



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년12월05일
(11) 등록번호 10-2474326
(24) 등록일자 2022년12월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/14 (2006.01) A61K 31/395 (2020.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) C07D 493/14 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 495/14 (2013.01)
A61K 31/395 (2022.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7036672
- (22) 출원일자(국제) 2017년06월22일
심사청구일자 2020년06월19일
- (85) 번역문제출일자 2018년12월18일
- (65) 공개번호 10-2019-0018645
- (43) 공개일자 2019년02월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/038711
- (87) 국제공개번호 WO 2017/223290
국제공개일자 2017년12월28일
- (30) 우선권주장
62/353,447 2016년06월22일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
US20140364409 A1
(뒷면에 계속)

- (73) 특허권자
반더빌트유니버시티
미국 37240 테네시주 내슈빌 웨스트 엔드 애비뉴
2201 커클랜드 홀 305
- (72) 발명자
린드슬리 크레이그 더블유
미국 37027 테네시주 브렌트우드 워들리 파크 레
인 9281
콘 피 제프리
미국 37212 테네시주 내슈빌 애클렌 애비뉴 2806
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 16 항

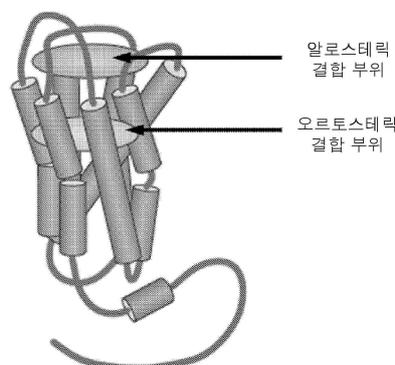
심사관 : 서희민

(54) 발명의 명칭 무스카린성 아세틸콜린 수용체 M4의 양성 알로스테릭 조절제

(57) 요약

피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민, 피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민, 피라지노[2',3':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민, 피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민, 및 피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-아민 화합물을 포함하는, 트리사이클릭 화합물이 본원에 개시되며, 이는 무스카린성 아세틸콜린 수용체 M₄(mAChR M₄)의 양성 알로스테릭 조절제로서 유용할 수 있다. 또한, 화합물의 제조 방법, 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 화합물 및 조성물을 사용하여 무스카린성 아세틸콜린 수용체 기능 장애 관련 신경 및 정신 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

대표도 - 도1



- (52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61P 25/18 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
C07D 493/14 (2013.01)
C07D 519/00 (2013.01)
- (72) 발명자
잉거스 테런 더블유
미국 37027 테네시주 브렌트우드 스틸워터 서클 1744
볼링저 션
미국 37127 테네시주 머프리즈버러 멜스톤 코트 140
타 제임스 씨
미국 37064 테네시주 프랭클린 위스테리아 드라이브 324
스피어링 폴
미국 37034 테네시주 채플 힐 소그래스 레인 1820
잉거스 줄리 엘
미국 37027 테네시주 브렌트우드 스틸워터 서클 1744
롱 매들린
미국 37209 테네시주 내슈빌 아이다호 애비뉴 4110
브릿지스 토마스 엠
미국 37203 테네시주 내슈빌 노스 31번 애비뉴 205
넘버212
- (56) 선행기술조사문헌
W02005035537 A2
W02013040534 A1
W02015027204 A1
W02015027214 A1
- (30) 우선권주장
62/418,638 2016년11월07일 미국(US)
62/471,281 2017년03월14일 미국(US)
-

환됨).

청구항 2

제1항에 있어서,

R^2 는 수소, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, 할로, 및 -OR^b로부터 선택되는, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^2 는 C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, 할로, 및 -OR^b로부터 선택되는, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

R^2 는 C₁-C₄ 알킬인, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제4항에 있어서,

R^2 는 메틸인, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

R^3 는 C₁-C₄ 알킬인, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서,

R^3 는 메틸인, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서,

R^6 는 수소인, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

N,N,3,4-테트라메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

N-사이클로헥실-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

3,4-디메틸-*N*-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

N-사이클로부틸-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

3,4-디메틸-*N*-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아제티딘-3-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

3,4-디메틸-*N*-(1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아제티딘-3-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-

8-아민;

3,4-디메틸-N-(1-페닐피롤리딘-3-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-사이클로프로필-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-(2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-(3-플루오로-4-메톡시벤질)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-(4-(2-플루오로피리딘-3-일)벤질)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;

N-[1-(2,3-디플루오로페닐)피롤리딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[1-(3-클로로-5-사이클로프로필-2-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[1-(6-사이클로프로필-2-메틸-3-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[1-(2,5-디클로로-4-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[1-(5-사이클로프로필피라진-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-(아제티딘-3-일)-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[1-(5-이소프로폭시피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

1-[3-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올;

2-[5-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-피리딜]프로판-2-올;

2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]프로판-2-올;

3,4-디메틸-N-[[4-(2-피리딜)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

3,4-디메틸-N-[[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-페닐]프로판-2-올;

1-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올;

2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]부탄-2-올;

2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]부탄-2-올;

2-[1-[[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]메틸]피롤리딘-2-일]프로판-2-올;

3,4-디메틸-N-[(4-피페라진-1-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[(4-메톡시페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[(4,6-디메틸-3-피리딜)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[(5,6-디메틸-3-피리딜)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

- 2-[5-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-페닐]프로판-2-올;
- 2-[2-클로로-4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- 2-[3-클로로-4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- 3,4-디메틸-N-[[4-(2-티에닐)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 3,4-디메틸-N-[[4-(1H-피롤-2-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 3,4-디메틸-N-[[4-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 3,4-디메틸-N-[[4-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 3-클로로-N-사이클로부틸-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 3-클로로-N-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 2-[4-[[[3-클로로-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- 2-[4-[[[3-메톡시-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- 3-메톡시-4-메틸-N-[1-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아제티딘-3-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-[1-(3,5-디클로로-2-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-[1-(5-클로로-3-플루오로-2-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 3,4-디메틸-N-[(4-티아졸-2-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 3,4-디메틸-N-[(3-피리미딘-2-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 3,4-디메틸-N-[(3-피라졸-1-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 2-[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-메틸-페닐]프로판-2-올;
- 2-[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]프로판-2-올;
- 3-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]-1-(4-플루오로페닐)사이클로부탄올;
- 3,4-디메틸-N-[[4-(1-메틸피롤-2-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-[[4-(2,4-디메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-[[4-(2-에틸피라졸-3-일)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-[[2-플루오로-4-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 3,4-디메틸-N-[(4-피라졸-1-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- 2-[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]-2-메틸-프로판-1-올;
- 2-[4-[디유테리오-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- 2-[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-1,2-디올;
- 3,4-디메틸-N-[[4-(옥세탄-3-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 2-[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-2-메틸-프로판-1-올;
- [8-[[4-(2-하이드록시프로판-2-일)벤질]아미노]-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-3-일]메틸

아세테이트; 및

2-[4-[[[3-(하이드록시메틸)-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올.

청구항 10

제1항에 있어서, N-(3-플루오로-4-메톡시벤질)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민으로부터 선택되는, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서, 2-[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올로부터 선택되는, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제9항에 있어서, N-[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항에 있어서, 2-[5-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]-2-피리딜]프로판-2-올로부터 선택되는, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

치료적 유효량의 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 포유동물에서의 무스카린성 아세틸콜린 수용체 기능 장애 관련 신경 및/또는 정신 장애의 치료용 약학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 장애는 알츠하이머 병, 정신분열증, 수면 장애, 통증 장애, 및 인지 장애로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 장애는 정신병, 정신분열증, 행동 장애, 분열성 행동 장애, 양극성 장애, 정신병적 불안 에피소드, 정신병과 관련된 불안, 정신병적 기분 장애 또는 심한 주요 우울 장애, 정신병적 장애와 관련된 기분 장애, 급성 조증, 양극성 장애와 관련된 우울증, 정신분열증과 관련된 기분 장애, 정신 지체의 행동적 징후, 자폐 장애, 운동 장애, 투렛(Tourette) 증후군, 무운동성 경직 증후군, 파킨슨 병과 관련된 운동 장애, 지발성 운동 이상증, 약물 유발성 및 신경 변성 기반 운동이상증, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 인지 장애, 치매, 및 기억 장애로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

- 청구항 21
- 삭제
- 청구항 22
- 삭제
- 청구항 23
- 삭제
- 청구항 24
- 삭제
- 청구항 25
- 삭제
- 청구항 26
- 삭제
- 청구항 27
- 삭제
- 청구항 28
- 삭제
- 청구항 29
- 삭제
- 청구항 30
- 삭제
- 청구항 31
- 삭제
- 청구항 32
- 삭제
- 청구항 33
- 삭제
- 청구항 34
- 삭제
- 청구항 35
- 삭제
- 청구항 36
- 삭제

- 청구항 37
- 삭제
- 청구항 38
- 삭제
- 청구항 39
- 삭제
- 청구항 40
- 삭제
- 청구항 41
- 삭제
- 청구항 42
- 삭제
- 청구항 43
- 삭제
- 청구항 44
- 삭제
- 청구항 45
- 삭제
- 청구항 46
- 삭제
- 청구항 47
- 삭제
- 청구항 48
- 삭제
- 청구항 49
- 삭제
- 청구항 50
- 삭제
- 청구항 51
- 삭제
- 청구항 52
- 삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2016년 6월 22일에 출원된 미국 가출원 번호 제62/353,447호, 2016년 11월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 제62/418,638호, 및 2017년 3월 14일에 출원된 미국 가출원 번호 제62/471,281호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로서 편입된다.

[0003] 정부 지분에 대한 진술

[0004] 본 발명은 기관[National Institutes of Health]에 의해 수여된 연구비 번호 5R01MH073676 및 1U19MH106839-01 하에서 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 발명에 대해 일정 권리를 갖는다.

[0005] 기술 분야

[0006] 본 명세서는 무스카린성 아세틸콜린 수용체 기능 장애 관련 신경 및 정신 장애를 치료하는 화합물, 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 콜린성 신경 전달은 내인성 오르토스테릭 작용제 아세틸콜린(ACh)의 결합에 의해 니코틴성 아세틸콜린 수용체 (nAChR) 또는 무스카린성 아세틸콜린 수용체(mAChR)의 활성화될 수 있다. 알츠하이머 병과 같은 인지 장애와 관련된 상태는 뇌의 아세틸콜린 함량의 감소에 의해 수반된다. 이는 고등 과정에 결정적으로 관여하는 연합 피질 및 해마를 포함하는, 뇌의 다수 영역을 넓게 자극하는 기저 전뇌의 콜린성 뉴런의 변성의 결과로 여겨진다. 임상 데이터는 콜린성 기능 저하가 정신 분열병을 앓는 환자의 인지 결핍에 기여한다는 것을 지지한다. 아세틸콜린 수준을 증가시키려는 노력은 아세틸콜린 합성을 위한 전구체인 콜린의 수준 증가, 및 아세틸콜린을 대사시키는 효소인 아세틸콜린에스테라제(AChE) 차단에 집중해왔다. 그 결과, ACh의 가수 분해를 저해하는 아세틸콜린 에스테라제(AChE) 저해제는 AD 환자에서의 인지 결핍의, 질병-변경 치료가 아닌, 완화 치료에의 사용을 위해 미국에서 승인 받았다.

[0008] 콜린 또는 포스포티딜콜린의 투여를 통해 중추 콜린성 기능을 증가시키려는 시도는 성공적이지 못했다. AChE 저해제는 치료적 효능을 나타냈으나, 복부 경련, 메스꺼움, 구토 및 설사를 포함하는, 말초 아세틸콜린 자극으로 인한 빈번한 콜린성 부작용을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이들 위장 부작용은 치료받은 환자의 약 3분의 1에서 관찰되어 왔다. 또한, 타크린과 같은 일부 AChE 저해제는 증가된 간 트랜스아미나제가 환자의 약 30%에서 관찰되는 상당한 간독성을 야기하는 것으로도 밝혀졌다. AChE 저해제의 부작용은 그 임상적 유용성을 심각하게 제한하였다. 콜린성 기능 저하를 약리학적으로 표적화하는 대안적인 접근은 mAChR의 활성화이며, 이는 신체 전반에서 광범위하게 발현된다.

[0009] mAChR은 클래스 A G 단백질-결합 수용체(GPCR)의 구성원이며, M₁ 내지 M₅로 표기되는 5 개의 서브타입을 포함한다. M₁, M₃ 및 M₅ 서브타입은 주로 G_q에 결합하고 포스포리파제 C를 활성화시키는 반면, M₂ 및 M₄ 서브타입은 주로 G_{i/o} 및 관련된 이펙터 시스템에 결합한다. 이들 5 개의 구별되는 mAChR 서브타입은 그들이 널리 퍼져 있고 차등

적으로 발현되는 포유류의 중추 신경계에서 확인되었다. M₁ 내지 M₅는 인지, 감각, 운동 및 자율 기능에서 다양한 역할을 한다. 따라서, 특정 이론에 얽매이지 않기를 바라며, 인지 기능에 관여되는 과정을 조절하는 mAChR 서브타입의 선택적 작용제는 정신병, 정신분열증 및 관련 장애의 치료를 위한 우수한 치료제인 것으로 드러날 수 있다고 여겨진다. 무스카린성 M₄ 수용체는 인지 처리에서 주요 역할을 하는 것으로 나타났으며, 정신 분열증을 포함하는 정신병 장애의 병태생리학에서 주요 역할을 하는 것으로 여겨진다.

[0010] 증거는 AChE 저해제 및 다른 콜린성 제제의 가장 현저한 부작용은 말초 M₂ 및 M₃ mAChR의 활성화에 의해 매개되고 서맥, GI 고통, 과도한 타액 분비 및 발한을 포함한다는 것을 시사한다. 대조적으로, M₄는 정신분열증, 인지 장애 및 신경병증 통증을 포함하는 정신병 장애에서 무스카린성 아세틸콜린 수용체 기능 장애의 영향을 매개하는 가장 가능성 있는 서브타입으로 여겨져 왔다. 이 때문에, 이들 장애의 치료를 위한 선택적 M₄ 작용제의 개발에 상당한 노력이 집중되어 왔다. 불행히도, 이들 노력은 대체로 mAChR M₄에 대해 고도로 선택적인 화합물 때문에 성공하지 못하였다. 이 때문에, 임상 연구에서 시험된 mAChR 작용제는 말초 mAChR의 활성화에 의한 다양한 부작용을 유도한다. 개별 mAChR 서브타입의 생리적 역할을 충분히 이해하고, 정신분열증, 인지 장애 및 기타 장애를 포함하는 정신병에서 mAChR 리간드의 치료적 유용성을 추가로 탐구하기 위해, mAChR M₄ 및 다른 개별 mAChR 서브타입의 고도로 선택적인 활성화제인 화합물을 개발하는 것이 중요할 수 있다.

[0011] 개별 mAChR 서브타입에 대한 고도로 선택적인 작용제를 발견 및 개발하려는 이전의 시도는 오르토스테릭 ACh 결합 부위의 높은 보존 때문에 실패했다. 오르토스테릭 부위로부터 이전되고 덜 고도로 보존된 mAChR 상의 알로스테릭 부위에 작용하는 화합물을 개발하면 고도로 보존된 오르토스테릭 ACh 결합 부위를 표적화하는 것과 관련된 문제점을 피할 수 있다고 여겨진다. 이 접근은 다수 GPCR 서브타입에 대한 선택적 리간드를 개발하는 데 매우 성공적인 것으로 드러나고 있다. mAChR의 경우, 주요 목표는 mAChR M₄ 또는 다른 mAChR 서브타입의 활성을 선택적으로 증가시키는 알로스테릭 리간드를 개발하는 것이었다. 알로스테릭 활성화제는, 직접 수용체를 활성화시키지 않지만 내인성 오르토스테릭 작용제 ACh에 의해 수용체의 활성화를 강화시키는 양성 알로스테릭 조절제(PAM) 뿐만 아니라 오르토스테릭 부위로부터 이전된 부위에 작용하여 ACh의 부재 하에서 수용체를 직접 활성화시키는 알로스테릭 작용제를 포함할 수 있다. 또한, 단일 분자가 알로스테릭 강화제 및 알로스테릭 작용제 활성 둘 다를 가질 수 있다.

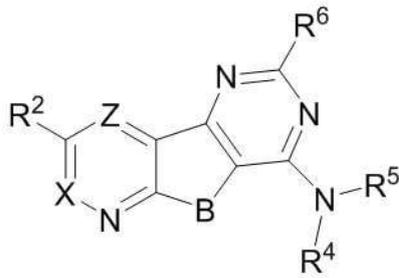
[0012] 더욱 최근에, 자노멜린을 포함하는 무스카린성 작용제는 공지된 항정신병 약물에 유사한 프로필을 갖는 동물 모델에서 활성이지만 강경증을 야기하지 않는 것으로 나타났다(Bymaster *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 356, 109; Bymaster *et al.*, *Life Sci.* 1999, 64, 527; Shannon *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 290, 901; Shannon *et al.*, *Schizophrenia Res.* 2000, 42, 249). 또한, 자노멜린은 알츠하이머 병 환자의 망상, 의심, 음성 폭발 및 환각과 같은 정신병 행동 증상을 감소시키는 것으로 나타났으나(Bodick *et al.*, *Arch. Neurol.* 1997, 54, 465), 치료 유발 부작용, 예를 들어 위장 효과가 이 화합물의 임상적 유용성을 심각하게 제한하였다.

[0013] 무스카린성 아세틸콜린 수용체 연구에 있어서의 진보에도 불구하고, M₄ mAChR의 강력하고, 효과적이며 선택적인 활성화제이고 콜린성 활성화와 관련된 신경 및 정신 장애, 및 무스카린성 M₄ 수용체가 관여되는 질병의 치료에 또한 효과적인 화합물이 여전히 부족하다.

발명의 내용

[0014] 일 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 개시되며:

[0015] [화학식 I]



- [0016]
- [0017] 여기서,
- [0018] B는 O 또는 S이고;
- [0019] X는 N 또는 CR¹이고;
- [0020] Z는 N 또는 CR³이고;
- [0021] R¹은 수소, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, 할로, 및 -OR^b로부터 선택되고;
- [0022] R²는 수소, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, C₁-C₄-하이드록시알킬, C₁-C₄-아세톡시알킬, 할로, 및 -OR^b로부터 선택되고;
- [0023] R³는 수소 및 C₁-C₄-알킬로부터 선택되고;
- [0024] R⁴ 및 R⁵는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클, 및 -(CR^dR^d)_n-Y로부터 각각 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있거나;
- [0025] 또는 R⁴ 및 R⁵는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;
- [0026] R⁶는 수소 및 C₁-C₄-알킬로부터 선택되고;
- [0027] 각각의 Y는 할로, -OR, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, -SO₂R, -NR₂, -C(O)NR₂, -NRC(O)R, -S(O)₂NR₂, -NRS(O)₂R, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있고;
- [0028] n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8이고;
- [0029] R^b는 수소, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로부터 선택되고;
- [0030] R^c 및 R^d는 수소, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, 및 할로로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0031] 각각의 R은 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 및 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0032] 또한 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 화합물의 제조 방법, 화합물을 포함하는 키트, 및 포유류의 무스카린성 아세틸콜린 수용체 기능 장애와 관련된, 신경 및/또는 정신 장애와 같은 장애의 치료를 위한 화합물, 조성물 및 키트의 사용 방법이 개시된다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 무스카린성 아세틸콜린 수용체의 오르토스테릭 부위 및 알로스테릭 부위를 포함하는, 리간드 결합 부위

의 도식도를 나타낸다.

도 2는 예시적 화합물에 대한 일정 생물학적 활성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 무스카린성 아세틸콜린 수용체 M_4 (mAChR M_4)의 양성 알로스테릭 조절제(즉, 강화제), 이의 제조 방법, 이를 포함하는 약학적 조성물, 및 이를 이용하여 무스카린성 아세틸콜린 수용체 기능 장애 관련 신경 및 정신 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 화합물에는 피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민, 피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민, 피라지노[2',3':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민, 피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민, 및 피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-아민 화합물이 포함된다.

