6.77 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.43 (dddd, J = 32.2, 13.6, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 51.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.11 (m, 2H), 2.25 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 12.3, 4.4 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)

[0409]

Cpd	데이터
13	MS m/z 388.4 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ: 8.77 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.34 (tt, J = 12.1, 4.1 Hz, 1H), 3.71 (ddd, J = 12.8, 4.3, 2.4 Hz, 1H), 3.51 (td, J = 13.0, 3.3 Hz, 1H), 3.08 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.67 (qd, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.56 (dt, J = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 1.93 (ddd, J = 13.7, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 1.27 - 1.18 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 1H), 1.09 - 1.00 (m, 1H)
20	MS m/z 406.3 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.92 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 6.77 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.49 - 5.33 (m, 1H), 4.75 (d, J = 55 Hz, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 1.95 - 1.74 (m, 5H); 2H 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH)
21	MS m/z 434.3 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 6.76 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.54 - 5.40 (m, 1H), 4.58 (d, J = 50.0 Hz, 1H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 3H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); 2H 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH)
22	MS m/z 408.3 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.34 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.40-5.64 (m, 1H), 4.73-4.97 (m, 1H), 3.19-3.43 (m, 2H), 2.22 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 12.3, 4.3 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.29-1.35 (m, 3H); 2H 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH)
23	MS m/z 420.1 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ: 8.34 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85-7.90 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.34-5.49 (m, 1H), 4.80-4.97 (m, 1H), 3.17 (ddd, J = 13.6, 4.1, 1.8 Hz, 1H), 2.99 (td, J = 13.5, 3.5 Hz, 1H), 2.20-2.35 (m, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 3H); 2H 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH)

[0410]

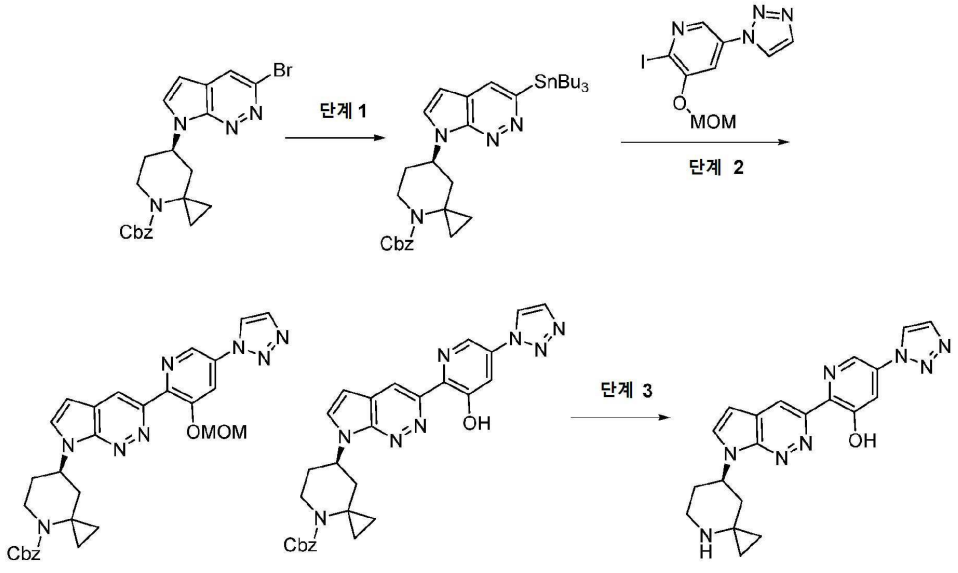
Cpd	데이터
24	MS m/z 414.1 [M+H]+; ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ : 8.62 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 6.74 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.35-5.49 (m, 1H), 2.63 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 1.64 (dd, J = 13.1, 4.0 Hz, 2H), 0.79-0.86 (m, 2H), 0.71-0.77 (m, 2H), 0.62-0.69 (m, 2H), 0.50-0.58 (m, 2H); 2H 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH)
25	MS m/z 434.2 [M+H]+; ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ : 8.34 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.46 (dddd, J = 32.0, 14.3, 4.3, 2.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 50.7 Hz, 1H), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.15-3.30 (m, 1H), 2.41 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 1.98-2.07 (m, 1H), 1.81-1.93 (m, 3H), 1.64-1.76 (m, 5H); 2H 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH)
26	MS m/z 454.4 [M+H]+; ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ : 8.24 (s, 1H),8.16 (dd, J = 2.6, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 3.6, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.92 - 5.75 (m, 1H), 4.54 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); 2H 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH)
27	MS m/z 454.4 [M+H]+; ^{1}H NMR (클로로포름-d) δ : 8.60 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 3.6, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.4, 1.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.90 - 5.73 (m, 1H), 4.54 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.89 - 1.84 (m, 1H), 1.50 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (d, J = 2.0 Hz, 3H); 2H 는 관찰되지 않음 (NH 및 OH)