[0035] 인간 무스카린성 아세틸콜린 수용체 M_4 (mAChR M_4)는 CHRM4 유전자에 의해 인코딩되는 479 개 아미노산의 단백질이다. 글리코실화 되지 않은 단백질의 분자량은 약 54 kDa이며 이는 막횡단 GPCR이다. 상기 기재된 바와 같이, mAChR M_4 는 GPCR 클래스 A의 구성원, 또는 로돕신-유사 GPCR이며, 이는 7 개의 막횡단 부분과 같은 로돕신에 유사한 구조적 특성을 특징으로 한다. 무스카린성 아세틸콜린 수용체는 막의 세포외 면으로 배향된 N-말단 및 세포질 면 상에 위치한 C-말단을 갖는다. mAChR M_4 의 구조에 대한 도식도는, 막횡단 부분이 (세포막의 지질 이중층에 걸쳐 있는) 원통 형태로 나타난, 도 1에 나타난다. mAChR에 대한 천연 리간드인 아세틸콜린에 대한 오르토스테릭 결합은 도 1에 묘사된 바와 같이 막횡단 부분에 위치한 포켓 내에 있다.

[0036] 개별 mAChR 서브타입에 대한 고도로 선택적인 작용제를 발견 및 개발하려는 이전의 시도는 오르토스테릭 ACh 결합 부위의 높은 보존 때문에 실패했다. 오르토스테릭 부위로부터 이전되고 덜 고도로 보존된 mAChR 상의 알로스테릭 부위에 작용하는 화합물을 개발하면 고도로 보존된 오르토스테릭 ACh 결합 부위를 표적화하는 것과 관련된 문제점을 피할 수 있다고 여겨진다. 특정 이론에 얽매이지 않기를 바라며, 개시된 화합물 및 개시된 방법의 생성물은 오르토스테릭 결합 부위와 구별되는 알로스테릭 부위에 결합하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 개시된 화합물은 도 1에 도해된 결합 부위에 결합할 수 있다.

1. 정의

[0038] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 상충되는 경우, 정의를 포함한 본 문서가 우선할 것이다. 바람직한 방법 및 재료를 하기에 기재하지만, 본원에 기재된 것들과 유사한 또는 동등한 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고 문헌은 그 전문이 참조로서 편입된다. 본원에 개시된 재료, 방법 및 실시예는 단지 예시적인 것이며 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0039] 본원에서 사용된 용어 "포함하다(comprise/include)", "갖는", "갖다", "할 수 있다", "함유하다" 및 그의 변형은 추가적인 행위 또는 구조의 가능성을 배제하지 않는 개방형 전환부 어구, 용어, 또는 단어인 것으로 의도된다. 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 언급 대상을 포함한다. 본 명세서에서는, 명백하게 제시되는지 여부와 상관없이, 본원에 제시된 구현에 또는 요소 "를 포함하는", "로 구성된" 및 "로 본질적으로 구성된" 다른 구현예를 또한 고려한다.

[0040] 수량과 관련하여 사용된 수식어 "약"은 명시된 값이 포함된다는 의미이며 문맥에 의해 결정된 의미를 갖는다(예를 들어, 적어도 특정 수량의 측정과 관련된 오차 정도를 포함한다). 수식어 "약"은 또한 양 종점의 절대값에 의해 정의된 범위를 개시하는 것으로 고려되어야 한다. 예를 들어, 표현 "약 2 내지 약 4"는 또한 범위 "2 내지 4"를 개시한다. 용어 "약"은 표시된 수의 ±10%를 지칭할 수 있다. 예를 들어, "약 10%"는 9% 내지 11%의 범위를 나타낼 수 있고, "약 1"은 0.9 내지 1.1을 의미할 수 있다. "약"의 다른 의미는, 반올림과 같이, 문맥으로부터 명백할 수 있어서, 예를 들어 "약 1"은 0.5 내지 1.4를 의미할 수도 있다.

[0041] 특정 작용기 및 화학 용어의 정의는 하기에서 더욱 상세하게 기재된다. 본 명세서의 목적을 위해, 화학 원소는 원소의 주기율표, CAS 버전, 문헌[Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., 안쪽 커버]에 따라 식별되며, 특정 작용기는 일반적으로 그 안에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적인 원리뿐만 아니라 특정 기능 모이어티(moiety) 및 반응성은 문헌[Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley &

Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있고; 이들 각각의 전체 내용은 본원에 참조로서 편입된다.

- [0042] 본원에서 사용된 용어 "아세톡시알킬"은 본원에 정의된 바와 같이 알킬렌기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 적어도 하나의 아세톡시기(-OC(O)CH₃)를 의미한다.
- [0043] 본원에서 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된, 본원에 정의된, 알킬기를 지칭한다. 알콕시의 대표적인 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시 및 tert-부톡시가 포함되나 이에 한정되지 않는다.
- [0044] 본원에서 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 10 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 의미한다. 용어 "저급 알킬" 또는 "C₁-C₆-알킬"은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 용어 "C₁-C₃-알킬"은 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 알킬의 대표적인 예로는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *이소*-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *이소*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, *이소*펜틸, 네오펀틸, *n*-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, *n*-헵틸, *n*-옥틸, *n*-노닐 및 *n*-데실이 포함되나 이에 한정되지 않는다.
- [0045] 본원에서 사용된 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합 및 1 내지 10 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다.
- [0046] 본원에서 사용된 용어 "알콕시알킬"은, 본원에 정의된, 알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된, 본원에 정의된, 알콕시기를 지칭한다.
- [0047] 본원에서 사용된 용어 "알콕시플루오로알킬"은, 본원에 정의된, 플루오로알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된, 본원에 정의된, 알콕시기를 지칭한다.
- [0048] 본원에서 사용된 용어 "알킬렌"은 1 내지 10 개의 탄소 원자, 예를 들어 2 내지 5 개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소로부터 유도된 2개의 기를 지칭한다. 알킬렌의 대표적인 예로는 -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- 및 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-가 포함되지만 이에 한정되지 않는다.
- [0049] 본원에서 사용된 용어 "알킬아미노"는, 본원에 정의된 적어도 하나의 알킬기가, 본원에 정의된 아미노기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 것을 의미한다.
- [0050] 본원에서 사용된 용어 "아미드"는 -C(O)NR- 또는 -NRC(O)-를 의미하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 알케닐 또는 헤테로알킬일 수 있다.
- [0051] 본원에서 사용된 용어 "아미노알킬"은, 본원에 정의된 적어도 하나의 아미노기가, 본원에 정의된 알킬렌기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 것을 의미한다.
- [0052] 본원에서 사용된 용어 "아미노"는 -NR_xR_y를 의미하며, 여기서 R_x 및 R_y는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 알케닐 또는 헤테로알킬일 수 있다. 아미노가 2 개의 다른 모이어티에 함께 부착되는 아미노알킬기 또는 임의의 다른 모이어티의 경우, 아미노는 -NR_x-일 수 있으며, 여기서 R_x는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 알케닐 또는 헤테로알킬일 수 있다.
- [0053] 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 페닐기 또는 바이사이클릭 융합 고리계를 지칭한다. 바이사이클릭 융합 고리계는, 모 분자 모이어티에 부착되고, 본원에 정의된, 사이클로알킬기, 페닐기, 본원에 정의된, 헤테로아릴기, 또는, 본원에 정의된, 헤테로사이클에 융합된 페닐기에 의해 예시된다. 아릴의 대표적인 예로는 인돌릴, 나프틸, 페닐, 디하이드로벤조푸란, 디하이드로이소벤조푸란, 및 테트라하이드로퀴놀리닐이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0054] 본원에서 사용된 용어 "시아노알킬"은, 적어도 하나의 -CN기가, 본원에 정의된, 알킬렌기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 것을 의미한다.
- [0055] 본원에서 사용된 용어 "시아노플루오로알킬"은, 적어도 하나의 -CN기가, 본원에 정의된, 플루오로알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 것을 의미한다.

- [0056] 본원에서 사용된 용어 "사이클로알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된, 본원에 정의된, 사이클로알킬기를 지칭한다.
- [0057] 본원에서 사용된 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 10 개의 탄소 원자, 0 개의 헤테로원자 및 0 개의 이중 결합을 함유하는 카르보사이클릭 고리계를 지칭한다. 사이클로알킬의 대표적인 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 및 바이사이클로 [1.1.1]펜타닐과 같은 바이사이클릭 사이클로알킬이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. "사이클로알킬"은 또한 사이클로알킬기가 모 분자 모이어티에 부착되고 본원에 정의된 아릴기(예를 들어, 페닐기), 본원에 정의된 헤테로아릴기 또는 본원에 정의된 헤테로사이클에 융합된 카르보사이클릭 고리계를 포함한다. 이러한 사이클로알킬기의 대표적인 예로는 2,3-디하이드로-1*H*-인덴일(예를 들어, 2,3-디하이드로-1*H*-인덴-1-일 및 2,3-디하이드로-1*H*-인덴-2-일), 6,7-디하이드로-5*H*-사이클로펜타[b]피리디닐(예를 들어, 6,7-디하이드로-5*H*-사이클로펜타[b]피리딘-6-일), 및 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀리닐(예를 들어, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-5-일)이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0058] 본원에서 사용된 용어 "사이클로알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 바람직하게는 고리당 5 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 비-방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 고리계를 의미한다. 예시적인 모노사이클릭 사이클로알케닐 고리로는 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 또는 사이클로헵테닐이 포함된다.
- [0059] 본원에서 사용된 용어 "플루오로알킬"은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개의 수소 원자가 불소로 대체된, 본원에 정의된, 알킬기를 의미한다. 플루오로알킬의 대표적인 예로는 2-플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 및 3,3,3-트리플루오로프로필과 같은 트리플루오로프로필이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0060] 본원에서 사용된 용어 "플루오로알콕시"는, 본원에 정의된, 적어도 하나의 플루오로알킬기가 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 것을 의미한다. 플루오로알콕시의 대표적인 예로는 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 및 2,2,2-트리플루오로에톡시가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0061] 본원에서 사용된 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 Cl, Br, I 또는 F를 의미한다.
- [0062] 본원에서 사용된 용어 "할로알킬"은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개의 수소 원자가 할로젠으로 대체된, 본원에 정의된, 알킬기를 의미한다.
- [0063] 본원에서 사용된 용어 "할로알콕시"는 본원에 정의된, 적어도 하나의 할로알킬기가 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 것을 의미한다.
- [0064] 본원에서 사용된 용어 "할로사이클로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로젠으로 대체된, 본원에 정의된, 사이클로알킬기를 의미한다.
- [0065] 본원에서 사용된 용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 S, O, P 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자로 대체된, 본원에 정의된, 알킬기를 의미한다. 헤테로알킬의 대표적인 예로는, 알킬 에테르, 2 차 및 3 차 알킬 아민, 아미드 및 알킬 설파이드가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0066] 본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 방향족 모노사이클릭 고리 또는 방향족 바이사이클릭 고리계를 지칭한다. 방향족 모노사이클릭 고리는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들어, O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4 개의 헤테로원자)를 함유하는 5 또는 6 원 고리이다. 5 원 방향족 모노사이클릭 고리는 2 개의 이중 결합을 갖고, 6 원 방향족 모노사이클릭 고리는 3 개의 이중 결합을 갖는다. 바이사이클릭 헤테로아릴기는 모 분자 모이어티에 부착되고, 본원에 정의된, 모노사이클릭 사이클로알킬기, 본원에 정의된, 모노사이클릭 아릴기, 본원에 정의된, 모노사이클릭 헤테로아릴기 또는, 본원에 정의된, 모노사이클릭 헤테로사이클에 융합된 모노사이클릭 헤테로아릴 고리에 의해 예시된다. 헤테로아릴의 대표적인 예로는 인돌릴, 피리디닐(피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 포함), 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 피롤릴, 벤조피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 푸라닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 푸리닐, 이소인돌릴, 퀴놀살리닐, 인다졸릴, 퀴나졸리닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 6,7-디하이드로-1,3-벤조티아졸릴, 6,7-디하이드로-5*H*-사이클로펜타[b]피리디닐, 이미다조[1,2-*a*]피리디닐, 나프티리디닐, 피리도이미다졸릴, 티아졸로[5,4-*b*]피리딘-2-일, 티아졸로[5,4-*d*]피리미딘-2-일이 포함되지

만, 이에 한정되지 않는다.

- [0067] 본원에서 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 모노사이클릭 헤테로사이클, 바이사이클릭 헤테로사이클 또는 트리사이클릭 헤테로사이클을 의미한다. 모노사이클릭 헤테로사이클은 0, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 고리이다. 3- 또는 4-원 고리는 0 또는 1 개의 이중 결합, 및 0, N 및 S로부터 선택되는 하나의 헤테로원자를 함유한다. 5-원 고리는 0 또는 1 개의 이중 결합 및 0, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 함유한다. 6-원 고리는 0, 1 또는 2 개의 이중 결합 및 0, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 함유한다. 7-원 및 8-원 고리는 0, 1, 2 또는 3 개의 이중 결합 및 0, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 함유한다. 모노사이클릭 헤테로사이클의 대표적인 예로는 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제파닐, 1,3-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디티올라닐, 1,3-디티아닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 2-옥소-3-피페리디닐, 2-옥소아제판-3-일, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 옥세타닐, 옥세파닐, 옥소카닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티에닐, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 1,2-티아지나닐, 1,3-티아지나닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐 (티오모르폴린 설펜), 티오피라닐, 및 트리티아닐이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 바이사이클릭 헤테로사이클은 페닐기에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 사이클로알킬에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 사이클로알케닐에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클에 융합된 모노사이클릭 헤테로사이클, 또는 스피로 헤테로사이클기, 또는 고리 중 2 개의 인접하지 않은 원자가 1, 2, 3 또는 4 개의 탄소 원자의 알킬렌 가교, 또는 2, 3 또는 4 개의 탄소 원자의 알케닐렌 가교에 의해 연결된 가교 모노사이클릭 헤테로사이클 고리계이다. 바이사이클릭 헤테로사이클의 대표적인 예로는 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 크로마닐, 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 2,3-디하이드로벤조티에닐, 2,3-디하이드로이소퀴놀린, 2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 아자바이사이클로[2.2.1]헵탈(2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탈-2-일 포함), 아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일 포함), 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 이소인돌리닐, 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴, 옥타하이드로피롤로피리디닐, 및 테트라하이드로이소퀴놀리닐이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 트리사이클릭 헤테로사이클은 페닐기에 융합된 바이사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 사이클로알킬에 융합된 바이사이클릭 헤테로사이클, 또는 모노사이클릭 헤테로사이클에 융합된 바이사이클릭 헤테로사이클, 또는 바이사이클릭 고리 중 2 개의 인접하지 않은 원자가 1, 2, 3 또는 4 개의 탄소 원자의 알킬렌 가교, 또는 2, 3 또는 4 개의 탄소 원자의 알케닐렌 가교에 의해 연결된 바이사이클릭 헤테로사이클에 의해 예시된다. 트리사이클릭 헤테로사이클의 예로는 옥타하이드로-2,5-에폭시펜탈렌, 헥사하이드로-2H-2,5-메타노사이클로펜타[b]푸란, 헥사하이드로-1H-1,4-메타노사이클로펜타[c]푸란, 아자-아다만탄(1-아자트리사이클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸), 및 옥사-아다만탄(2-옥사트리사이클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸)이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 헤테로사이클은 고리 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결되고, 비치환되거나 치환될 수 있다.
- [0068] 본원에서 사용된 용어 "하이드록실" 또는 "하이드록시"는 -OH기를 의미한다.
- [0069] 본원에서 사용된 용어 "하이드록시알킬"은 적어도 하나의 -OH기가, 본원에 정의된, 알킬렌기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 것을 의미한다.
- [0070] 본원에서 사용된 용어 "하이드록시플루오로알킬"은 적어도 하나의 -OH기가, 본원에 정의된, 플루오로알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 것을 의미한다.
- [0071] 일부 경우에, 하이드로카르빌 치환기(예를 들어, 알킬 또는 사이클로알킬) 내의 탄소 원자의 수는 접두사 "C_x-C_y-"에 의해 표시되며, 여기서 x는 치환기 내의 탄소 원자의 최소 수이고 y는 최대 수이다. 따라서, 예를 들어, "C₁-C₃-알킬"은 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환기를 지칭한다.
- [0072] 본원에서 사용된 용어 "설펜아미드"는 -S(O)₂NR^d- 또는 -NR^dS(O)-를 의미하며, 여기서 R^d는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 알케닐 또는 헤테로알킬일 수 있다.

- [0073] 용어 "치환기"는 아틸, 헤테로아틸, 페닐 또는 피리디닐기 상의 그 기의 임의의 원자에서 "치환된" 기를 지칭한다. 임의의 원자는 치환될 수 있다.
- [0074] 용어 "치환된"은 하나 이상의 비-수소 치환기로 추가로 치환될 수 있는 기를 지칭한다. 치환기로는 할로젠, =O(옥소), =S(티옥소), 시아노, 이소시아노, 니트로, 플루오로알킬, 알콕시플루오로알킬, 플루오로알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아틸, 헤테로아틸, 헤테로사이클, 사이클로알킬알킬, 헤테로아틸알킬, 아틸알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬렌, 아틸옥시, 페녹시, 벤질옥시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아틸아미노, 설포닐아미노, 설피닐아미노, 설파닐, 설포닐, 알킬설포닐, 아틸설포닐, 아미노설포닐, 설피닐, -COOH, 케톤, 아마이드, 카르바메이트, 및 아실이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 기가 "선택적으로 치환된" 것으로 기재되는 경우(예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아틸, 헤테로아틸, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클 또는 R 기와 같은 다른 기), 이는 할로젠, =O(옥소), =S(티옥소), 시아노, 니트로, 플루오로알킬, 알콕시플루오로알킬, 플루오로알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아틸, 헤테로아틸, 헤테로사이클, 사이클로알킬알킬, 헤테로아틸알킬, 아틸알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬렌, 아틸옥시, 페녹시, 벤질옥시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아틸아미노, 설포닐아미노, 설피닐아미노, 설포닐, 알킬설포닐, 아틸설포닐, 아미노설포닐, 설피닐, -COOH, 케톤, 아마이드, 카르바메이트, 및 아실로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기를 가질 수 있다.
- [0075] 용어 "≡"는 단일 결합(—) 또는 이중 결합(=)을 표시한다.
- [0076] 본원에 기재된 화합물에 대해, 기 및 이의 치환기는 원자 및 치환기의 허용된 원자가에 따라 선택될 수 있어, 선택 및 치환은, 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거 등에 의한 것과 같은 변형을 자발적으로 겪지 않는, 안정한 화합물을 초래한다.
- [0077] 본원에서 사용된 용어 "알로스테릭 부위"는 오르토스테릭 결합 부위와 지형상으로 구별되는 리간드 결합 부위를 지칭한다.
- [0078] 본원에서 사용된 용어 "조절제"는 표적 수용체 단백질의 활성을 조절하는 분자 개체(예를 들어, 리간드 및 개시된 화합물이나, 이에 한정되지 않음)를 지칭한다.
- [0079] 본원에서 사용된 용어 "리간드"는 수용체에 연합 또는 결합하여 복합체를 형성하고 생물학적 효과를 매개, 방지 또는 변형할 수 있는 천연 또는 합성 분자 개체를 지칭한다. 따라서, 용어 "리간드"는 알로스테릭 조절제, 저해제, 활성화제, 작용제, 길항제, 천연 기질 및 천연 기질의 유사체를 포괄한다.
- [0080] 본원에서 사용된 용어 "천연 리간드" 및 "내인성 리간드"는 상호 교환적으로 사용되고, 수용체에 결합하는, 자연에서 발견되는, 자연 발생 리간드를 지칭한다.
- [0081] 본원에서 사용된 용어 "오르토스테릭 부위"는 그 수용체에 대한 내인성 리간드 또는 작용제에 의해 인식되는 수용체 상의 주요 결합 부위를 지칭한다. 예를 들어, mAChR M₄ 수용체의 오르토스테릭 부위는 아세틸콜린이 결합하는 부위이다.
- [0082] 본원에서 사용된 용어 "mAChR M₄ 수용체 양성 알로스테릭 조절제"는 동물, 특히 포유동물, 예를 들어 인간에서 아세틸콜린 또는 또 다른 작용제의 존재 또는 부재 하에 mAChR M₄ 수용체의 활성을 직접 또는 간접적으로 증가시키는 임의의 외인성으로 투여된 화합물 또는 제제를 지칭한다. 예를 들어, mAChR M₄ 수용체 양성 알로스테릭 조절제는 세포외 아세틸콜린의 존재 하에 세포에서 mAChR M₄ 수용체의 활성을 증가시킬 수 있다. 세포는 인간 mAChR M₄로 형질감염된 중국 햄스터 난소(CHO-K1) 세포일 수 있다. 세포는 래트 mAChR M₄ 수용체로 형질감염된 중국 햄스터 난소(CHO-K1) 세포일 수 있다. 세포는 포유류 mAChR M₄로 형질감염된 중국 햄스터 난소(CHO-K1) 세포일 수 있다. 용어 "mAChR M₄ 수용체 양성 알로스테릭 조절제"는 "mAChR M₄ 수용체 알로스테릭 강화제" 또는 "mAChR M₄ 수용체 알로스테릭 작용제"인 화합물뿐만 아니라 "mAChR M₄ 수용체 알로스테릭 강화제" 및 "mAChR M₄ 수용체 알로스테릭 작용제" 둘 모두의 약리학을 포함하는 혼합된 활성을 갖는 화합물을 포함한다. 용어 "mAChR M₄ 수용체 양성 알로스테릭 조절제"는 또한 "mAChR M₄ 수용체 알로스테릭 증강제"인 화합물을 포함한다.
- [0083] 본원에서 사용된 용어 "mAChR M₄ 수용체 알로스테릭 강화제"는 동물, 특히 포유동물, 예를 들어 인간에서 내인

성 리간드가 mAChR M₄ 수용체의 오르토스테릭 부위에 결합할 때 (아세틸콜린과 같은) 내인성 리간드에 의해 생산된 반응을 직접 또는 간접적으로 증가시키는 임의의 외인성으로 투여된 화합물 또는 제제를 지칭한다. mAChR M₄ 수용체 알로스테릭 강화제는 오르토스테릭 부위 외의 부위, 즉 알로스테릭 부위에 결합하고, 작용제 또는 내인성 리간드에 대한 수용체의 반응을 적극적으로 증가시킨다. 일부 구현예에서, 알로스테릭 강화제는 수용체의 탈감각을 유도하지 않으며, mAChR M₄ 수용체 알로스테릭 강화제로서의 화합물의 활성은 순수한 mAChR M₄ 수용체 오르토스테릭 작용제의 사용보다 이점을 제공한다. 이러한 이점에는 예를 들어 증가된 안전 여유도, 더 높은 내약성, 감소된 남용 가능성, 및 감소된 독성이 포함될 수 있다.

[0084] 본원에서 사용된 용어 "mAChR M₄ 수용체 알로스테릭 증강제"는 동물, 특히 포유동물, 예를 들어 인간에서 (아세틸콜린과 같은) 내인성 리간드에 의해 생산된 반응을 직접 또는 간접적으로 증가시키는 임의의 외인성으로 투여된 화합물 또는 제제를 지칭한다. 일부 구현예에서, 알로스테릭 증강제는 오르토스테릭 부위에 대한 천연 리간드 또는 작용제의 친화성을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 알로스테릭 증강제는 작용제 효능을 증가시킨다. mAChR M₄ 수용체 알로스테릭 증강제는 오르토스테릭 부위 외의 부위, 즉 알로스테릭 부위에 결합하고, 작용제 또는 내인성 리간드에 대한 수용체의 반응을 적극적으로 증가시킨다. 알로스테릭 증강제는 단독으로는 수용체에 영향을 미치지 않으며, 수용체 효과를 달성하기 위해 작용제 또는 천연 리간드의 존재를 필요로 한다.

[0085] 본원에서 사용된 용어 "mAChR M₄ 수용체 알로스테릭 작용제"는 동물, 특히 포유동물, 예를 들어 인간에서 (아세틸콜린과 같은) 내인성 리간드의 부재 하에 mAChR M₄ 수용체의 활성을 직접 활성화시키는 임의의 외인성으로 투여된 화합물 또는 제제를 지칭한다. mAChR M₄ 수용체 알로스테릭 작용제는 mAChR M₄ 수용체의 오르토스테릭 아세틸콜린 부위와 구별되는 부위에 결합한다. 내인성 리간드의 존재를 필요로 하지 않기 때문에 mAChR M₄ 수용체 알로스테릭 작용제로서의 화합물의 활성은 주어진 시냅스에서의 콜린성 톤(tone)이 낮으면 이점을 제공한다.

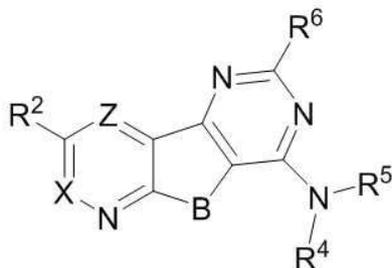
[0086] 본원에서 사용된 용어 "mAChR M₄ 수용체 중성 알로스테릭 리간드"는 동물, 특히 포유동물, 예를 들어 인간에서 오르토스테릭 부위에의 작용제 또는 천연 리간드의 결합 또는 기능에 영향을 미치지 않으면서 알로스테릭 부위에 결합하는 임의의 외인성으로 투여된 화합물 또는 제제를 지칭한다. 그러나, 중성 알로스테릭 리간드는 동일한 부위를 통해 작용하는 다른 알로스테릭 조절제의 작용을 차단할 수 있다.

[0087] 본원에서 수치 범위의 열거에 대해, 동일한 정확도를 갖는 그 사이의 각각의 중간 수가 명시적으로 고려된다. 예를 들어, 6 내지 9의 범위에 대해, 수 7 및 8은 6 및 9에 더하여 고려되며, 6.0 내지 7.0의 범위에 대해, 수 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9 및 7.0이 명시적으로 고려된다.

[0088] **2. 화합물**

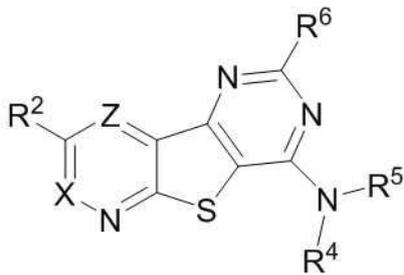
[0089] 일 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 개시되며:

[0090] [화학식 I]

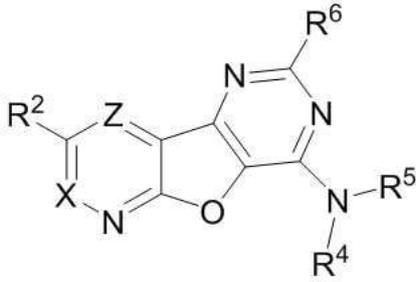


- [0091]
- [0092] 여기서,
- [0093] B는 O 또는 S이고;
- [0094] X는 N 또는 CR¹이고;
- [0095] Z는 N 또는 CR³이고;

- [0096] R^1 은 수소, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, 할로, 및 $-OR^b$ 로부터 선택되고;
- [0097] R^2 는 수소, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, C_1-C_4 -하이드록시알킬, C_1-C_4 -아세톡시알킬, 할로, 및 $-OR^b$ 로부터 선택되고;
- [0098] R^3 는 수소 및 C_1-C_4 -알킬로부터 선택되고;
- [0099] R^4 및 R^5 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클, 및 $-(CR^d)_n-Y$ 로부터 각각 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있거나;
- [0100] 또는 R^4 및 R^5 는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;
- [0101] R^6 는 수소 및 C_1-C_4 -알킬로부터 선택되고;
- [0102] 각각의 Y는 할로, $-OR$, $-SR$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-NR_2$, $-C(O)NR_2$, $-NRC(O)R$, $-S(O)_2NR_2$, $-NRS(O)_2R$, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있고;
- [0103] n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8이고;
- [0104] R^b 는 수소, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로부터 선택되고;
- [0105] R^c 및 R^d 는 수소, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -할로알킬, 및 할로로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0106] 각각의 R은 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 및 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0107] 일부 구현예에서, Y는 할로, $-OR$, $-SR$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-NR_2$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로부터 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0108] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:
- [0109] [화학식 Ia]



- [0110]
- [0111] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 (Ib)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:
- [0112] [화학식 Ib]



- [0113]
- [0114] 일부 구현예에서, X는 N이다.
- [0115] 일부 구현예에서, X는 CR¹이다. 일부 구현예에서, R¹은 수소이다. 일부 구현예에서, R¹은 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹은 메틸이다.
- [0116] 일부 구현예에서, R²는 수소, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, 할로, 및 -OR^b로부터 선택된다.
- [0117] 일부 구현예에서, R²는 수소이다.
- [0118] 일부 구현예에서, R²는 C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, 할로, 및 -OR^b로부터 선택된다.
- [0119] 일부 구현예에서, R²는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 구현예에서, R²는 메틸이다.
- [0120] 일부 구현예에서, R²는 할로이다. 일부 구현예에서, R²는 클로로이다.
- [0121] 일부 구현예에서, R²는 -OR^b이다. 일부 구현예에서, R^b는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 구현예에서, R^b는 메틸이다.
- [0122] 일부 구현예에서, R²는 하이드록시-C₁-C₄-알킬이다. 일부 구현예에서, R²는 하이드록시메틸이다.
- [0123] 일부 구현예에서, R²는 아세톡시-C₁-C₄-알킬이다. 일부 구현예에서, R²는 아세톡시메틸이다.
- [0124] 일부 구현예에서, R²는 수소이다.
- [0125] 일부 구현예에서, Z는 CR³이다. 일부 구현예에서, R³는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 구현예에서, R³는 메틸이다. 일부 구현예에서, R³는 수소이다.
- [0126] 일부 구현예에서, Z는 N이다.
- [0127] 일부 구현예에서, X는 N이고, R²는 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)이고, Z는 CR³이고, R³는 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)이다.
- [0128] 일부 구현예에서, X는 CR¹이고, R¹은 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)이고, R²는 할로(예를 들어, 클로로)이고, Z는 CR³이고, R³는 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)이다.
- [0129] 일부 구현예에서, X는 CR¹이고, R¹은 수소이고, R²는 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)이고, Z는 CR³이고, R³는 수소이다.
- [0130] 일부 구현예에서, X는 CR¹이고, R¹은 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)이고, R²는 수소이고, Z는 CR³이고, R³는 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)이다.

- [0131] 일부 구현예에서, X는 CR¹이고, R¹은 수소이고, R²는 수소이고, Z는 N이다.
- [0132] 일부 구현예에서, X는 N이고, R²는 할로(예를 들어, 클로로)이고, Z는 CR³이고, R³는 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)이다.
- [0133] 일부 구현예에서, X는 CR¹이고, R¹은 수소이고, R²는 할로(예를 들어, 클로로)이고, Z는 CR³이고, R³는 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)이다.
- [0134] 일부 구현예에서, X는 N이고, R²는 -OR^b이고, R^b는 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)이고, Z는 CR³이고, R³는 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)이다.
- [0135] 일부 구현예에서, X는 N이고, R²는 C₁-C₄-하이드록시알킬(예를 들어, 하이드록시메틸)이고, Z는 CR³이고, R³는 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)이다.
- [0136] 일부 구현예에서, X는 N이고, R²는 C₁-C₄-아세톡시알킬(예를 들어, 아세톡시메틸)이고, Z는 CR³이고, R³는 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)이다.
- [0137] 일부 구현예에서, R⁴는 수소 또는 알킬이고, R⁵는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클, 및 -(CR^cR^d)_n-Y로부터 선택되며, 이들 중 임의의 것은 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0138] 일부 구현예에서, R⁴는 수소 및 메틸로부터 선택되고; R⁵는 C₁-C₄ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, N 및 0로부터 선택되는 1 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클, 및 -(CR^cR^d)_n-Y로부터 선택되고; n은 1, 2 또는 3이고; R^c 및 R^d는 각각 수소이고; Y는 -OR, 아릴, C₃-C₆ 사이클로알킬, N, 0 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴, N, 0 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클, 설파닐, -COR, -C(O)NR₂, 및 -SO₂R로부터 선택되고; 여기서 각각의 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은 독립적으로 비치환되거나 또는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 하이드록시알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-아미노알킬, -CONR₂, 할로, 하이드록시, 아릴, C₃-C₆ 사이클로알킬, N 및 0로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클, 및 N, 0 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환되고; 각각의 R은 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 하이드록시알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, N, S 및 0로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴기, N 및 0로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클, 또는 바이사이클릭 헤테로사이클, C₃-C₆ 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0139] 일부 구현예에서, R⁴는 수소 및 메틸로부터 선택되고; R⁵는 C₁-C₄ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, N 및 0로부터 선택되는 1 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클, 및 -(CR^cR^d)_n-Y로부터 선택되고; n은 1, 2 또는 3이고; R^c 및 R^d는 각각 수소이고; Y는 -OR, 아릴, C₃-C₆ 사이클로알킬, 및 N, 0 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고; R은 C₁-C₄ 알킬이며; 여기서 각각의 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은 독립적으로 비치환되거나 또는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 하이드록시알킬, C₁-C₄ 알콕시, 할로, 하이드록시, 아릴, C₃-C₆ 사이클로알킬, N 및 0로부터 선택되는 1 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클, 및 N, 0 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환된다.

- [0140] 일부 구현예에서, R^4 는 알킬이고 R^5 는 알킬 및 헤테로알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^4 는 메틸이고 R^5 는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^4 는 메틸이고 R^5 는 2-메톡시에틸이다.
- [0141] 일부 구현예에서, R^4 는 수소이고 R^5 는 사이클로알킬, 헤테로사이클, 및 $-(CR^cR^d)_n$ -Y로부터 선택되며, 이들 중 임의의 것은 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0142] 일부 구현예에서, R^4 는 수소이고 R^5 는 C_1 - C_4 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소부틸이다.
- [0143] 일부 구현예에서, R^4 는 수소이고 R^5 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실로부터 선택되는 사이클로알킬기이며, 이들 중 임의의 것은 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 는 수소이고 R^5 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실로부터 선택되는 사이클로알킬기이며, 이들 각각은 비치환되거나 또는 C_1 - C_4 알킬, 아릴 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^5 는 비치환되거나 또는 C_1 - C_4 알킬, 아릴 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환된 사이클로프로필이다. 일부 구현예에서, R^5 는 페닐기로 치환된 사이클로프로필이며, 여기서 페닐기는 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^5 는 페닐기로 치환된 사이클로프로필이며, 여기서 페닐기는 메톡시기 또는 1 또는 2 개의 할로(예를 들어, 플루오로)로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5 는 비치환되거나 또는 할로(예를 들어, 플루오로)로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환된 사이클로부틸이다. 일부 구현예에서, R^5 는 2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일이다. 일부 구현예에서, R^5 는 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일이며, 이는 비치환되거나 또는 $-C(O)R$, N, S 및 O로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴기, 및 N 및 O로부터 선택되는 1 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클로 구성원으로부터 선택되는 치환기로 치환될 수 있으며, 여기서 R은 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, 아릴, 및 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴기로부터 선택되고, 여기서 알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클기는 선택적으로 추가로 치환될 수 있다(예를 들어, 알킬 및 할로로부터 선택되는 치환기로).
- [0144] 일부 구현예에서, R^4 는 수소이고 R^5 는 아제티디닐, 피롤리디닐, 및 테트라하이드로피라닐로부터 선택되는 헤테로사이클이며, 이들 중 임의의 것은 선택적으로 치환될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^5 는 1 개의 치환기로 치환된 아제티디닐이다. 일부 구현예에서, R^5 는 아실기로 치환된 아제티디닐이다. 일부 구현예에서, R^5 는 헤테로아릴기로 치환된 아제티디닐이며, 여기서 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^5 는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴기로 치환된 아제티디닐이며, 여기서 헤테로아릴기는 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^5 는 피리디닐기 또는 피리미디닐기로 치환된 아제티디닐이며, 여기서 피리디닐기 또는 피리미디닐기는 비치환되거나 또는 할로, 하이드록시, C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, C_1 - C_4 알콕시 및 C_1 - C_4 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5 는 피리디닐기 또는 피리미디닐기로 치환된 아제티디닐이며, 여기서 피리디닐기 또는 피리미디닐기는 할로, C_1 - C_4 알콕시 및 C_1 - C_4 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5 는 피리디닐기 또는 피리미디닐기로 치환된 아제티디닐이며, 여기서 피리디닐기 또는 피리미디닐기는 이소프로폭시기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5 는 피리디닐기 또는 피리미디닐기로 치환된 아제티디닐이며, 여기서 피리디닐기 또는 피리미디닐기는 트리플루오로메틸기로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5 는 페닐기로 치환된 피롤리디닐이다. 일부 구현예에서, R^5 는 테트라하이드로피라닐이다.
- [0145] 일부 구현예에서, R^4 는 수소이고 R^5 는 $-(CR^cR^d)_n$ -Y이며, 여기서 Y는 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^c 및 R^d 는 수소이고, n은 1, 2 또는 3이다. 일부 구현예에서, R^c 및 R^d 는 수소이고, n은 1이다. 일부 구현예에서, R^c 는 수소이고, R^d 는 메틸이고, n은 1이다.

- [0146] 일부 구현예에서, Y는 아틸이며, 이는 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, Y는 페닐이며, 이는 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, Y는 알킬, 할로, 하이드록시알킬, 아틸, 사이클로알킬, 헤테로아틸, 헤테로사이클릴, 설파닐, -OR, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, -SO₂R, -NR₂, -C(O)NR₂, 및 -S(O)₂NR₂로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환된 페닐이다.
- [0147] 일부 구현예에서, Y는 다음으로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환된 페닐이다: 할로(예를 들어, 플루오로 또는 클로로); 하이드록시알킬(예를 들어, 하이드록시-C₁-C₆-알킬, 예를 들어, 2-하이드록시이소프로필과 같은 하이드록시이소프로필, 또는 3-하이드록시-펜탄-3-일과 같은 하이드록시펜타닐); 알콕시알킬(예를 들어, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, 예를 들어, 1-메틸-1-메톡시에틸); 아미노알킬(예를 들어, 아미노-C₁-C₄-알킬, 예를 들어, 1-아미노-1-메틸에틸); N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아틸기(예를 들어, 티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 이미다졸릴, 티오펜일, 피롤릴 또는 피라졸릴); N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클(예를 들어, 옥세타닐, 모르폴리노 또는 피페라지닐); 펜타플루오로설파닐과 같은 설파닐; -OR, 여기서 R은 수소, 알킬(예를 들어, 메틸과 같은 C₁-C₄ 알킬), N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아틸기(예를 들어, 피리딜)로부터 선택됨; -COR, 여기서 R은 N 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클(예를 들어, 아제티디닐, 모르폴리노, 피페리디닐, 또는 피롤리디닐) 또는 바이사이클릭 헤테로사이클(예를 들어, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)로부터 선택됨; -C(O)NR₂, 여기서 각각의 R은 수소, 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 이소부틸과 같은 C₁-C₄ 알킬), 할로알킬(예를 들어, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 또는 2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸과 같은 C₁-C₄ 할로알킬), 하이드록시알킬(예를 들어, 3-하이드록시-1,2,2-트리메틸-프로필), 아틸(예를 들어, 페닐), 아틸알킬(예를 들어, 벤질), 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실과 같은 C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일과 같은 융합된 사이클로알킬), 및 헤테로알킬(예를 들어, 2-메톡시에틸)로부터 독립적으로 선택됨; 및 -SO₂R, 여기서 R은 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)임; 및 여기서 각각의 알킬, 아틸, 헤테로아틸, 헤테로사이클 또는 사이클로알킬기가 예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기로, 선택적으로 추가로 치환됨.
- [0148] 일부 구현예에서, Y는 할로, 알콕시, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로아틸로부터 독립적으로 선택되는 0, 1 또는 2 개의 치환기로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, Y는 할로, 알콕시, 및 헤테로아틸로부터 독립적으로 선택되는 0, 1 또는 2 개의 치환기로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, Y는 플루오로 및 메톡시로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, Y는 비치환되거나 또는 하이드록시로 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로부틸)로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, Y는 C₁-C₄ 하이드록시알킬(예를 들어, 2-하이드록시이소프로필과 같은 하이드록시이소프로필)로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, Y는 피리딜기로 치환된 페닐이며, 여기서 피리딜기는 선택적으로 치환될 수 있다(예를 들어, 플루오로와 같은 할로기로).
- [0149] 일부 구현예에서, Y는 헤테로아틸이고, 이는 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, Y는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아틸기이고, 이는 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, Y는 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택되고, 이들 각각은 독립적으로 비치환되거나 또는 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸), C₁-C₄ 하이드록시알킬(예를 들어, 2-하이드록시이소프로필과 같은 하이드록시이소프로필), C₁-C₄ 할로알킬(예를 들어, 트리플루오로메틸), C₁-C₄ 할로알콕시(예를 들어, 디플루오로메톡시) 및 이소시아노로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, Y는 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택되고, 이들 각각은 독립적으로 비치환되거나 또는 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸) 및 C₁-C₄ 하이드록시알킬(예를 들어, 2-하이드록시이소프로필과 같은 하이드록시이소프로필)로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환된다.
- [0150] 일부 구현예에서, Y는 C₃-C₆ 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로부틸 또는 바이사이클로[1.1.1]펜타닐)이고, 이는 예를 들어, 할로(예를 들어, 플루오로), -OR(여기서 R은 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)임) 및 -COOR(여기서 R은 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)임)으로부터 선택되는 치환기로, 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, Y는 N 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클(예를 들어, 테

트라하이드로푸라닐)이다. 일부 구현예에서, Y는 -OR이고, 여기서 R은 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)이다.