[0411]

[0412] 실시예 2

[0413] 화합물 14의 제조

[0414]



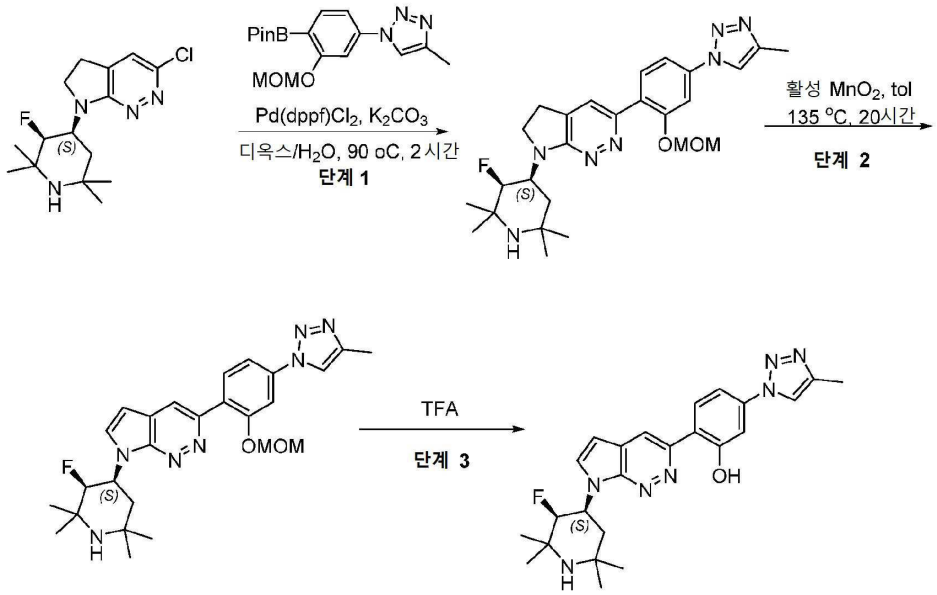
[0415] **단계 1.** 건조 THF(6.0 mL) 중의 벤질(7S)-7-(3-브로모피롤로[2,3-c]피리다진-7-일)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트(265 mg, 0.6 mmol)의 교반 용액을 -78℃로 냉각시킨 다음, nBuLi 용액(헥산 중 1.6 mol/L, 0.41 mL, 0.66 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 트리부틸주석 클로라이드(0.20 mL, 0.71 mmol)를 천천히 첨가하고, 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 냉각조를 제거하고, 용액을 실온으로 가온하고, 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 용매를 제거하고, 톨루엔(3.0 mL)을 첨가한 후, 혼합물을 여과하여 침전물을 제거하고 톨루엔으로 세척하였다. 여과액을 합하여 추가 정제 없이 단계 2에 사용하였다.

[0416] **단계 2.** 위의 벤질(R)-7-(3-(트리부틸스탄닐)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-7-일)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 용액에 2-요오도-3-(메톡시메톡시)-5-(트리아졸-1-일)피리딘(100 mg, 0.3 mmol), Pd(dppf)Cl_2 DCM 복합체(25 mg, 0.03 mmol), CuI(11 mg, 0.058 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 농축시키고, 잔류물을 구배 ACN/H_2O/TFA(0 내지 100% ACN(0.1%TFA))로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 벤질(R)-7-(3-(3-(메톡시메톡시)-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-2-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-7-일)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 및 벤질(R)-7-(3-(3-히드록시-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-2-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-7-일)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트(170 mg)의 혼합물을 수득하였으며, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0417] **단계 3.** 단계 2로부터의 벤질(R)-7-(3-(3-(메톡시메톡시)-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-2-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-7-일)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트와 벤질(R)-7-(3-(3-히드록시-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)피리딘-2-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-7-일)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 TFA(2.0 mL, 26 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 구배 ACN/H_2O/TFA(0 내지 100% ACN(0.1%TFA))로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 2-[7-[(7S)-4-아자스피로[2.5]옥탄-7-일]피롤로[2,3-c]피리다진-3-일]-5-(트리아졸-1-일)피리딘-3-올;2,2,2-트리플루오로아세트산(14 mg, 9% 수율)을 황갈색 폼으로서 수득하였다. MS *m/z* 389.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(500 MHz, 메탄올-d_4) δ: 9.10(s, 1H), 8.76-8.87(m, 1H), 8.71(s, 1H), 8.00-8.16(m, 1H), 7.96-8.00(m, 1H), 7.93(s, 1H), 6.88(br d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.32(br t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.69(br d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.40-3.58(m, 1H), 3.32-3.39(m, 1H), 3.09(br t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.60-2.75(m, 1H), 2.47-2.60(m, 1H), 1.91(br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.11-1.23(m, 2H), 0.93-1.11(m, 1H); 2H는 관찰되지 않음(NH 및 OH).