- [0151] 일부 구현예에서, R⁴ 및 R⁵는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐 기를 형성하고, 이는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클, 시아노, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 및 -(CR^cR^d)_p-Y로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 p는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8이다.
- [0152] 일부 구현예에서, R⁴ 및 R⁵는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐 기를 형성하고, 이는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클, 및 -(CR^cR^d)_p-Y로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 p는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8이다.
- [0153] 일부 구현예에서, R⁴ 및 R⁵는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐 기를 형성하고, 이들 각각은 독립적으로 비치환되거나 또는 C₁-C₄ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 아릴, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴, N 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클, 옥소, 및 -(CR^cR^d)_p-Y로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환되고; p는 0 또는 1이고; R^c 및 R^d는 각각 수소이고; 각각의 Y는 C₁-C₄ 알킬, 아릴, -OR, -NR₂로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R은 수소, C₁-C₄ 알킬, 아릴, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며; 여기서 각각의 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은 독립적으로 비치환되거나 또는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환된다.
- [0154] 일부 구현예에서, R⁴ 및 R⁵는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐 기를 형성하고, 이들 각각은 독립적으로 비치환되거나 또는 C₁-C₄ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 아릴, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴, N 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클, 옥소, 및 -(CR^cR^d)_p-Y로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환되고; p는 0 또는 1이고; R^c 및 R^d는 각각 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이고; Y는 C₁-C₄ 알킬, 아릴, -OR, -NR₂, -C(O)OR, -C(O)NR₂ 및 -NRC(O)R로부터 선택되고; 각각의 R은 수소, C₁-C₄ 알킬, 아릴, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은 독립적으로 비치환되거나 또는 C₁-C₄ 알킬, 하이드록시, 시아노, C₁-C₄-할로알킬, 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환된다.
- [0155] 일부 구현예에서, R⁴ 및 R⁵는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐 기를 형성하고, 이들 각각은 독립적으로 비치환되거나 또는 C₁-C₄ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 아릴, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴, N 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클, 옥소, 및 -(CR^cR^d)_p-Y로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환되고; p는 0 또는 1이고; R^c 및 R^d는 각각 수소이고; Y는 C₁-C₄ 알킬, 아릴, -OR, -NR₂로부터 선택되고; 각각의 R은 수소 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되며; 여기서 각각의 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클은 독립적으로 비치환되거나 또는 C₁-C₄ 알킬 및 할로로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환된다.
- [0156] 일부 구현예에서, R⁴ 및 R⁵는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 피페리디닐기를 형성한다. 일부 구현예에서, 피페리디닐기는 비치환된다.

[0157] 일부 구현예에서, R^4 및 R^5 는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 피페라지닐기를 형성하고, 이는 선택적으로 치환될 수 있다. 예를 들어, 피페라지닐 고리는 사이클로프로필과 같은 사이클로알킬기로 치환될 수 있다.

[0158] 일부 구현예에서, R^4 및 R^5 는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 피롤리디닐기를 형성하고, 이는 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 피롤리디닐기는 비치환된다. 일부 구현예에서, 피롤리디닐기는 할로, 아릴 및 $-(CR^cR^d)_p-Y$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 피롤리디닐기는 페닐기로 치환된다. 일부 구현예에서, 피롤리디닐기는 2 개의 할로기(예를 들어, 플루오로)로 치환된다. 일부 구현예에서, 피롤리디닐기는 $-(CR^cR^d)_p-Y$ 인 1 개의 기로 치환되며, 여기서 p 는 0이고 Y 는 $-NR_2$ 이고, 각각의 R 은 독립적으로 알킬(예를 들어, 메틸)이다.

[0159] 일부 구현예에서, R^4 및 R^5 는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 아제티디닐기를 형성하고, 이는 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 아제티디닐기는 비치환된다. 일부 구현예에서, 아제티디닐기는 알킬, 할로, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 옥소, 및 $-(CR^cR^d)_p-Y$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 아제티디닐기는 메톡시메틸기와 같은 헤테로알킬기로 치환된다. 일부 구현예에서, 아제티디닐기는 피리디닐 또는 피리미디닐기와 같은 헤테로아릴기로 치환된다. 일부 구현예에서, (피리디닐 또는 피리미디닐기와 같은) 헤테로아릴기는 비치환되거나 또는 C_1-C_4 알킬, 할로, 할로알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 및 $-OR$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환되며, 여기서 R 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 구현예에서, 아제티디닐기는 옥소기로 치환된다. 일부 구현예에서, 아제티디닐기는 2 개의 할로기(예를 들어, 플루오로)로 치환된다. 일부 구현예에서, 아제티디닐기는 $-(CR^cR^d)_p-Y$ 인 1 개의 기로 치환되며, 여기서 p 는 0이고 Y 는 $-OR$ 이며, 여기서 R 은 선택적으로 치환될 수 있는 아릴이다. 일부 구현예에서, R 은 비치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R 은 1 개의 할로기(예를 들어, 플루오로)로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, 아제티디닐기는 알킬(예를 들어, 메틸) 및 $-(CR^cR^d)_p-Y$ 로부터 독립적으로 선택되는 2 개의 치환기로 치환되며, 여기서 p 는 0이고 Y 는 $-OR$ 이며, 여기서 R 은 수소이다.

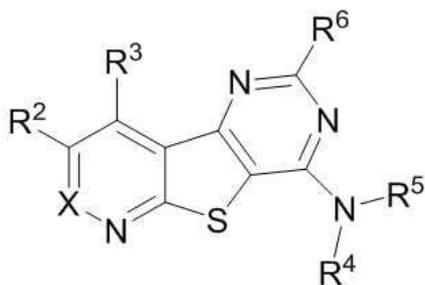
[0160] 일부 구현예에서, R^4 및 R^5 는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 융합된 바이사이클릭 헤테로사이클릭기를 형성한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^4 및 R^5 는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일기 또는 이소인돌리닐기를 형성하고, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있다.

[0161] 일부 구현예에서, R^4 및 R^5 는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 스피로 헤테로사이클릭기를 형성한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^4 및 R^5 는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일기 또는 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일기를 형성한다.

[0162] 일부 구현예에서, R^6 는 수소이다.

[0163] 또 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ic)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며:

[0164] [화학식 Ic]



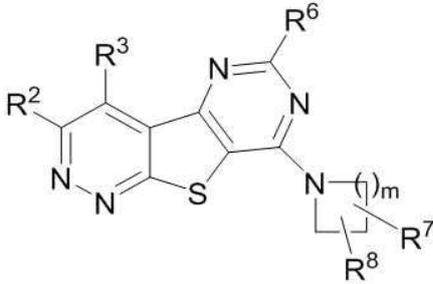
[0165]

[0166] 여기서,

[0167] R^2 는 C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-할로알킬, 할로, 및 $-OR^b$ 로부터 선택된다.

[0168] 또 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Id)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며:

[0169] [화학식 Id]



[0170]

[0171] 여기서,

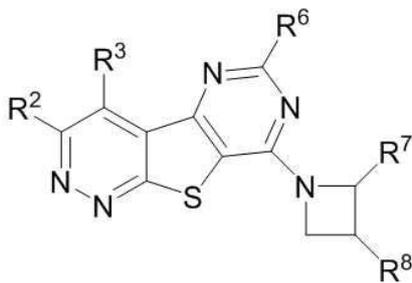
[0172] R^7 은 수소, C₁-C₄ 알킬, 및 할로로부터 선택되고;

[0173] R^8 는 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 또는 헤테로아릴옥시이고;

[0174] m은 1, 2, 또는 3이다.

[0175] 또 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ie)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며:

[0176] [화학식 Ie]



[0177]

[0178] 여기서,

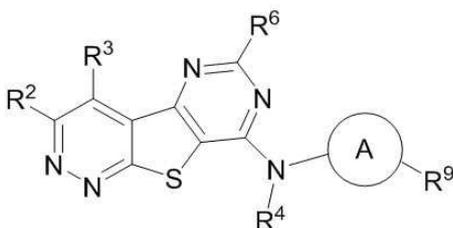
[0179] R^7 은 수소, C₁-C₄ 알킬 및 할로로부터 선택되고;

[0180] R^8 는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0181] 일부 구현예에서, R^8 는 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0182] 또 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (If)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며:

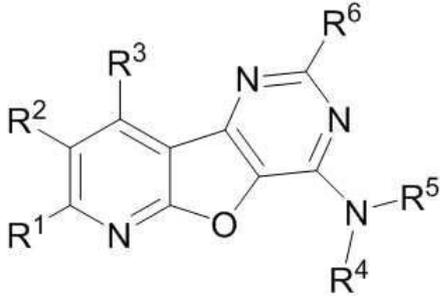
[0183] [화학식 If]



[0184]

[0185] 여기서,
 [0186] A는 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클이고;
 [0187] R⁹은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0188] 또 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ig)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며:
 [0189] [화학식 Ig]



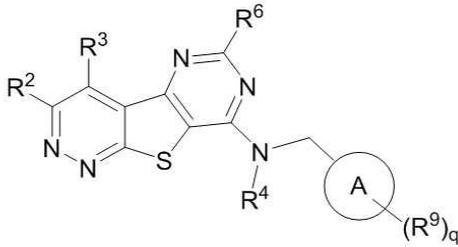
[0190] 여기서,
 [0191] R¹은 C₁-C₄-알킬이고;
 [0192] R²는 수소 및 할로로부터 선택되고;
 [0193] R³는 C₁-C₄-알킬이다.
 [0194] 일부 구현예에서, R¹은 메틸이고, R²는 클로로이고, R³는 메틸이다.

[0195] 또 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ih)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며:
 [0196] [화학식 Ih]



[0198] 여기서,
 [0199] R²는 C₁-C₄-알킬이고;
 [0200] R³는 C₁-C₄-알킬이다.
 [0201] 또 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ii)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며:

[0203] [화학식 Ii]



[0204]

[0205] 여기서,

[0206] A는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0207] q는 1, 2 또는 3이고;

[0208] 각각의 R⁹은 알킬, 할로, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 설페닐, $-(CR^d)_p-Y$, $-OR$, $-SR$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-NR_2$, $-C(O)NR_2$, 및 $-S(O)_2NR_2$ 로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환될 수 있다.

[0209] 일부 구현예에서, A는 페닐, C₃-C₆ 사이클로알킬, N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0210] 일부 구현예에서, A는 페닐이고, 각각의 R⁹은 다음으로부터 독립적으로 선택된다: 할로(예를 들어, 플루오로 또는 클로로); 하이드록시알킬(예를 들어, 하이드록시-C₁-C₆-알킬, 예를 들어, 2-하이드록시이소프로필과 같은 하이드록시이소프로필, 또는 3-하이드록시-펜탄-3-일과 같은 하이드록시펜타닐); 알콕시알킬(예를 들어, C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬, 예를 들어, 1-메틸-1-메톡시에틸); 아미노알킬(예를 들어, 아미노-C₁-C₄-알킬, 예를 들어, 1-아미노-1-메틸에틸); N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴기(예를 들어, 티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 이미다졸릴, 티오펜, 피롤릴 또는 피라졸릴); N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클(예를 들어, 옥세타닐, 모르폴리노 또는 피페라지닐); 펜타플루오로설페닐과 같은 설페닐; $-OR$, 여기서 R은 수소, 알킬(예를 들어, 메틸과 같은 C₁-C₄ 알킬), N, S 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴기(예를 들어, 피리딜)로부터 선택됨; $-COR$, 여기서 R은 N 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클(예를 들어, 아세트디닐, 모르폴리노, 피페리디닐, 또는 피롤리디닐), 또는 바이사이클릭 헤테로사이클(예를 들어, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)로부터 선택됨; $-C(O)NR_2$, 여기서 각각의 R은 수소, 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 이소부틸과 같은 C₁-C₄ 알킬), 할로알킬(예를 들어, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 또는 2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸과 같은 C₁-C₄ 할로알킬), 하이드록시알킬(예를 들어, 3-하이드록시-1,2,2-트리메틸-프로필), 아릴(예를 들어, 페닐), 아릴알킬(예를 들어, 벤질), 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실과 같은 C₃-C₆ 사이클로알킬, 또는 2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일과 같은 융합된 사이클로알킬), 및 헤테로알킬(예를 들어, 2-메톡시에틸)로부터 독립적으로 선택됨; 및 $-SO_2R$, 여기서 R은 C₁-C₄ 알킬(예를 들어, 메틸)임; 여기서 각각의 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클 또는 사이클로알킬기가 예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기로, 선택적으로 추가로 치환된다.

[0211] 일부 구현예에서, A는 페닐이고, 각각의 R⁹은 C₁-C₆ 알킬, 할로, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬, 페닐, C₃-C₆ 사이클로알킬, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴, $-(CR^d)_p-Y$, $-OR$, $-C(O)R$, $-C(O)NR_2$, $-SO_2R$ 로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 Y는 C₃-C₆ 사이클로알킬,

N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; p는 1이고; R^c 및 R^d는 수소이고; 각각의 R은 수소, C₁-C₆ 알킬, 하이드록시, C₃-C₆ 사이클로알킬, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로사이클, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 알킬, 페닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 비치환되거나 또는 할로, 하이드록시, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₄ 알콕시 및 C₁-C₄ 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 치환된다.

- [0212] 화학식 (I)의 대표적인 화합물로는 다음이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다:
- [0213] N,N,3,4-테트라메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0214] N-사이클로헥실-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0215] 3,4-디메틸-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0216] 3,4-디메틸-8-(피페리딘-1-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0217] N-사이클로부틸-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0218] 3,4-디메틸-8-(피롤리딘-1-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0219] 3,4-디메틸-N-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0220] 8-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0221] 8-(아제티딘-1-일)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0222] 8-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0223] 1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민;
- [0224] N-(2-메톡시에틸)-N,3,4-트리메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0225] 6-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄;
- [0226] 8-(3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0227] 8-메틸-4-(피롤리딘-1-일)피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘;
- [0228] 4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-8-메틸피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘;
- [0229] 8-메틸-N-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0230] 4-(아제티딘-1-일)-8-메틸피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘;
- [0231] 6-(8-메틸피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄;
- [0232] N-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)피라지노[2',3':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0233] 8-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0234] 3,4-디메틸-N-(1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아제티딘-3-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0235] 3,4-디메틸-N-(1-페닐피롤리딘-3-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0236] 3,4-디메틸-8-(3-(피리딘-4-일)아제티딘-1-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0237] N-사이클로프로필-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0238] N-(2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

- [0239] N-(3-플루오로-4-메톡시벤질)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0240] 3,4-디메틸-8-(3-페닐피롤리딘-1-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0241] N-(4-(2-플루오로피리딘-3-일)벤질)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0242] 8-(3-(4-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0243] 8-(3-(2-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0244] 8-(3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0245] 3,4-디메틸-8-(3-페녹시아제티딘-1-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0246] 1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)-3-메틸아제티딘-3-올;
- [0247] 1-(3-((3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노)아제티딘-1-일)에탄-1-온;
- [0248] 1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아제티딘-3-온;
- [0249] 8-클로로-N-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0250] 8-클로로-N-사이클로프로필-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0251] 2-[4-[[8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0252] 8-클로로-N-(2,2-디메틸사이클로프로필)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0253] 8-클로로-N-(2-에틸사이클로프로필)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0254] 4-(아제티딘-1-일)-8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘;
- [0255] 8-클로로-N,N,7,9-테트라메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0256] 8-클로로-N,7,9-트리메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0257] 8-클로로-7,9-디메틸-N-프로필-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0258] 8-클로로-N-이소부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0259] 8-클로로-N-에틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0260] 8-클로로-7,9-디메틸-4-피롤리딘-1-일-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘;
- [0261] 8-클로로-N-사이클로부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0262] 8-클로로-N-사이클로헥틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0263] 8-클로로-N-[2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0264] 8-클로로-N-(사이클로부틸메틸)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0265] 8-클로로-N-(3-메톡시프로필)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0266] 8-클로로-7,9-디메틸-N-[(2-메틸피리미딘-5-일)메틸]피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0267] N-사이클로부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0268] 7,9-디메틸-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘;
- [0269] 2-[3-[[7,9-디메틸피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0270] N-[1-(5-이소프로폭시피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0271] N-[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0272] N-[1-(2,5-디클로로-4-피리딜)아제티딘-3-일]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0273] N-[2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;

- [0274] *N*-사이클로프로필-7,9-디메틸-피리미도[3',2':4,5]푸로[3,2-*d*]피리미딘-4-아민;
- [0275] *N*-[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0276] 1-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올;
- [0277] 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0278] 1-[3-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올;
- [0279] 2-[3-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0280] *N*-사이클로프로필-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0281] *N*-사이클로부틸-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0282] *N*-사이클로헥틸-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0283] 3,4-디메틸-*N*-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0284] *N*-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0285] 3,4-디메틸-8-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-*c*]피리다진;
- [0286] 2-[5-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-피리딜]프로판-2-올;
- [0287] *N*-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0288] 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0289] *N*-(2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0290] *N*-(3-플루오로-4-메톡시벤질)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0291] *N*-(4-(2-플루오로피리딘-3-일)벤질)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0292] 1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)-3-메틸-아제티딘-3-올;
- [0293] *N*-[1-(2,3-디플루오로페닐)피롤리딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0294] *N*-[1-(3-클로로-5-사이클로프로필-2-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0295] *N*-[1-(6-사이클로프로필-2-메틸-3-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0296] *N*-[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0297] *N*-[1-(2,5-디클로로-4-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0298] *N*-[1-(5-사이클로프로필피라진-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0299] tert-부틸 3-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]아제티딘-1-카르복실레이트;
- [0300] *N*-(아제티딘-3-일)-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0301] *N*-[1-(5-이소프로폭시피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0302] *N*-[[6-(디플루오로메톡시)-3-피리딜]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0303] *N*-[[4-(사이클로프로필메톡시)-3-플루오로-페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0304] 3,4-디메틸-*N*-[[4-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0305] 3,4-디메틸-*N*-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

- [0306] N -[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민;
- [0307] 1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아제티딘-3-아민;
- [0308] N -[1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아제티딘-3-일]아세트아미드;
- [0309] N -[1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아제티딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드;
- [0310] 1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)-3-메틸-아제티딘-3-아민;
- [0311] (3R)-1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)피롤리딘-3-아민;
- [0312] 2-[4-[1-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]에틸]페닐]프로판-2-올;
- [0313] 1-[4-[1-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]에틸]페닐]사이클로부탄올;
- [0314] 1-[3-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올;
- [0315] 3-사이클로프로필-1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아제티딘-3-올;
- [0316] 1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아제티딘-3-카르복사미드;
- [0317] 8-(2,6-디아자스포로[3.3]헵탄-2-일)-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진;
- [0318] 2-[5-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-피리딜]프로판-2-올;
- [0319] 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4,5]티에노[1,2- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]프로판-2-올;
- [0320] 3,4-디메틸- N -[[4-(모르폴리노메틸)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민;
- [0321] 3,4-디메틸- N -[[4-(2-피리딜)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민;
- [0322] 3,4-디메틸- N -[[4-(2-피리딜옥시)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민;
- [0323] 3,4-디메틸- N -[[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민;
- [0324] 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-페닐]프로판-2-올;
- [0325] 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-1,1,1-트리플루오로-프로판-2-올;
- [0326] 1-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올;
- [0327] 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]부탄-2-올;
- [0328] 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]부탄-2-올;
- [0329] 2-[1-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]메틸]피롤리딘-2-일]프로판-2-올;
- [0330] 3,4-디메틸- N -[(4-피페라진-1-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민;
- [0331] N -[2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민;
- [0332] N -[[4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민;
- [0333] N -[(2,6-디플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민;
- [0334] [4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-피롤리딘-1-일-메타논;
- [0335] [4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-모르폴리노-메타논;
- [0336] [4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-[2-옥사-6-아자스포로[3.3]헵탄-6-일]메타논;
- [0337] [4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-[1-피페리딜]메타논;

- [0338] 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일-[4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]메타논;
- [0339] [4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-[3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일]메타논;
- [0340] [4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-[(3*S*)-3-플루오로피롤리딘-1-일]메타논;
- [0341] [4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-[(3*R*)-3-플루오로피롤리딘-1-일]메타논;
- [0342] (4,4-디플루오로-1-피페리딜)-[4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]메타논;
- [0343] 아제티딘-1-일-[4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]메타논;
- [0344] *N*-사이클로프로필-4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]-*N*-메틸-벤즈아미드;
- [0345] *N*-사이클로프로필-4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드;
- [0346] (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-[4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]메타논;
- [0347] *N*-[(4-메톡시페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0348] *N*-[(3,5-디플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0349] 2-[4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)-메틸-아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0350] 2-[1-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-바이사이클로[1.1.1]헨타닐]프로판-2-올;
- [0351] *N*-(3-플루오로-1-바이사이클로[1.1.1]헨타닐)-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0352] 메틸 1-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]바이사이클로[1.1.1]헨탄-3-카르복실레이트;
- [0353] 2-((1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아제티딘-3-일)아미노)니코티노니트릴;
- [0354] 2-[2-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)이소인돌린-5-일]프로판-2-올;
- [0355] 1-사이클로프로필-1-[4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]에탄올;
- [0356] 3-[4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]헨탄-3-올;
- [0357] 4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]-*N*-메틸-벤즈아미드;
- [0358] 3,4-디메틸-*N*-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0359] *N*-[(4,6-디메틸-3-피리딜)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0360] *N*-[(5,6-디메틸-3-피리딜)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0361] 4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]-*N*-(1-메틸사이클로프로필)벤즈아미드;
- [0362] *N*-사이클로부틸-4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드;
- [0363] 4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]-*N*-(3-플루오로사이클로부틸)벤즈아미드;
- [0364] *N*-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메

틸]벤즈아미드;

- [0365] N-사이클로펜틸-4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드;
- [0366] 4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-N-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)벤즈아미드;
- [0367] 4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-N-이소프로필-벤즈아미드;
- [0368] (3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-[4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]메타논;
- [0369] 4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드;
- [0370] 4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-N-(3-하이드록시-1,2,2-트리메틸-프로필)벤즈아미드;
- [0371] N-사이클로헥실-4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드;
- [0372] N-(4,4-디메틸사이클로헥실)-4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드;
- [0373] N-[1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아제티딘-3-일]-2,3-디플루오로-피리딘-4-아민;
- [0374] N-[2-(3,5-디클로로-2-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0375] N-[2-(3-클로로-5-플루오로-2-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0376] N-[2-(5-클로로-3-플루오로-2-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0377] 3,4-디메틸-N-[2-(5-메틸피리미딘-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0378] 3,4-디메틸-N-[2-[(2-메틸피리미딘-5-일)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0379] 3,4-디메틸-N-[2-[[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0380] 1-[6-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-3,3,3-트리플루오로-프로판-1-온;
- [0381] [6-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-테트라하이드로피란-4-일-메타논;
- [0382] 1-[6-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]핵산-1-온;
- [0383] 2-[1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)피롤리딘-3-일]프로판-2-올;
- [0384] [6-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[4-(트리플루오로메틸)페닐]메타논;
- [0385] 1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피롤리딘-3-카르복사미드;
- [0386] 1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)-N-(2-피리딜)피롤리딘-3-카르복사미드;
- [0387] 2-[5-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-페닐]프로판-2-

올;

- [0388] N-사이클로프로필-5-[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-벤즈아미드;
- [0389] N-사이클로부틸-5-[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-벤즈아미드;
- [0390] N-사이클로펜틸-5-[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-벤즈아미드;
- [0391] 5-[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-N-이소프로필-벤즈아미드;
- [0392] 5-[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-N-이소부틸-벤즈아미드;
- [0393] N-(2,2-디메틸사이클로프로필)-5-[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-벤즈아미드;
- [0394] 5-[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드;
- [0395] 5-[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-N-(3-플루오로사이클로부틸)벤즈아미드;
- [0396] N-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-5-[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-벤즈아미드;
- [0397] 5-[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-N-(3-하이드록시-1,2,2-트리메틸-프로필)벤즈아미드;
- [0398] 5-[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-N-(2-메톡시에틸)벤즈아미드;
- [0399] 5-[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-N-메틸-벤즈아미드;
- [0400] 2-[2-클로로-4-[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0401] 2-[3-클로로-4-[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0402] 3,4-디메틸-N-[[4-(2-티에닐)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0403] 3,4-디메틸-N-[[4-(1H-피롤-2-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0404] 3,4-디메틸-N-[[4-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0405] 3,4-디메틸-N-[[4-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0406] 4-[3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘;
- [0407] 6-(7,9-디메틸피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄;
- [0408] 4-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘;
- [0409] 4-(아제티딘-1-일)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘;
- [0410] 4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘;
- [0411] 7,9-디메틸-4-피롤리딘-1-일-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘;
- [0412] N-사이클로부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0413] 7,9-디메틸-4-[3-(4-피리딜)아제티딘-1-일]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘;
- [0414] N-[2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

- [0415] *N*-[[6-(디플루오로메톡시)-3-피리딜]메틸]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민;
- [0416] 7,9-디메틸-*N*-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민;
- [0417] 7,9-디메틸-*N*-[(2-메틸피리미딘-5-일)메틸]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민;
- [0418] 2-[4-[[7,9-디메틸피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0419] 7,9-디메틸-*N*-[1-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아제티딘-3-일]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민;
- [0420] 1-[4-[3-[[7,9-디메틸피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일]아미노]아제티딘-1-일]-2-피리딜]사이클로부탄올;
- [0421] 3-클로로-4-메틸-8-피롤리딘-1-일-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진;
- [0422] 3-클로로-*N*-사이클로부틸-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0423] 3-클로로-*N*-[[6-(디플루오로메톡시)-3-피리딜]메틸]-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0424] 3-클로로-*N*-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0425] 2-[4-[[3-클로로-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0426] 3-클로로-4-메틸-*N*-[1-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아제티딘-3-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0427] 8-클로로-9-메틸-4-피롤리딘-1-일-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘;
- [0428] 8-클로로-4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘;
- [0429] 1-(8-클로로-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)아제티딘-3-카르보니트릴;
- [0430] 8-클로로-4-[3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일]-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘;
- [0431] 4-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-8-클로로-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘;
- [0432] 8-클로로-4-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘;
- [0433] 4-(아제티딘-1-일)-8-클로로-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘;
- [0434] 6-(8-클로로-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄;
- [0435] 8-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘;
- [0436] 8-클로로-9-메틸-4-[3-(4-피리딜)아제티딘-1-일]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘;
- [0437] 8-클로로-*N*-[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민;
- [0438] 8-클로로-9-메틸-*N*-(1-메틸사이클로프로필)피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민;
- [0439] 8-클로로-*N*-(2,2-디메틸사이클로프로필)-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민;
- [0440] 8-클로로-*N*-사이클로부틸-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민;
- [0441] 4-[[8-클로로-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일]아미노]메틸]-*N,N*-디메틸-벤즈아미드;
- [0442] 8-클로로-*N*-[(3,5-디메톡시페닐)메틸]-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민;
- [0443] 8-클로로-*N*-[1-(2,5-디클로로-4-피리딜)아제티딘-3-일]-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민;
- [0444] 8-클로로-9-메틸-*N*-[[4-(모르폴리노메틸)페닐]메틸]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민;
- [0445] 8-클로로-*N*-[(2,2-디메틸-3H-벤조푸란-5-일)메틸]-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민;
- [0446] 8-클로로-*N*-(1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-일메틸)-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-아민;

- [0447] 8-클로로-N-(6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일메틸)-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0448] 8-클로로-N-[2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필]-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0449] 8-클로로-9-메틸-N[(4-메틸설포닐페닐)메틸]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0450] 8-클로로-9-메틸-N[(2-메틸피리미딘-5-일)메틸]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0451] 1-[4-[3-[(8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노]아제티딘-1-일]-2-피리딜]사이클로부탄올;
- [0452] 2-[4-[[[(8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0453] 8-클로로-7,9-디메틸-N-[1-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아제티딘-3-일]피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0454] 8-클로로-7,9-디메틸-4-피롤리딘-1-일-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘;
- [0455] 8-클로로-N-사이클로부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0456] 8-클로로-N-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0457] 8-클로로-N-사이클로프로필-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0458] 8-클로로-N-사이클로헥센-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0459] 8-클로로-N-[2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0460] 8-클로로-7,9-디메틸-N[(4-메틸설포닐페닐)메틸]피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0461] 8-클로로-N-(사이클로부틸메틸)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0462] 8-클로로-N-(3-메톡시프로필)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0463] 2-[4-[[[(8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0464] 8-클로로-7,9-디메틸-N[(2-메틸피리미딘-5-일)메틸]피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0465] 8-클로로-N[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0466] 8-클로로-7,9-디메틸-4-피롤리딘-1-일-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘;
- [0467] 8-클로로-4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘;
- [0468] 1-(8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아제티딘-3-카르보니트릴;
- [0469] 4-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘;
- [0470] 8-클로로-4-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘;
- [0471] 4-(아제티딘-1-일)-8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘;
- [0472] 6-(8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄;
- [0473] 8-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘;
- [0474] 8-클로로-7,9-디메틸-4-[3-(4-피리딜)아제티딘-1-일]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘;
- [0475] 8-클로로-N-[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0476] 8-클로로-7,9-디메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0477] 8-클로로-N-(2,2-디메틸사이클로프로필)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0478] 8-클로로-N-사이클로부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;

- [0479] 8-클로로-N[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0480] 8-클로로-N[(4-이미다졸-1-일페닐)메틸]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0481] 8-클로로-7,9-디메틸-N[[4-(모르폴리노메틸)페닐]메틸]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0482] 8-클로로-N[(2,2-디메틸-3H-벤조푸란-5-일)메틸]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0483] 8-클로로-7,9-디메틸-N[(2-메틸피리미딘-5-일)메틸]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0484] 8-클로로-7,9-디메틸-N[1-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아제티딘-3-일]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0485] 8-클로로-7,9-디메틸-N(테트라하이드로푸란-3-일메틸)피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0486] 8-클로로-N(3,3-디플루오로사이클로부틸)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0487] 8-클로로-N사이클로프로필-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0488] 1-[4-[[8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올;
- [0489] 1-[3-[[8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올;
- [0490] 2-[4-[[8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]아미노]메틸]-2-플루오로-페닐]프로판-2-올;
- [0491] 2-[4-[[8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일]아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]프로판-2-올;
- [0492] 2-[4-[[3-메톡시-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0493] 3-메톡시-4-메틸-8-피롤리딘-1-일-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0494] 3-메톡시-4-메틸-N[1-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아제티딘-3-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0495] 8-클로로-N(2,2-디메틸사이클로프로필)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0496] 8-클로로-N(2-에틸사이클로프로필)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0497] 8-클로로-7,9-디메틸-N프로필-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0498] 8-클로로-N이소부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0499] 8-클로로-N에틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0500] 2-[3-[[8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0501] N[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0502] N[1-(2,5-디클로로-4-피리딜)아제티딘-3-일]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0503] 7,9-디메틸-N[1-[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]아제티딘-3-일]피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0504] 7,9-디메틸-N[(4-메틸설포닐페닐)메틸]피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0505] N-사이클로부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0506] N[2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0507] N-사이클로프로필-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민;
- [0508] 7,9-디메틸-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘;
- [0509] 1-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올;

- [0510] 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0511] 1-[3-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올;
- [0512] 2-[3-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0513] *N*-사이클로프로필-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0514] *N*-사이클로부틸-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0515] *N*-사이클로헥틸-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0516] 3,4-디메틸-*N*-(2-옥사스포로[3.3]헵탄-6-일)피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0517] *N*-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0518] 3,4-디메틸-8-(2-옥사-6-아자스포로[3.3]헵탄-6-일)피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진;
- [0519] 2-[5-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-피리딜]프로판-2-올;
- [0520] *N*-[(4-메톡시페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0521] *N*-[(2,6-디플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0522] *N*-[(3,5-디플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0523] 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-1,1,1-트리플루오로-프로판-2-올;
- [0524] *N*-[1-(3,4-디플루오로페닐)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0525] 2-클로로-*N*-사이클로프로필-4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드;
- [0526] *N*-[1-(3,5-디클로로-2-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0527] *N*-[1-(5-클로로-3-플루오로-2-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0528] 2-클로로-*N*-사이클로부틸-4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드;
- [0529] 2-클로로-*N*-사이클로헥틸-4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드;
- [0530] 2-클로로-4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-*N*-이소프로필-벤즈아미드;
- [0531] 2-클로로-*N*-(2,2-디메틸사이클로프로필)-4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드;
- [0532] 2-클로로-4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-*N*-[(1*R*)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드;
- [0533] 2-클로로-4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-*N*-(3-플루오로사이클로부틸)벤즈아미드;
- [0534] 2-클로로-*N*-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드;
- [0535] 2-클로로-4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-*N*-[1-[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]에틸]벤즈아미드;
- [0536] 2-클로로-4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-*N*-(2-메톡시에틸)벤즈아미드;

- [0537] 2-클로로-4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-*N*-메틸-벤즈아미드;
- [0538] 3,4-디메틸-*N*-[(4-티아졸-2-일페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0539] 3,4-디메틸-*N*-[(3-피리미딘-2-일페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0540] 3,4-디메틸-*N*-[(3-피라졸-1-일페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0541] 8-[(3*S*)-3-[(2-클로로-4-피리딜)옥시]피롤리딘-1-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0542] 3,4-디메틸-8-[(3*S*)-3-[(2-메틸-4-피리딜)옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0543] 3,4-디메틸-8-[(3*S*)-3-[[2-(트리플루오로메틸)-4-피리딜]옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0544] 3,4-디메틸-8-[(3*S*)-3-(3-피리딜옥시)피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0545] 5-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)(메틸)아미노]메틸]-2-플루오로-*N*-메틸-벤즈아미드;
- [0546] 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-메틸-페닐]프로판-2-올;
- [0547] 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-메틸-페닐]프로판-2-올;
- [0548] 8-[(3*R*)-3-[(2-클로로-4-피리딜)옥시]피롤리딘-1-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0549] 3,4-디메틸-8-[(3*R*)-3-[[2-(트리플루오로메틸)-4-피리딜]옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0550] 3,4-디메틸-8-[(3*R*)-3-[(2-메틸-4-피리딜)옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0551] 3-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]-1-(4-플루오로페닐)사이클로부탄올;
- [0552] 3,4-디메틸-8-[(3*R*)-3-(3-피리딜옥시)피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0553] 3,4-디메틸-*N*-[[4-(1-메틸피롤-2-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0554] *N*-[[4-(2,4-디메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0555] *N*-[[4-(2-에틸피라졸-3-일)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0556] *N*-[[2-플루오로-4-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0557] 3,4-디메틸-*N*-[(4-피라졸-1-일페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- [0558] 8-[4-[(2-클로로-4-피리딜)옥시]-1-피페리딜]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0559] 8-[3-[(2-클로로-4-피리딜)옥시메틸]피롤리딘-1-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0560] 8-[3-[(2-클로로-4-피리딜)옥시메틸]아제티딘-1-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0561] 8-[3-[(2-클로로-4-피리딜)옥시]아제티딘-1-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0562] 3,4-디메틸-8-(3-피라진-2-일옥시아제티딘-1-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0563] 8-[3-[(4,6-디메틸-3-피리딜)옥시]아제티딘-1-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;
- [0564] 1,1,1,3,3,3-헥사수테리오-2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0565] 2-[(3*R*)-1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)피롤리딘-3-일]프로판-2-올;
- [0566] 2-[(3*S*)-1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)피롤리딘-3-일]프로판-2-올;
- [0567] 5-[1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아제티딘-3-일]옥시피리딘-2-카르보니트릴;
- [0568] 3,4-디메틸-8-[3-(3-피리딜옥시)아제티딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진;

- [0569] 3,4-디메틸-8-[3-(1-메틸피라졸-4-일)옥시아제티딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진;
- [0570] 3,4-디메틸-8-[(3*S*,4*R*)-3-메틸-4-[(2-메틸-4-피리딜)옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진;
- [0571] 3,4-디메틸-8-[(3*S*)-3-(2-피리딜옥시)피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진;
- [0572] 3,4-디메틸-8-[(3*S*)-3-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진;
- [0573] 3,4-디메틸-8-[(3*S*)-3-피라진-2-일옥시피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진;
- [0574] 3,4-디메틸-8-[(3*S*)-3-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진;
- [0575] 4-[(3*S*)-1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)피롤리딘-3-일]옥시벤조니트릴;
- [0576] 3,4-디메틸-8-[(3*S*)-3-[(6-메틸-3-피리딜)옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진;
- [0577] 3,4-디메틸-8-[(2*R*,4*S*)-2-메틸-4-[(2-메틸-4-피리딜)옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진;
- [0578] 3,4-디메틸-8-[3-(4-피리딜옥시)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진;
- [0579] *N*-[[4-(1-메톡시-1-메틸-에틸)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0580] 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]-2-메틸-프로판-1-올;
- [0581] 2-[4-[디유테리오-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- [0582] 3,4-디메틸-*N*-[[4-[1-메틸-1-(트리유테리오메톡시)에틸]페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0583] *N*-[[4-(1-아미노-1-메틸-에틸)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0584] *N*-[(1,1-디메틸-3*H*-이소벤조푸란-5-일)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0585] 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-1,2-디올;
- [0586] 3,4-디메틸-*N*-[[4-(옥세탄-3-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
- [0587] 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-2-메틸-프로판-1-올;
- [0588] [8-[[4-(2-하이드록시프로판-2-일)벤질]아미노]-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-3-일]메틸 아세테이트; 및
- [0589] 2-[4-[[3-(하이드록시메틸)-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올,
- [0590] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.
- [0591] 화합물 명칭은 CHEMDRAW® ULTRA v. 12.0의 부분으로서 Struct=Name 명명 알고리즘을 사용함으로써 지정된다.
- [0592] 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심이 존재하는 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 입체이성질체는 키랄 탄소 원자 주위의 치환기의 배치에 따라 "*R*" 또는 "*S*"이다. 본원에서 사용된 용어 "*R*" 및 "*S*"는 문헌[Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30] 내의 섹션 E, 기초 입체화학을 위한 IUPAC 1974 권장 사항에 정의된 배치이다. 본 명세서는 다양한 입체이성질체 및 이의 혼합물을 고려하고, 이들은 명확히 본 발명의 범위 내에 포함된다. 입체이성질체는 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물을 포함한다. 화합물의 개별적인 입체이성질체는 비대칭 또는 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 이용가능한 출발 물질로부터 합성적으로 제조되거나 또는 라세미 혼합물의 제조 후 당업자에게 잘 알려진 분해 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 분해 방법은 (1) 문헌[Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry," 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England]에 기

재된, 키랄 보조제에 거울상이성질체 혼합물의 부작, 생성된 부분입체이성질체 혼합물의 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 분리, 및 보조제로부터 광학적으로 순수한 생산물의 선택적 유리, 또는 (2) 키랄 크로마토그래피 칼럼 상에서 광학적 거울상이성질체 혼합물의 직접 분리, 또는 (3) 분별 재결정화 방법에 의해 예시된다.