[0418] **실시예 3**

[0419] **화합물 15의 제조**



[0420]

[0421] **단계 1.** 건식 스크류 캡 바이알에 다음을 첨가했다: 3-클로로-7-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-c]피리다진(50 mg, 0.16 mmol), 1-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라

메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸(56 mg, 0.16 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(12 mg, 0.016 mmol) 및 K_2CO_3(66 mg, 0.48 mmol). 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시킨 다음, 디옥산(2 mL) 및 물(0.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고 구배(0 내지 10%) CH_2Cl_2/MeOH로 용리하는 실리카-겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 7-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3-(2-(메톡시메톡시)-4-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-c]피리다진(58 mg, 73% 수율)을 수득하였다. MS *m/z* 496.5 $[M+H]^+$.

[0422] **단계 2.** 밀봉된 튜브에 7-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3-(2-(메톡시메톡시)-4-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-c]피리다진(58 mg, 0.12 mmol), 활성 MnO_2(204 mg, 2.34 mmol) 및 무수 톨루엔(1.0 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 7시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 고체 물질을 여과로 제거하고, 여과액을 농축하여 미정제 7-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3-(2-(메톡시메톡시)-4-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진(57 mg, 99% 수율)을 갈색 고체로 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS m/z 494.5 $[M+H]^+$.

[0423] **단계 3:** TFA(1 mL) 중의 7-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-3-(2-(메톡시메톡시)-4-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진(57 mg, 0.12 mmol)의 용액을 70℃로 5분 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 구배 ACN/H_2O/포름산(0 내지 100% ACN)로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 2-(7-((3S,4S)-3-플루오로-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀(25 mg, 48% 수율)을 황갈색 고체로 수득하였다. MS m/z 450.5 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(메탄올-d_4) δ: 8.80(s, 1H), 8.36(s, 2H), 8.02(d, *J* = 8.63 Hz, 1H), 7.60(d, *J* = 2.00 Hz, 2H), 7.04(d, *J* = 3.50 Hz, 1H), 5.81 - 6.07(m, 1H), 5.03 - 5.24(m, 1H), 2.79-2.84(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.31 - 2.40(m, 1H), 1.73 - 1.86(m, 6H), 1.57 - 1.72(m, 6H); 2H는 관찰되지 않음(NH 및 OH).

[0424] 상기 실시예 3에 대해 기술된 절차를 사용하여, 적당한 출발 물질, 적합한 시약 및 반응 조건을 대체하여, 본원에 기재된 추가 화합물이 제조될 수 있으며, 다음으로부터 선택되는 것과 같은 화합물을 얻을 수 있다:

Cpd	데이터
10	MS m/z 450.4 [M+H]+; ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ: 8.58 - 8.63 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.14 (d, *J* = 8.54 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.44 - 7.54 (m, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 5.64 - 5.80 (m, 1 H), 3.74 (t, *J* = 13.73 Hz, 2 H), 3.23 (q, *J* = 7.32 Hz, 1 H), 2.74 (s, 3 H), 2.34 (dd, *J* = 13.73, 3.05 Hz, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.59 (s, 3 H)
16	MS m/z 402.5 [M+H]+; ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ: 8.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.41-3.56 (m, 1H), 3.06 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.58-2.73 (m, 1H), 2.50 (br d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.82-1.93 (m, 1H), 1.09-1.22 (m, 2H), 0.90-1.07 (m, 2H); 2H는 관찰되지 않음 (NH 및 OH)
17	MS m/z 450.5 [M+H]+; ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ: 8.71 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.26 Hz, 1H), 8.09 (br d, *J* = 1.25 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.85 (d, *J* = 3.50 Hz, 1H), 5.85-6.13 (m, 1H), 5.01-5.18 (m, 1H), 3.29-3.33 (m, 3H), 2.71-2.88 (m, 1H), 2.25-2.37 (m, 1H), 1.70-1.86 (m, 6H), 1.60-1.69 (m, 6H); 2H는 관찰되지 않음 (NH 및 OH)
18	MS m/z 402.5 [M+H]+; ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ: 8.67 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.38 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 3.50 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.12-7.23 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 3.50 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.42-3.58 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.81-1.94 (m, 1H), 1.11-1.27 (m, 3H), 0.96-1.05 (m, 1H); 2H는 관찰되지 않음 (NH 및 OH)
19	MS m/z 470.2 [M+H]+