[0593] 화합물은 토트머 형뿐만 아니라 기하이성질체를 가질 수 있으며, 이들은 또한 본 명세서의 구현예를 구성한다는 것이 이해되어야 한다.

[0594] 본 명세서는 하나 이상의 원자가 일반적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 사실을 제외하고는 화학식 (I)에 열거된 것과 동일한, 동위원소로 표시된 화합물을 또한 포함한다. 본 발명의 화합물에 포함시키기에 적합한 동위원소의 예로는 각각 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, 및 ³⁶Cl과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소가 있다. 듀테륨, 즉 ²H와 같은 더 무거운 동위원소로 치환하는 것은 더욱 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 필요 투여량에 기인한 일정 치료적 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서는 바람직할 수 있다. 화합물은 수용체의 분포를 결정하기 위한 의료 영상 및 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구를 위하여 양전자 방출 동위원소를 포함할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에 포함될 수 있는 적합한 양전자 방출 동위원소는 ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, 및 ¹⁸F이다. 동위원소로 표시된 화학식 (I)의 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상의 기술에 의해 또는 동위원소로 표시되지 않은 시약 대신 적절한 동위원소로 표시된 시약을 사용하여 동반된 실시예에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0595] 일정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 임의의 수소원자는 듀테륨일 수 있다. 일정 구현예에서, R¹은 듀테륨이다. 일정 구현예에서, R³는 듀테륨이다. 일정 구현예에서, R⁶는 듀테륨이다. 일정 구현예에서, R⁴는 수소이고 R⁵는 -(CR^cR^d)_n-Y이며, 여기서 R^c는 듀테륨이고 R^d는 듀테륨이다. 일정 구현예에서, R⁴는 수소이고 R⁵는 -(CR^cR^d)_n-Y이며, n은 1이고, Y는 C₁-C₄-하이드록시알킬 또는 C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬기로 치환된 페닐이며, 여기서 C₁-C₄-하이드록시알킬 또는 C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬기의 적어도 1 개의 수소는 듀테륨이다.

[0596] a. 약학적으로 허용되는 염

[0597] 개시된 화합물은 약학적으로 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 물 또는 기름-용해성 또는 분산성이고, 과도한 독성, 자극 및 알레르기 반응이 없이 장애의 치료에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하며 그의 목표로 하는 용도에 효과적인 화합물의 염 또는 양쪽성 이온을 지칭한다. 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안, 또는 화합물의 아미노기를 적합한 산과 반응시킴으로써 별도로 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 메탄올 및 물과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 적합한 용매에 용해될 수 있으며, 염산과 같은 적어도 1 당량의 산으로 처리될 수 있다. 생성된 염은 침전하여 여과에 의해 단리되고 감압 하에 건조될 수 있다. 대안적으로, 용매 및 과량의 산이 감압 하에 제거되어 염을 제공할 수 있다. 대표적인 염으로는, 아세트이트, 아디페이트, 알지네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이셀페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미셀페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 포르메이트, 이세티오네이트, 푸마레이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 나프틸렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 페르설포네이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 옥살레이트, 말레에이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 파라-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 하이드로클로릭, 하이드로브로믹, 설푸릭, 포스포릭 등이 포함된다. 화합물의 아미노기는 또한 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 라우릴, 미리스틸, 스테아틸 등과 같은 알킬 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드로 4차화(quaternize)될 수 있다.

[0598] 염기 부가 염은 리튬, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 또는 알루미늄과 같은 금속 양이온, 또는 유기 1 차, 2 차 또는 3 차 아민의 하이드록사이드, 카르보네이트 또는 바이카르보네이트와 같은 적합한 염기와 카르복실기의 반응에 의해 개시된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 제조될 수 있다. 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디사이클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질페네틸아민, 1-에페나민 및 N,N-디벤질에틸렌디아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘, 피페라진 등으로부터 유도된 것과 같은 4차 아민 염이 제조될 수 있다.

[0599] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 하이드로클로라이드 염 또는 디하이드로클로라이드 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 트리플루오로아세테이트 염일 수 있다.

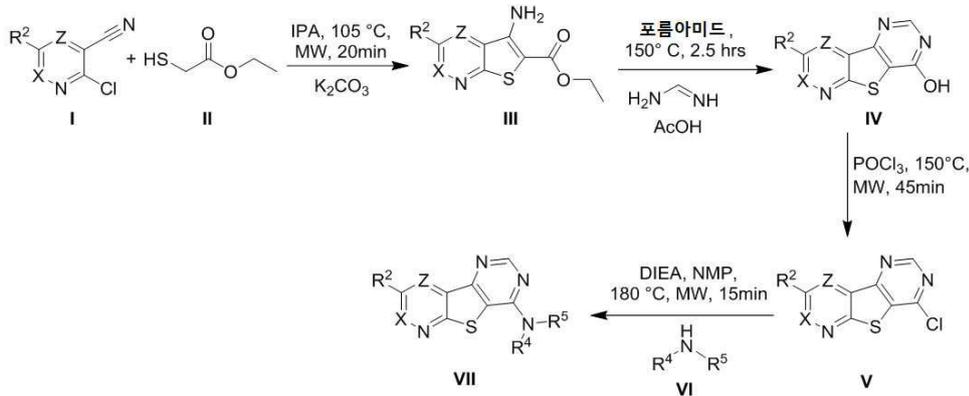
[0600] **b. 일반적 합성**

[0601] 화학식 (I)의 화합물은 합성 공정에 의해 또는 대사 과정에 의해 제조될 수 있다. 대사 과정에 의한 화합물의 제조에는 인간 또는 동물의 체내에서(생체내) 일어나는 것들 또는 시험관내에서 일어나는 과정들이 포함된다.

[0602] 다음의 반응식의 기재에 사용된 약어는: IPA는 이소프로필 알콜이고; AcOH는 아세트산이고; DCE는 1,2-디클로로에탄이고; DIEA는 *N,N*-디이소프로필에틸아민이고; HATU는 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리딘륨 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트이고; MeOH는 메탄올이고; NMP는 *N*-메틸-2-피롤리돈이고; MW는 마이크로파(마이크로파 반응기를 지칭)이다.

[0603] 화학식 (I)의 화합물, 구체적으로 화학식 (Ia)의 화합물은 반응식 1에 나타난 바와 같이 합성될 수 있다.

[0604] **반응식 1**

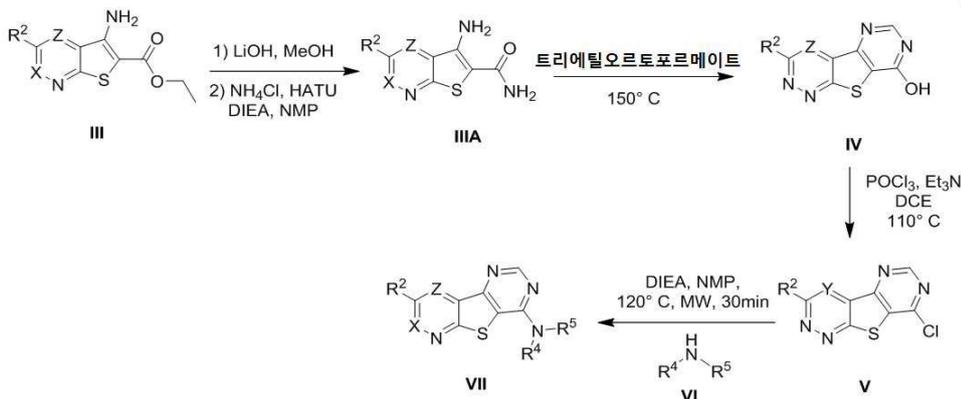


[0605]

[0606] 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화합물 I 및 에틸 티오글리콜레이트 II의 반응은 화합물 III을 제공할 수 있다. 화합물 III의 폼아미딘 아세테이트와의 반응은 화합물 IV를 제공하고, 포스포러스 옥시클로라이드와의 반응은 화합물 V를 제공한다. 적절한 아민 화합물 VI과 화합물 V의 커플링은 화합물 VII을 제공하고, 이는 R⁶ 수소인 화학식 (I)의 화합물에 해당한다.

[0607] 화학식 (I)의 화합물은 또한 반응식 2에 나타난 바와 같이 합성될 수 있다.

[0608] **반응식 2**

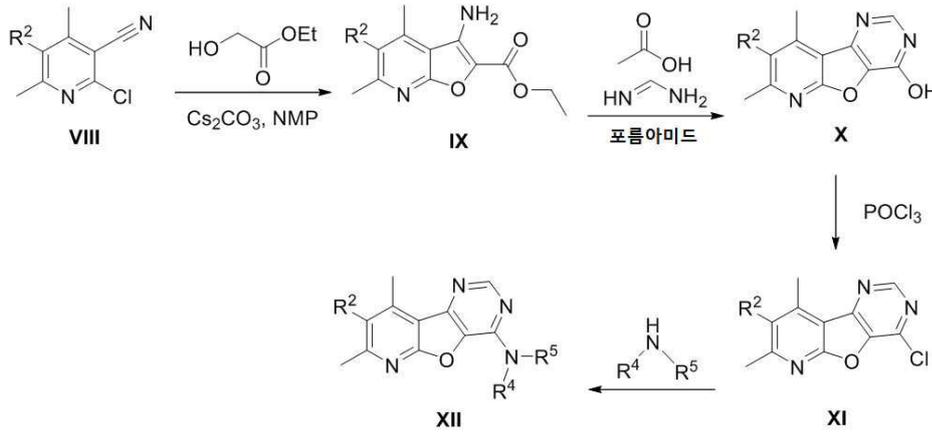


[0609]

[0610] 반응식 2에 나타난 바와 같이, 화합물 III의 염기와의 반응 후 HATU와 같은 커플링제를 이용한 암모늄 클로라이드 커플링은 화합물 IIIA를 제공하고, 트리에틸 오르토포르메이트와의 반응은 화합물 IV를 제공한다. 포스포러스 옥시클로라이드와의 반응은 화합물 V를 제공하고, 적절한 아민 화합물 VI과 화합물 V의 커플링은 화합물 VII을 제공하고, 이는 R⁶가 수소인 화학식 (I)의 화합물에 해당한다.

[0611] 화학식 (I)의 화합물, 구체적으로 화학식 (Ig)의 화합물은 반응식 3에 나타난 바와 같이 합성될 수 있다.

[0612] 반응식 3

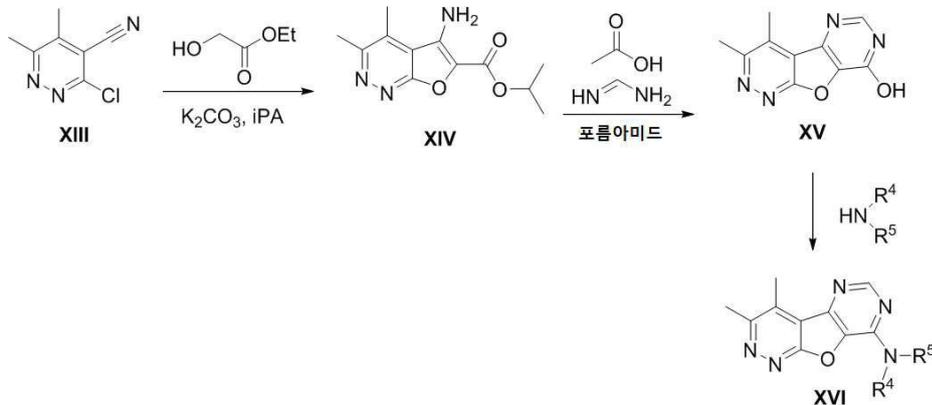


[0613]

[0614] 반응식 3에 나타난 바와 같이, 화합물 VIII(여기서 R²는 수소 또는 클로로임)의 에틸 2-하이드록시아세테이트와의 반응은 화합물 IX를 제공할 수 있다. 화합물 IX의 포름아미딘 아세테이트와의 반응은 화합물 X을 제공하고, 이는 포스포러스 옥시클로라이드와 반응되어 화합물 XI을 제공할 수 있다. 적절한 커플링제를 이용한, 적절한 아민과 화합물 XI의 커플링은 화합물 XII를 제공하고, 이는 R¹이 메틸이고, R²가 수소 또는 클로로이고, R³가 메틸이고, R⁶가 수소인 화학식 (Ig)의 화합물에 해당한다.

[0615] 화학식 (I)의 화합물, 구체적으로 화학식 (Ih)의 화합물은 반응식 4에 나타난 바와 같이 합성될 수 있다.

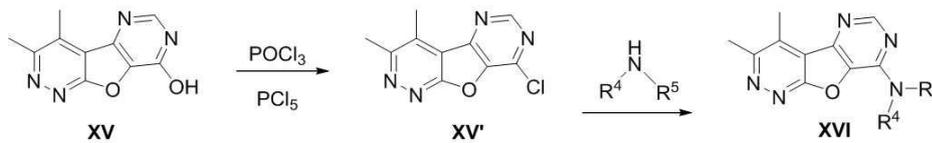
[0616] 반응식 4



[0617]

[0618] 반응식 4에 나타난 바와 같이, 화합물 XIII의 에틸 2-하이드록시아세테이트와의 반응은 화합물 XIV를 제공할 수 있다. 화합물 XIV의 포름아미딘 아세테이트와의 반응은 화합물 XV를 제공한다. 적절한 커플링제를 이용한, 적절한 아민과 화합물 XV의 커플링은 화합물 XVI을 제공하고, 이는 R²가 메틸이고, R³가 메틸이고, R⁶가 수소인 화학식 (Ih)의 화합물에 해당한다.

[0619] 반응식 5



[0620]

[0621] 반응식 5에 나타난 바와 같이, XVI의 화합물을 제조하기 위한 또 다른 방법은 XV'의 화합물을 생성하기 위한 화합물 XV의 포스포러스 옥시클로라이드와의 반응을 수반한다. 적절한 커플링제를 이용한, 적절한 아민과 화합물 XV'의 반응은 화합물 XVI을 제공한다.

- [0622] 상기 반응식 각각에서, 매우 다양한 아민 HNR^4R^5 가 이용될 수 있다. 이러한 아민은 상업적으로 이용 가능하거나 또는 당업자에게 알려진 방법을 이용하여 합성될 수 있다.
- [0623] 화합물 및 중간체는 유기 합성 분야의 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있다. 화합물을 분리 및 정제하는 통상적인 방법의 예로는, 예를 들어 문헌["Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry," 5th edition (1989), by Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England]에 기재된, 실리카 겔, 알루미나 또는 알킬실란기로 유도체화된 실리카와 같은 고체 지지체 상에서의 크로마토그래피, 활성 탄소를 이용한 선택적 전처리를 갖는 고온 또는 저온에서의 재결정화에 의한 것, 박층 크로마토그래피, 다양한 압력에서의 증류, 진공 하에서의 승화, 및 분쇄가 포함될 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0624] 개시된 화합물은 적어도 하나의 염기성 질소를 가질 수 있어, 이로써 화합물은 산으로 처리되어 원하는 염을 형성할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 실온 이상에서 산과 반응되어 원하는 염을 제공할 수 있으며, 이는 축적되고, 냉각 후 여과에 의해 수집된다. 반응에 적합한 산의 예로는, 타르타르산, 락트산, 석신산 뿐만 아니라, 만델산, 아트로락트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 톨루엔설폰산, 나프탈렌설폰산, 벤젠설폰산, 탄산, 푸마르산, 말레산, 글루콘산, 아세트산, 프로피온산, 살리실산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 시트르산, 하이드록시부티르산, 캄포르설폰산, 말산, 페닐아세트산, 아스파르트산, 또는 글루탐산, 등이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0625] 각각의 개별 단계에 대한 반응 조건 및 반응 시간은 이용된 특정 반응물 및 사용된 반응물에 존재하는 치환기에 따라 달라질 수 있다. 구체적인 절차는 실시예 섹션에서 제공된다. 반응은 통상적인 방식으로, 예를 들어, 잔류 물로부터 용매를 제거함으로써 발전될 수 있고, 결정화, 증류, 추출, 분쇄 및 크로마토그래피와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 당업계에 일반적으로 알려진 방법론에 따라 추가로 정제될 수 있다. 달리 기재되지 않는 한, 출발 물질 및 시약은 상업적으로 이용 가능하거나 또는 화학 문헌에 기재된 방법을 사용하여 상업적으로 이용 가능한 물질로부터 당업자에 의해 제조될 수 있다. 만일 상업적으로 이용 가능하지 않다면, 출발 물질은 표준 유기 화학 기술, 공지되고 구조적으로 유사한 화합물의 합성과 유사한 기술, 또는 상기 기재된 반응식 또는 합성 실시예 섹션에 기재된 절차와 유사한 기술로부터 선택된 절차에 의해 제조될 수 있다.
- [0626] 반응 조건, 시약 및 합성 경로의 순서의 적절한 조작, 반응 조건과 양립할 수 없는 임의의 화학적 기능성의 보호, 및 방법의 반응 순서 중 적합한 시점에서의 탈보호를 포함하는, 일상적인 실험은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 적합한 보호기 및 이러한 적합한 보호기를 사용하여 상이한 치환기를 보호 및 탈보호하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있으며; 이의 예는 문헌[PGM Wuts and TW Greene, in Greene's book titled Protective Groups in Organic Synthesis (4th ed.), John Wiley & Sons, NY (2006)]에서 찾을 수 있으며, 이의 전문이 참조로서 본원에 편입된다. 본 발명의 화합물의 합성은 상기 본원에 기재된 합성 반응식 및 구체적 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 달성될 수 있다.
- [0627] 개시된 화합물의 광학적 활성 형태가 요구되는 경우, 이는 광학적 활성 출발 물질(예를 들어, 적합한 반응 단계의 비대칭 유도에 의해 제조됨)을 사용하여 본원에 기재된 절차 중 하나를 수행함으로써, 또는 (크로마토그래피 분리, 재결정화 또는 효소적 분해와 같은) 표준 절차를 사용한 화합물 또는 중간체의 입체이성질체 혼합물의 분해에 의해 수득될 수 있다.
- [0628] 유사하게, 화합물의 순수한 기하 이성질체가 요구되는 경우, 이는 출발 물질로서 순수한 기하 이성질체를 사용하여 상기 절차 중 하나를 수행함으로써, 또는 크로마토그래피 분리와 같은 표준 절차를 사용한 화합물 또는 중간체의 기하 이성질체 혼합물의 분해에 의해 수득될 수 있다.
- [0629] 기재된 합성 반응식 및 구체적 실시예는 예시적이며, 본 발명의 범위는 첨부된 청구항에 정의되어 있으므로, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 읽혀서는 안된다고 이해될 수 있다. 합성 방법 및 구체적 실시예의 모든 대안, 변형 및 등가물은 청구항의 범위 내에 포함된다.
- [0630] **c. 무스카린성 아세틸콜린 수용체 M4 활성화**
- [0631] 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 mAChR M₄의 작용제 반응(예를 들어, 아세틸콜린)을 강화시킨다. 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 화합물의 부재 하에서의 작용제에 대한 반응에 비하여 화합물의 존재 하에서의 비-최대 농도의 작용제에 대한 mAChR M₄ 반응을 증가시킨다. mAChR M₄ 활성화의 강화는 당업계에 공지된 방법론에 의해 입

증될 수 있다. 예를 들어, mAChR M₄ 활성의 활성화는 Ca²⁺-민감성 형광 염료(예를 들어, Fluo-4)가 로딩된 세포에서, 작용제, 예를 들어, 아세틸콜린에 반응하는 칼슘 플럭스의 측정 및 키메라 또는 뒤섞인 G 단백질의 공동-발현에 의해 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 칼슘 플럭스는 형광 정적 비율의 증가로서 측정되었다. 일부 구현예에서, 양성 알로스테릭 조절제 활성은 EC₂₀ 아세틸콜린 반응(즉, 최대 반응의 20%를 야기하는 아세틸콜린 농도에서의 mAChR M₄의 반응)의 농도-의존성 증가로서 분석되었다.

[0632] 일부 구현예에서, 개시된 화합물은, 화합물의 부재 하에서의 동등한 CHO-K1 세포의 반응에 비하여, 화합물의 존재 하에서의 mAChR M₄-형질감염된 CHO-K1 세포에서의 칼슘 형광의 증가로서 mAChR M₄ 반응을 활성화한다. 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만 또는 약 50 nM 미만의 EC₅₀으로 mAChR M₄ 반응을 활성화한다. 일부 구현예에서, mAChR M₄-형질감염된 CHO-K1 세포는 인간 mAChR M₄로 형질감염된다. 일부 구현예에서, mAChR M₄-형질감염된 CHO-K1 세포는 래트 mAChR M₄로 형질감염된다.

[0633] 개시된 화합물은 화합물의 부재 하에서의 아세틸콜린에 대한 반응에 비하여, 화합물의 존재 하에서 mAChR M₄로 형질감염된 CHO-K1 세포에서의 비-최대 농도의 아세틸콜린에 대한 반응의 증가로서 아세틸콜린에 대한 mAChR M₄ 반응의 양성 알로스테릭 조절을 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 또는 약 100 nM 미만의 EC₅₀으로 아세틸콜린에 대한 mAChR M₄ 반응의 양성 알로스테릭 조절을 나타낸다. 일부 구현예에서, 양성 알로스테릭 조절에 대한 EC₅₀은 mAChR M₄로 형질감염된 CHO-K1 세포에서 결정된다. 일부 구현예에서, 형질감염된 mAChR M₄는 인간 mAChR M₄이다. 일부 구현예에서, 형질감염된 mAChR M₄는 래트 mAChR M₄이다.

[0634] 개시된 화합물은 mAChR M₁, M₂, M₃ 또는 M₅-형질감염된 CHO-K1 세포 중 하나 이상에 대한 EC₅₀보다 낮은 EC₅₀으로 mAChR M₄-형질감염된 CHO-K1 세포에서의 mAChR M₄ 반응을 활성화할 수 있다. 즉, 개시된 화합물은 mAChR M₁, M₂, M₃ 또는 M₅ 수용체 중 하나 이상과 비교하여 mAChR M₄ 수용체에 대한 선택성을 가질 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 mAChR M₁에 대한 것보다 약 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, 또는 약 500배보다 더 많이 적은 EC₅₀으로 mAChR M₄ 반응을 활성화할 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 mAChR M₂에 대한 것보다 약 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, 또는 약 500배보다 더 많이 적은 EC₅₀으로 mAChR M₄ 반응을 활성화할 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 mAChR M₃에 대한 것보다 약 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, 또는 약 500배보다 더 많이 적은 EC₅₀으로 mAChR M₄ 반응을 활성화할 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 mAChR M₅에 대한 것보다 약 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, 또는 약 500배보다 더 많이 적은 EC₅₀으로 mAChR M₄ 반응을 활성화할 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 화합물은 M₂ 내지 M₅ 수용체에 대한 것보다 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, mAChR M₁, M₂, M₃ 또는 M₅ 수용체에 대한 것보다 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, M₂, M₃ 또는 M₅ 수용체, 또는 약 500배보다 더 많이 적은 EC₅₀으로 mAChR M₄ 반응을 활성화할 수 있다.

[0635] 개시된 화합물은 약 10 μM 미만의 EC₅₀으로 M₄-형질감염된 CHO-K1 세포에서의 mAChR M₄ 반응을 활성화할 수 있고 mAChR M₁, M₂, M₃ 또는 M₅ 수용체 중 하나 이상과 비교하여 M₄ 수용체에 대한 선택성을 나타낸다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 화합물은 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만, 또는 약 50 nM 미만의 EC₅₀을 가질 수 있고; 화합물은 mAChR M₁에 대한 것보다 약 5배 적은, 10배 적은, 20배 적은, 30배 적은, 50배 적은, 100배 적은, 200배 적은, 300배 적은, 400배 적은, 또는 약 500배보다 더 많이 적은 EC₅₀으로 mAChR M₄ 반응을 또한 활성화할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만,

약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만, 또는 약 50 nM 미만의 EC_{50} 을 가질 수 있고; 화합물은 mAChR M_2 에 대한 것보다 약 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, 또는 약 500배보다 더 많이 적은 EC_{50} 으로 mAChR M_4 반응을 또한 활성화할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만, 또는 약 50 nM 미만의 EC_{50} 을 가질 수 있고; 화합물은 mAChR M_3 에 대한 것보다 약 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, 또는 약 500배보다 더 많이 적은 EC_{50} 으로 mAChR M_4 반응을 또한 활성화할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만, 또는 약 50 nM 미만의 EC_{50} 을 가질 수 있고; 화합물은 mAChR M_5 에 대한 것보다 약 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, 또는 약 500배보다 더 많이 적은 EC_{50} 으로 mAChR M_4 반응을 또한 활성화할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만, 또는 약 50 nM 미만의 EC_{50} 을 가질 수 있고; 화합물은 M_2 내지 M_5 수용체에 대한 것보다 5배 적은, 약 10배 적은, 약 20배 적은, 약 30배 적은, M_2 , M_3 , 또는 M_5 수용체에 대한 것보다 약 50배 적은, 약 100배 적은, 약 200배 적은, 약 300배 적은, 약 400배 적은, 또는 mAChR M_1 , M_2 , M_3 , 또는 M_5 수용체에 대한 것보다 약 500배보다 더 많이 적은 EC_{50} 으로 mAChR M_4 반응을 또한 활성화할 수 있다.

[0636] 개시된 화합물에 대한 생체내 효능은 공지된 임상적으로 유용한 항정신병제가 유사한 양성 반응을 나타내는 다수의 전임상 래트 행동 모델에서 측정될 수 있다. 예를 들어, 개시된 화합물은 1 내지 100 mg/kg p.o. 범위의 투여량으로 수컷 스프래그 다우리(Sprague-Dawley) 래트에서 암페타민-유발성 과다 운동을 반전시킬 수 있다.

[0637] **3. 약학적 조성물 및 제형**

[0638] 개시된 화합물은 (인간 또는 비-인간일 수 있는 환자와 같은) 대상체에 투여하기에 적합한 약학적 조성물 내로 포함될 수 있다. 개시된 화합물은 또한 분무-건조 분산 제형과 같은, 제형으로서 제공될 수 있다.

[0639] 약학적 조성물 및 제형은 제제의 "치료적 유효량" 또는 "예방적 유효량"을 포함할 수 있다. "치료적 유효량"은 필요한 투여량에서 및 기간 동안, 목적하는 치료 결과를 달성하기에 효과적인 양을 지칭한다. 조성물의 치료적 유효량은 당업자에 의해 결정될 수 있으며, 개인의 질병 상태, 나이, 성별 및 체중, 및 개인에서 목적하는 반응을 유도하는 조성물의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 치료적 유효량은 또한 본 발명의 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물)의 임의의 독성 또는 유해 효과보다 치료적 이익 효과가 더 큰 것이다. "예방적 유효량"은 필요한 투여량에서 및 기간 동안, 목적하는 예방 결과를 달성하기에 효과적인 양을 지칭한다. 전형적으로, 예방적 투여량은 질병의 초기 단계 이전에 또는 초기 단계에서 대상체에 사용되기 때문에, 예방적 유효량은 치료적 유효량보다 더 적은 것이다.

[0640] 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 950 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 900 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 850 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 800 mg/kg, 약 25 mg/kg 내지 약 750 mg/kg, 약 30 mg/kg 내지 약 700 mg/kg, 약 35 mg/kg 내지 약 650 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 600 mg/kg, 약 45 mg/kg 내지 약 550 mg/kg, 약 50 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 55 mg/kg 내지 약 450 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 400 mg/kg, 약 65 mg/kg 내지 약 350 mg/kg, 약 70 mg/kg 내지 약 300 mg/kg, 약 75 mg/kg 내지 약 250 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 85 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 및 약 90 mg/kg 내지 약 100 mg/kg일 수 있다.

[0641] 약학적 조성물 및 제형은 약학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 임의의 유형의 비-독성, 불활성의 고체, 반-고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 제형 보조제를 의미한다. 약학적으로 허용되는 담체로 사용할 수 있는 물질의 일부 예로는, 락토스, 글루코스 및 수크로스, 그러나 이에 한정되지 않는, 당류; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 전분; 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 셀룰로스 및 이의 유도체; 분말 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 부형제; 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 기름; 프로필렌 글리콜과 같은, 글리콜; 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트와 같

은, 그러나 이에 한정되지 않는, 에스테르; 아가; 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 완충제; 알긴산; 발열원 없는 물; 등장성 식염수; 링거 용액; 에틸 알콜, 및 포스페이트 완충 용액뿐만 아니라, 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, 다른 비-독성의 양립 가능한 활택제가 있고, 뿐만 아니라, 제형 제조자의 판단에 따라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미료 및 방향제, 보존제 및 산화방지제가 조성물에 또한 존재할 수 있다.

- [0642] 따라서, 화합물 및 그의 생리학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 고형 투여, 점안제, 국소 유성 제형, 주사제, 흡입제(입 또는 코를 통해), 임플란트, 또는 경구, 구강(buccal), 비경구, 또는 직장 투여에 의한 투여를 위하여 제형화될 수 있다. 기술 및 제형은 일반적으로 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences," (Meade Publishing Co., Easton, Pa.)]에서 찾을 수 있다. 치료 조성물은 전형적으로 제조 및 보관 조건 하에서 멸균 상태이고 안정해야 한다.
- [0643] 개시된 화합물이 투여되는 경로 및 조성물의 형태는 사용될 담체의 유형을 결정할 것이다. 조성물은 예를 들어, 전신 투여(예를 들어, 경구, 직장, 코, 설하, 구강, 임플란트 또는 비경구) 또는 국소 투여(예를 들어, 피부, 폐, 코, 귀, 안구, 리포솜 전달 시스템 또는 이온도입법)에 적합한 다양한 형태일 수 있다.
- [0644] 전신 투여용 담체로는 전형적으로 희석제, 활택제, 결합제, 봉해제, 착색제, 향미료, 감미제, 산화방지제, 보존제, 유통화제, 용매, 현탁제, 습윤제, 계면활성제, 이의 조합 및 기타 중 적어도 하나가 포함된다. 모든 담체는 조성물에서 선택적이다.
- [0645] 적합한 희석제로는, 글루코스, 락토오스, 텍스트로스 및 수크로스과 같은 당류; 프로필렌 글리콜과 같은 디올; 칼슘 카르보네이트; 소듐 카르보네이트; 글리세린; 만니톨; 및 소르비톨과 같은 당알콜이 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 희석제(들)의 양은 전형적으로 약 5 내지 약 90%이다.
- [0646] 적합한 활택제로는 실리카, 활석, 스테아르산 및 그의 마그네슘 염 및 칼슘 염, 칼슘 설페이트; 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 액체 활택제 및 땅콩유, 면실유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 테오브로마유와 같은 식물성 기름이 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 활택제(들)의 양은 전형적으로 약 5 내지 약 10%이다.
- [0647] 적합한 결합제로는 폴리비닐 피롤리돈; 마그네슘 알루미늄 실리케이트; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 젤라틴; 트라가칸트; 및 셀룰로스 및 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 및 소듐 카르복시메틸셀룰로스와 같은 그 유도체가 포함된다. 전신 조성물 중의 결합제(들)의 양은 전형적으로 약 5 내지 약 50 %이다.
- [0648] 적합한 봉해제로는 아가, 알긴산 및 이의 소듐 염, 포화제, 크로스카르멜로스, 크로스포비돈, 소듐 카르복시메틸 전분, 소듐 전분 글리콜레이트, 점토 및 이온 교환 수지가 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 봉해제(들)의 양은 전형적으로 약 0.1 내지 약 10%이다.
- [0649] 적합한 착색제로는 FD&C 염료와 같은 착색제가 포함된다. 사용될 때, 전신 또는 국소 조성물 중의 착색제의 양은 전형적으로 약 0.005 내지 약 0.1%이다.
- [0650] 적합한 향미료로는 멘톨, 페퍼민트 및 과일 향미가 포함된다. 사용될 때, 전신 또는 국소 조성물 중의 향미료(들)의 양은 전형적으로 약 0.1 내지 약 1.0%이다.
- [0651] 적합한 감미제로는 아스파르탐 및 사카린이 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 감미제(들)의 양은 전형적으로 약 0.001 내지 약 1%이다.
- [0652] 적합한 산화방지제로는 부틸화된 하이드록시아니솔("BHA"), 부틸화된 하이드록시톨루엔("BHT") 및 비타민 E가 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 산화방지제(들)의 양은 전형적으로 약 0.1 내지 약 5%이다.
- [0653] 적합한 보존제로는 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸 파라벤 및 소듐 벤조에이트가 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 보존제(들)의 양은 전형적으로 약 0.01 내지 약 5%이다.
- [0654] 적합한 유통화제로는 이산화 규소가 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 유통화제(들)의 양은 전형적으로 약 1 내지 약 5%이다.
- [0655] 적합한 용매로는 물, 등장성 식염수, 에틸 올레이트, 글리세린, 하이드록실화된 피마자유, 에탄올과 같은 알콜, 및 인산 완충 용액이 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 용매(들)의 양은 전형적으로 약 0 내지 약 100%이다.

- [0656] 적합한 현탁제로는 AVICEL RC-591(FMC Corporation(미국 펜실베이니아주 필라델피아) 제품) 및 소듐 알지네이트가 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 현탁제(들)의 양은 전형적으로 약 1 내지 약 8%이다.
- [0657] 적합한 계면활성제로는 레시틴, 폴리소르베이트 80 및 소듐 라우릴 설페이트, 및 Atlas Powder Company(미국 델라웨어주 윌밍턴)의 TWEENS가 포함된다. 적합한 계면활성제로는 문헌[C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Handbook, 1992, pp.587-592; Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed. 1975, pp. 335-337; 및 McCutcheon's Volume 1, Emulsifiers & Detergents, 1994, North American Edition, pp. 236-239]에 개시된 것들이 포함된다. 전신 또는 국소 조성물 중의 계면활성화제(들)의 양은 전형적으로 약 0.1% 내지 약 5%이다.
- [0658] 전신 조성물 중의 성분의 양은 제조된 전신 조성물의 유형에 따라 달라질 수 있지만, 일반적으로, 전신 조성물은 0.01% 내지 50%의 활성 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물) 및 50% 내지 99.99%의 하나 이상의 담체를 포함한다. 비경구 투여를 위한 조성물은 전형적으로 0.1% 내지 10%의 활성물 및 90% 내지 99.9%의 희석제 및 용매를 포함하는 담체를 포함한다.
- [0659] 경구 투여용 조성물은 다양한 투여 형태를 가질 수 있다. 예를 들어, 고체 형태로는 정제, 캡슐, 과립 및 벌크 분말이 포함된다. 이들 경구 투여 형태는 안전하고 효과적인 양, 일반적으로 적어도 약 5%, 더욱 구체적으로 약 25% 내지 약 50%의 활성물을 포함한다. 경구 투여 조성물은 약 50% 내지 약 95%의 담체, 더욱 구체적으로 약 50% 내지 약 75%를 포함한다.
- [0660] 정제는 압축, 습제 정제, 장용-코팅, 당-코팅, 필름-코팅 또는 다중-압축될 수 있다. 정제는 전형적으로 활성 성분, 및 희석제, 활택제, 결합제, 붕해제, 착색제, 향미료, 감미제, 유동화제, 및 이의 조합으로부터 선택되는 성분을 포함하는 담체를 포함한다. 구체적인 희석제로는 갈슘 카르보네이트, 소듐 카르보네이트, 만니톨, 락토스 및 셀룰로스가 포함된다. 구체적인 결합제로는 전분, 젤라틴, 및 수크로스가 포함된다. 구체적인 붕해제로는 알긴산 및 크로스카르멜로스가 포함된다. 구체적인 활택제로는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 및 활석이 포함된다. 구체적인 착색제는 외관을 위해 첨가될 수 있는 FD&C 염료이다. chewable 정제는 바람직하게는 아스파르탐 및 사카린과 같은 감미제, 또는 멘톨, 페퍼민트, 과일 향미, 또는 이의 조합과 같은 향미료를 함유한다.
- [0661] 캡슐(임플란트, 지속적 방출 및 서방 제형 포함)은 전형적으로 활성 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물), 및 젤라틴을 포함하는 캡슐 내에 상기 개시된 하나 이상의 희석제를 포함하는 담체를 포함한다. 과립은 전형적으로 개시된 화합물, 및 바람직하게는 유동 특성을 개선하는 이산화 규소와 같은 유동화제를 포함한다. 임플란트는 생분해성 또는 비-생분해성 유형의 것일 수 있다.
- [0662] 경구 조성물용 담체 중 성분의 선택은 맛, 비용 및 저장 안정성과 같은 2 차 고려 사항에 의존하며, 이는 본 발명의 목적에 중요하지 않다.
- [0663] 고형 조성물은 통상적인 방법에 의해, 전형적으로는 pH 또는 시간-의존성 코팅제로 코팅되어, 개시된 화합물이 목적하는 용도의 근방의 위장관에서 방출되거나 원하는 작용을 연장시키는 다양한 지점 및 시간에 방출될 수 있다. 코팅은 전형적으로 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 에틸 셀룰로스, EUDRAGIT® 코팅제(Evonik Industries(독일 에센)로부터 이용 가능), 왁스 및 셀락으로부터 선택되는 하나 이상의 성분을 포함한다.
- [0664] 경구 투여용 조성물은 액체 형태를 가질 수 있다. 예를 들어, 적합한 액체 형태로는 수용액, 유화액, 현탁액, 비-발포성 과립으로부터 재구성된 용액, 비-발포성 과립으로부터 재구성된 현탁액, 발포성 과립으로부터 재구성된 발포제, 엘릭서, 덩크, 시럽 등이 포함된다. 액체 경구 투여 조성물은 전형적으로 개시된 화합물 및 담체, 즉, 희석제, 착색제, 향미료, 감미제, 보존제, 용매, 현탁제, 및 계면활성제로부터 선택되는 담체를 포함한다. 경구용 액체 조성물은 바람직하게는 착색제, 향미료, 및 감미제로부터 선택되는 하나 이상의 성분을 포함한다.
- [0665] 대상 화합물의 전신 전달을 달성하는 데 유용한 다른 조성물로는 설하, 구강 및 코 투여 형태가 포함된다. 이러한 조성물은 전형적으로, 수크로스, 소르비톨 및 만니톨을 포함하는 희석제와 같은 가용성 충전제 물질; 및 아카시아, 미정질 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스와 같은 결합제 중 하나 이상을 포함한다. 이러한 조성물은 활택제, 착색제, 향미료, 감미제, 산화방지제 및 유동화제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0666] 개시된 화합물은 국소 투여될 수 있다. 피부에 국부적으로 도포될 수 있는 국소 조성물은 고체, 용액, 오일, 크림, 연고, 젤, 로션, 샴푸, 그대로 두는 및 헹궈 내는 헤어 컨디셔너, 밀크, 클렌저, 보습제, 스프레이, 피부 패치 등을 포함하는 임의의 형태일 수 있다. 국소 조성물은 개시된 화합물(예를 들어, 화학식 (I)의 화합물),

및 담체를 포함한다. 국소 조성물의 담체는 바람직하게는 화합물의 피부 내로의 침투를 돕는다. 담체는 하나 이상의 선택적 성분을 추가로 포함할 수 있다.