[0425]

[0426] 생물학적 실시예

[0427] 하기 *시험관 내* 생물학적 실시예는 헌팅턴병을 치료하기 위한 본 설명의 화합물의 유용성을 입증한다.

[0428] 본 설명을 더 자세히 설명하고 이해를 돕기 위해, 다음의 비제한적인 생물학적 실시예는 설명의 범위를 더 완전하게 설명하기 위해 제공되며, 설명의 범위를 구체적으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 현재 알려져 있거나 나중에 개발될 수 있는 본 설명의 이러한 변형은 당업자의 확인 범위 내에 있으며, 본 설명의 범위 및 이하 청구되는 범위 내에 속하는 것으로 간주된다.

[0429] 화학식 I의 화합물은 2016년 12월 11일에 출원된 국제출원 번호 PCT/US2016/066042에서 제공되는 Meso Scale Discovery(MSD) 분석을 사용하여 테스트되었으며, 2015년 12월 10일에 출원된 미국 임시 출원 U.S. 62/265,652에 대한 우선권을 주장하며, 그 전체 내용은 본원에 인용되어 포함된다.

[0430] 실시예 1에서 사용된 내인성 헌팅틴 단백질 분석은 ELISA-기반 MSD 전기화학발광 분석 플랫폼을 사용하여 개발되었다.

[0431] **실시예 1**

[0432] **내인성 헌팅틴 단백질 분석**

[0433] Meso Scale Discovery(MSD) 96웰 또는 384웰 플레이트를 PBS(웰당 30 μL) 중 1 μg/mL 농도의 MW1(확장 폴리글루타민) 또는 MAB2166 단일클론 항체(포획용)로 4℃에서 밤새 코팅하였다. 그런 다음 플레이트를 300 μL 세척 완충액(PBS 중 0.05% Tween-20)으로 3회 세척하고 실온에서 4 내지 5시간 동안 회전 진탕하면서 차단한 다음(100 μL 차단 완충액; PBS 중의 5% BSA), 세척 완충액으로 3회 세척하였다.

[0434] 샘플(25 μL)을 항체-코팅된 MSD 플레이트로 옮기고 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 용해물을 제거한 후, 플레이트를 세척 완충액으로 3회 세척하고, 25 μL의 #5656S(세포 신호전달; 토끼 단일클론) 2차 항체(차단 완충액 중 0.05% Tween-20에서 0.25 μg/mL로 희석)를 각 웰에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 진탕하면서 인큐베이션하였다. 2차 항체와 함께 인큐베이션한 후, 웰을 세척 완충액으로 세정하고, 그 후 25 μL의 염소 항토끼 SULFO TAG 2차 검출 항체(MSD 시스템의 필수 양태)(차단 완충액 중 0.05% Tween-20에서 0.25 μg/mL로 희석)을 각 웰에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 진탕하면서 인큐베이션하였다. 세척 완충액으로 3회 세정한 후, 계면활성제(MSD)가 포함된 150 μL의 판독 완충액 T를 각각의 비어있는 웰에 첨가하고, 96웰 또는 384웰 플레이트에 대해 제공된 제조업체의 지침에 따라 플레이트를 SI 6000 이미저(MSD)에서 이미지화하였다. 테스트된 화합물에 대한 결과 IC_{50} 값(μM)이 표 1에 나타나 있다.

[0435] 표 1에 나타난 바와 같이, 본원에 기재된 테스트 화합물은 다음과 같은 IC_{50} 값을 가졌고, > 3 μM과 ≤ 9 μM 사이의 IC_{50} 값은 별 1개(*)로 표시하고, > 1 μM과 ≤ 3 μM 사이의 IC_{50} 값은 별 2개(**)로 표시하고, > 0.5 μM과 ≤ 1 μM 사이의 IC_{50} 값은 별 3개(***)로 표시하고, > 0.1 μM과 ≤ 0.5 μM 사이의 IC_{50} 값은 별 4개(****)로 표시하고, ≤ 0.1 μM의 IC_{50} 값은 별 5개(*****)로 표시한다.

[0436] [표 1]

Cpd	IC_{50}
1	*****
2	*****
3	*****
4	*****
5	*****
6	***
7	*****
8	*****
9	****
10	*****
11	*****
12	*****
13	*****
14	*****
15	*****
16	*****
17	****
18	***
19	*****
20	*****
21	*****
22	*****
23	*****
24	*****
25	****
26	*****
27	*****

[0437]

[0438] **실시예 2**

[0439] 비교 화합물에 대한 결과: 효능 개선

[0440] 비교 화합물은 내인성 헌팅틴 단백질 분석에서 활성을 갖는 것으로 밝혀진 화합물로서 국제 공개 번호 WO2020/005873에 보고되었다. 비교 화합물은 화학식 I에 포함되는 본 발명의 화합물과 비교하여 다양한 구조적 특징이 결여되어 있다. 비교 화합물을 실시예 1에 기술된 분석에 따라 시험하였고, 그 결과를 표 2에 나타내었다. 구조적 변형으로 인해 효능이 다양하게 변화하는 것으로 관찰되었다.

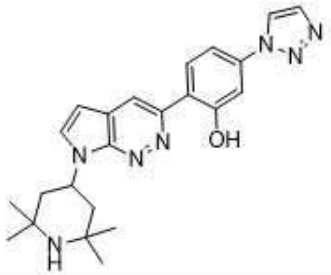
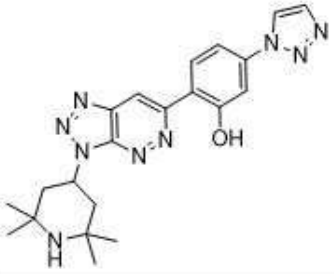
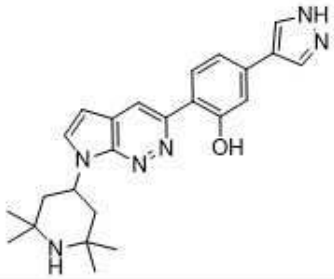
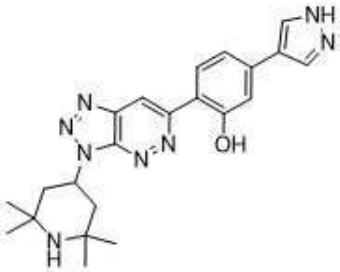
[0441] 3H-[1,2,3]-트리아졸로[4,5-c]피리다진 코어를 갖는 WO2020/005873의 Cpd 72와 비교하여, 7H-피롤로[2,3-c]피리다진 코어를 갖는 본 발명의 Cpd 1의 경우 효능이 223배 유의하게 개선된 것으로 관찰되었다. 대조적으로,

7H-피롤로[2,3-c]피리다진 코어를 갖는 WO2020/005873의 Cpd 26, 및 3H-[1,2,3]-트리아졸로[4,5-c]피리다진 코어를 갖는 WO2020/005873의 Cpd 7에서 유사한 효능이 관찰되었다.

[0442] WO2020/005873의 Cpd 7과 Cpd 72의 비교는 1H-피라졸 모이어티가 1H-1,2,3-트리아졸 모이어티로 대체될 때 효능의 상당한 손실이 관찰된다는 것을 보여준다. 대조적으로, 동일한 구조적 변형을 갖는 WO2020/005873의 Cpd 26과 본 발명의 Cpd 1 사이에서는 효능이 8배 넘게 개선된 것으로 관찰되었다.

[0443] [표 2]

[0444]

화합물	IC_{50}		IC_{50}
본 발명의 화합물 Cpd 1 	0.8 nM	비교 화합물 Cpd 72, WO2020/005873 	179 nM
비교 화합물 Cpd 26, WO2020/005873 	7.1 nM	비교 화합물 Cpd 7, WO2020/005873 	6.4 nM

[0445] 본원에 인용된 문서가 참조로 포함된 것으로 구체적이고 개별적으로 표시되었는지 여부에 관계없이, 본원에 언급된 모든 문서는 각 개별 참조가 완전히 설명된 것과 동일한 정도로 임의의 목적과 모든 목적을 위해 본 출원에 인용되어 포함된다.

[0446] 이제 청구범위의 주제가 완전히 설명되었으므로, 당업자는 동일한 내용이 본원에 설명된 주제 또는 특정 양태의 범위에 영향을 주지 않으면서 광범위한 등가물 내에서 수행될 수 있음을 이해할 것이다. 첨부된 청구범위는 그러한 등가물을 모두 포함하도록 해석되어야 한다.