- [0667] 게시된 화합물과 함께 이용되는 담체의 양은 화합물의 단위 투여량당 투여를 위한 실질적인 양의 조성물을 제공하기에 충분하다. 본 발명의 방법에 유용한 투여 형태를 제조하기 위한 기술 및 조성물은 다음의 참조문헌에 기재되어 있다: Modern Pharmaceuticals, Chapters 9 and 10, Banker & Rhodes, eds. (1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); 및 Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd Ed., (1976).
- [0668] 담체는 단일 성분 또는 둘 이상의 성분의 조합을 포함할 수 있다. 국소 조성물에서, 담체는 국소 담체를 포함한다. 적합한 국소 담체로는 인산 완충 식염수, 등장성 물, 탈이온수, 단일작용기 알콜, 대칭성 알콜, 알로에 베라 젤, 알란토인, 글리세린, 비타민 A 및 E 오일, 미네랄 오일, 프로필렌 글리콜, PPG-2 미리스틸 프로피오네이트, 디메틸 이소소르바이드, 피마자유, 이의 조합 등으로부터 선택되는 하나 이상의 성분이 포함된다. 더욱 구체적으로는, 피부 도포를 위한 담체로는 프로필렌 글리콜, 디메틸 이소소르바이드, 및 물, 더욱 더 구체적으로는, 인산 완충 식염수, 등장성 물, 탈이온수, 단일작용기 알콜, 및 대칭성 알콜이 포함된다.
- [0669] 국소 조성물의 담체는 연화제, 추진제, 용매, 습윤제, 증점제, 분말, 향료, 안료, 및 보존제로부터 선택되는 하나 이상의 성분을 추가로 포함할 수 있으며, 이들 모두는 선택 사항이다.
- [0670] 적합한 연화제로는 스테아릴 알콜, 글리세릴 모노리시놀레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 프로판-1,2-디올, 부탄-1,3-디올, 밍크 오일, 세틸 알콜, 이소프로필 이소스테아레이트, 스테아르산, 이소부틸 팔미테이트, 이소세틸 스테아레이트, 올레일 알콜, 이소프로필 라우레이트, 헥실 라우레이트, 데실 올레에이트, 옥타데칸-2-올, 이소세틸 알콜, 세틸 팔미테이트, 디-n-부틸 세바케이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 스테아레이트, 부틸 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 라놀린, 참깨유, 코코넛 오일, 팜콩유, 피마자유, 아세틸화된 라놀린 알콜, 석유, 미네랄 오일, 부틸 미리스테이트, 이소스테아르산, 팔미트산, 이소프로필 리놀레이트, 라우릴 락테이트, 미리스틸 락테이트, 데실 올레에이트, 미리스틸 미리스테이트, 및 이의 조합이 포함된다. 피부를 위한 구체적인 연화제로는 스테아릴 알콜 및 폴리디메틸 실록산이 포함된다. 피부-기반의 국소 조성물 중의 연화제(들)의 양은 전형적으로 약 5% 내지 약 95%이다.
- [0671] 적합한 추진제로는 프로판, 부탄, 이소부탄, 디메틸 에테르, 이산화탄소, 아산화 질소, 및 이의 조합이 포함된다. 국소 조성물 중의 추진제(들)의 양은 전형적으로 약 0% 내지 약 95%이다.
- [0672] 적합한 용매로는 물, 에틸 알콜, 메틸렌 클로라이드, 이소프로판올, 피마자유, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디메틸설폭사이드, 디메틸 포름아미드, 테트라하이드로푸란, 및 이의 조합이 포함된다. 구체적인 용매로는 에틸 알콜 및 호모토픽(homotopic) 알콜이 포함된다. 국소 조성물 중의 용매(들)의 양은 전형적으로 약 0% 내지 약 95%이다.
- [0673] 적합한 습윤제로는 글리세린, 소르비톨, 소듐 2-피롤리돈-5-카르복실레이트, 가용성 콜라겐, 디부틸 프탈레이트, 젤라틴, 및 이의 조합이 포함된다. 구체적인 습윤제로는 글리세린이 포함된다. 국소 조성물 중의 습윤제(들)의 양은 전형적으로 0% 내지 95%이다.
- [0674] 국소 조성물 중의 증점제(들)의 양은 전형적으로 약 0% 내지 약 95%이다.
- [0675] 적합한 분말로는 베타-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 백악, 활석, 백토, 카올린, 진분, 검, 콜로이드성 이산화 규소, 소듐 폴리아크릴레이트, 테트라 알킬 암모늄 스택타이트, 트리알킬 아릴 암모늄 스택타이트, 화학적으로 개질된 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 유기적으로 개질된 몬모릴로나이트 점토, 수화된 알루미늄 실리케이트, 흡드(fumed) 실리카, 카르복시비닐 폴리머, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 및 이의 조합이 포함된다. 국소 조성물 중의 분말(들)의 양은 전형적으로 0% 내지 95%이다.
- [0676] 국소 조성물 중의 향료의 양은 전형적으로 약 0% 내지 약 0.5%, 구체적으로는, 약 0.001% 내지 약 0.1%이다.
- [0677] 적합한 pH 조절 첨가제로는 국소 약학적 조성물의 pH를 조절하기에 충분한 양의 HCl 또는 NaOH가 포함된다.
- [0678] 약학적 조성물 또는 제형은 약 10 μ M 미만, 약 5 μ M 미만, 약 1 μ M 미만, 약 500 nM 미만, 또는 약 100 nM 미만의 EC₅₀으로 mAChR M₄의 양성 알로스테릭 조절을 나타낼 수 있다. 약학적 조성물 또는 제형은 약 10 μ M 및 약 1 nM 사이의, 약 1 μ M 및 약 1 nM 사이의, 약 100 nM 및 약 1 nM 사이의, 또는 약 10 nM 및 약 1 nM 사이

의 EC₅₀으로 mAChR M₄의 양성 알로스테릭 조절을 나타낼 수 있다.

[0679] a. 분무-건조 분산 제형

[0680] 개시된 화합물은 분무-건조 분산(SDD)으로서 제형화될 수 있다. SDD는 고분자 매트릭스 내에서의 약물의 단일상 비정질 분자 분산이다. 이는 고체 매트릭스 내에 분자적으로 "용해된" 화합물을 갖는 고체 용액이다. SDD는 약물 및 고분자를 유기 용매 내에 용해시킨 후 용액을 분무-건조함으로써 획득된다. 약학적 적용을 위한 분무 건조의 사용은 증가된 용해도의 생물 약제 분류 시스템(BCS) 클래스 II(고 투과도, 저 용해도) 및 클래스 IV(저 투과도, 저 용해도) 약물을 갖는 비정질 분산을 초래할 수 있다. 제형 및 공정 조건은 용매가 액적으로부터 신속하게 증발하여 상분리 또는 결정화를 위한 시간이 불충분하도록 선택된다. SDD는 장기적인 안정성 및 제조가능성을 입증하였다. 예를 들어, 2 년보다 긴 저장 수명이 SDD로 입증되었다. SDD의 장점으로는, 빈약한 수용성 화합물의 향상된 경구 생체이용률, 종래의 고체 투여 형태(예를 들어, 정제 및 캡슐)를 이용한 전달, 재현 가능, 제어 가능 및 측정 가능한 제조 공정 및 광범위한 물리적 특성을 가지며 구조적으로 다양한 불용성 화합물에의 넓은 적용 가능성이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

[0681] 따라서, 일 구현예에서, 본 명세서는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 분무-건조 분산 제형을 제공할 수 있다.

[0682] 4. 사용 방법

[0683] 개시된 화합물, 약학적 조성물 및 제형은 무스카린성 아세틸콜린 수용체 기능 장애와 관련된 신경 및/또는 정신 장애와 같은 장애의 치료 방법에 사용될 수 있다. 개시된 화합물 및 약학적 조성물은 포유동물에서 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성의 강화 방법, 및 포유동물에서 인지 향상 방법에 또한 사용될 수 있다. 방법은 인지 또는 행동 치료의 맥락에서 치료 결과를 개선하기 위한 병행 치료(cotherapeutic) 방법을 추가로 포함한다. 본원에 기재된 사용 방법에서, 추가적인 치료제(들)는 개시된 화합물 및 조성물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0684] a. 장애 치료

[0685] 개시된 화합물, 약학적 조성물 및 제형은 무스카린성 아세틸콜린 수용체 기능 장애와 관련된 신경 및/또는 정신 장애와 같은 장애의 치료 방법에 사용될 수 있다. 치료 방법은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0686] 일부 구현예에서, 본 명세서는 포유동물에게 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 포유동물의 인지 향상 방법을 제공한다.

[0687] 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 선택적 mAChR M₄ 수용체 활성화와 관련된 다양한 장애를 치료, 예방, 개선, 조절하거나 또는 이의 위험을 감소시키는 데 유용할 수 있다. 예를 들어, 치료는 콜린성 활성화에 영향을 미치기에 유효한 정도까지의 선택적 mAChR M₄ 수용체 활성화를 포함할 수 있다. 장애는 콜린성 활성화, 예를 들어 콜린성 기능 저하와 관련될 수 있다. 따라서, 대상체의 장애를 치료하기에 유효한 양으로 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 적어도 하나의 개시된 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0688] 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 mAChR M₄ 수용체 활성화와 관련된 하나 이상의 장애를 치료하는 방법이 또한 제공된다.

[0689] 일부 구현예에서, 본 명세서는 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 무스카린성 아세틸콜린 수용체 기능장애와 관련된 장애의 치료 방법을 제공한다.

[0690] 일부 구현예에서, 개시된 화합물 및 조성물은 다음의 상태 또는 질병 중 하나 이상을 포함하는, mAChR M₄ 수용체와 관련된 다양한 신경, 정신 및 인지 장애의 치료에 유용성을 갖는다: 정신분열증, 정신병적 장애 NOS, 단기 정신병적 장애, 정신분열형 장애, 분열정동 장애, 망상 장애, 공유 정신병적 장애, 파국성 정신분열증, 분만후

정신병, 정신병적 우울증, 정신병적 파괴(psychotic break), 지연 정신병, 점액수종성 정신병, 직업 정신병, 월경 정신병, 2차 정신병적 장애, 정신병적 특징을 갖는 양극성 I형 장애, 및 물질-유발성 정신병적 장애. 일부 구현예에서, 정신병적 장애는 주요 우울 장애, 정동 장애, 양극성 장애, 전해질 장애, 알츠하이머 병, 신경 장애, 저혈당증, AIDS, 루푸스, 및 외상 후 스트레스 장애로부터 선택되는 질병과 관련된 정신병이다.

[0691] 일부 구현예에서, 장애는 뇌 종양, 루이소체 치매, 다발 경화증, 사르코이드증, 라임 병, 매독, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 및 항-NMDA 수용체 뇌염으로부터 선택되는 신경 장애이다.

[0692] 일부 구현예에서, 장애는 정신분열증, 단기 정신병적 장애, 정신분열형 장애, 분열정동 장애, 망상 장애, 및 공유 정신병적 장애로부터 선택된 정신병적 장애이다. 일부 구현예에서, 정신분열증은 파국성 정신분열증, 긴장성 정신분열증, 편집성 정신분열증, 잔류성 정신분열증, 붕괴성 정신분열증 및 미분류 정신분열증으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 장애는 분열성 성격 장애, 분열형 성격 장애, 및 편집성 성격 장애로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 정신병적 장애는 일반적인 질병으로 인한 것이고 물질-유발성 또는 약물-유발성(펜사이클리딘, 케타민 및 기타 해리성 마취제, 암페타민 및 기타 정신자극제 및 코카인)이다.

[0693] 일부 구현예에서, 본 명세서는 유효량의 본 명세서의 화합물 또는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 인지 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 인지 장애로는 (알츠하이머 병, 허혈, 다발경색 치매, 외상, 혈관 질환 또는 뇌졸중, HIV 질병, 파킨슨 병, 헌팅톤 병, 픽(Pick) 병, 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeldt-Jacob) 병, 출산 전후 저산소증, 기타 일반적인 질병 또는 물질 남용과 관련된) 치매, 섬망, 기억상실 장애, 물질-유발성 지속성 섬망, HIV 질병으로 인한 치매, 헌팅톤 병으로 인한 치매, 파킨슨 병으로 인한 치매, 파킨슨 병-ALS 치매 콤플렉스, 알츠하이머 형 치매, 연령-관련 인지 저하, 및 경증 인지 장애가 포함된다.

[0694] 문헌[the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders]의 네 번째 개정판(DSM-IV-TR)(2000, American Psychiatric Association, Washington DC)의 본문 개정은 치매, 섬망, 기억상실 장애 및 연령-관련 인지 저하를 포함하는 인지 장애를 포함하는 진단 틀을 제공한다. 문헌[the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders]의 다섯 번째 개정판(DSM-5)(2013, American Psychiatric Association, Washington DC)은 섬망, 뒤따르는 주요 신경 인지 장애(NCD), 경증 NCD, 및 이의 병인학적 서브타입의 증상을 포함하는 신경 인지 장애를 위한 진단 틀을 제공한다. 주요 또는 경증 NCD 서브타입에는 알츠하이머 병으로 인한 NCD, 혈관성 NCD, 루이소체 NCD, 파킨슨 병으로 인한 NCD, 전측두엽 NCD, 외상성 뇌 손상으로 인한 NCD, HIV 감염으로 인한 NCD, 물질/약물-유발성 NCD, 헌팅톤 병으로 인한 NCD, 프리온 병으로 인한 NCD, 또 다른 질병으로 인한 NCD, 다중 병인으로 인한 NCD, 및 불특정 NCD가 포함된다. DSM-5의 NCD 카테고리는 1차 임상적 결손이 인지 기능에 있고, 발생적이기보다는 후천적인 장애의 군을 포괄한다. 본원에서 사용된 용어 "인지 장애"는 DSM-IV-TR 또는 DSM-5에 기재된 인지 장애 및 신경 인지 장애의 치료를 포함한다. 당업자는 정신 장애에 대한 대안적인 명명법, 질병 분류학 및 분류 체계가 있으며, 이들 체계는 의학적 및 과학적 진보와 함께 진화한다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 용어 "인지 장애"는 다른 진단 출처에 기재된 유사한 장애를 포함하는 것으로 의도된다.

[0695] 일부 구현예에서, 본 명세서는 유효량의 본 명세서의 화합물 또는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 정신분열증 또는 정신병을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 구체적인 정신분열증 또는 정신병 병리는 편집성, 붕괴성, 긴장성 또는 미분류 정신분열증 및 물질-유발성 정신병적 장애이다. DSM-IV-TR은 편집성, 붕괴성, 긴장성, 미분류 또는 잔류성 정신분열증, 및 물질-유발성 정신병적 장애를 포함하는 진단 틀을 제공한다. DSM-5는 정신분열증의 서브타입을 제거하였고, 대신에 정신병적 장애를 갖는 개인들 전체에 걸쳐 발현되는 증상 유형 및 심각성에서의 이질성을 포착하기 위해, 정신분열증의 핵심 증상에 대한 심각성 평가에 대한 치수 접근을 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "정신분열증 또는 정신병"은 DSM-IV-TR 또는 DSM-5에 기재된 정신 장애의 치료를 포함한다. 당업자는 정신 장애에 대한 대안적인 명명법, 질병 분류학 및 분류 체계가 있으며, 이들 체계는 의학적 및 과학적 진보와 함께 진화한다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 용어 "정신분열증 또는 정신병"은 다른 진단 출처에 기재된 유사한 장애를 포함하는 것으로 의도된다.

[0696] 일부 구현예에서, 본 명세서는 유효량의 본 명세서의 화합물 또는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 통증을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 구체적인 통증 구현예는 골 및 관절 통증(골관절염), 반복 운동 통증, 치통, 암 통증, 근막 통증(근육 부상, 섬유근육통), 수술기주위 통증(일반 수술, 부인과), 만성 통증 및 신경병성 통증이다.

[0697] 화합물 및 조성물은 본원에서 언급된 질병, 장애 및 상태를 예방, 치료, 제어, 개선하거나 또는 이의 위험을 감

소시키는 방법에 추가로 유용할 수 있다. 화합물 및 조성물은 다른 제제와 조합하여, 전술한 질병, 장애 및 상태를 예방, 치료, 제어, 개선하거나 또는 이의 위험을 감소시키는 방법에 추가로 유용할 수 있다.

[0698] mAChR M₄의 활성화를 필요로 하는 상태의 치료에서, 적절한 투여량 수준은 1 일 환자 체중 kg 당 약 0.01 내지 500 mg일 수 있으며, 이는 단 회 또는 다 회 투여량으로 투여될 수 있다. 투여량 수준은 1 일 약 0.1 내지 약 250 mg/kg, 또는 1 일 약 0.5 내지 약 100 mg/kg일 수 있다. 적합한 투여량 수준은 1 일 약 0.01 내지 250 mg/kg, 1 일 약 0.05 내지 100 mg/kg, 또는 1 일 약 0.1 내지 50 mg/kg일 수 있다. 이 범위 내에서, 투여량은 1 일 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5 또는 5 내지 50 mg/kg일 수 있다. 경구 투여를 위하여, 조성물은, 치료될 환자 에 대한 투여량의 대증 조절을 위하여 1.0 내지 1000 밀리그램의 활성 성분, 구체적으로는 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, 또는 1000 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 화합물은 1 일 1 내지 4 회, 바람직하게는 1 일 1 또는 2 회 요법으로 투여될 수 있다. 이 투여량 요법은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 그러나, 임의의 특정 환자 에 대한 구체적인 투여량 수준 및 투여량 빈도는 달라질 수 있고 사용된 특정 화합물의 활성, 그 화합물의 대 사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 일반적 건강, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 병용, 구 체적 상태의 심각성, 및 호스트가 받고 있는 치료를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것임이 이해될 것이다.

[0699] 따라서, 일부 구현예에서, 본 명세서는 적어도 하나의 세포에서 mAChR M₄를 활성화하기에 유효한 양으로 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 개시된 방법의 적어도 하나의 생산물과 적어도 하나의 세포를 접촉시키는 단계를 포 함하는, 적어도 하나의 세포에서 mAChR M₄ 수용체 활성을 활성화시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 세포는 포유류, 예를 들어, 인간이다. 일부 구현예에서, 세포는 접촉 단계 전에 대상체로부터 단리된 것이다. 일부 구현예에서, 접촉은 대상체로의 투여를 통한다.

[0700] 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 mAChR M₄ 활성을 활성화하기에 유효한 양 및 투여량으로 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 개시된 방법의 적어도 하나의 생산물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 mAChR M₄ 활성을 활성화하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 대상체는 포유류, 예를 들어, 인간이다. 일 부 구현예에서, 포유동물은 투여 단계 전에 mAChR M₄ 아고니즘(agonism)을 필요로 하는 것으로 진단되었다. 일부 구현예에서, 포유동물은 투여 단계 전에 mAChR M₄ 활성화를 필요로 하는 것으로 진단되었다. 일부 구현예에서, 방법은 mAChR M₄ 아고니즘을 필요로 하는 대상체를 확인하는 단계를 추가로 포함한다.

[0701] 일부 구현예에서, 본 발명은 포유동물의 장애를 치료하기에 유효한 양 및 투여량으로 적어도 하나의 개시된 화 합물 또는 개시된 방법의 적어도 하나의 생산물을 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 선택적 mAChR M₄ 활성화와 관련된 장애, 예를 들어 콜린성 활성화와 관련된 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현 예에서, 포유동물은 인간이다. 일부 구현예에서, 포유동물은 투여 단계 전에 장애의 치료를 필요로 하는 것으로 진단되었다. 일부 구현예에서, 방법은 장애의 치료를 필요로 하는 대상체를 확인하는 단계를 추가로 포함한다.

[0702] 일부 구현예에서, 장애는 정신병, 정신분열증, 행동 장애, 분열성 행동 장애, 양극성 장애, 정신병적 불안 에피 소드, 정신병과 관련된 불안, 심한 주요 우울 장애와 같은 정신병적 기분 장애, 정신병적 장애와 관련된 기분 장애, 급성 조증, 양극성 장애와 관련된 우울증, 정신분열증과 관련된 기분 장애, 정신 지체의 행동적 징후, 자 폐 장애, 운동 장애, 투렛(Tourette) 증후군, 무운동성 경직 증후군, 파킨슨 병과 관련된 운동 장애, 지발성 운 동이상증, 약물 유발성 및 신경 변성 기반 운동이상증, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 인지 장애, 치매, 및 기억 장애로부터 선택될 수 있다.

[0703] 일부 구현예에서, 장애는 알츠하이머 병이다.

[0704] **b. 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성의 강화**

[0705] 일부 구현예에서, 본 명세서는 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 포유동물에 투여 하는 단계를 포함하는, 포유동물에서의 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성의 강화 방법에 관한 것이다.

[0706] 일부 구현예에서, 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성의 강화는 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성을 증가시킨 다. 일부 구현예에서, 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성의 강화는 무스카린성 아세틸콜린 수용체의 부분적 아 고니즘이다. 일부 구현예에서, 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성의 강화는 무스카린성 아세틸콜린 수용체의

양성 알로스테릭 조절이다.

[0707] 일부 구현예에서, 투여된 화합물은 약 10 μM 미만, 약 5 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 또는 약 100 nM 미만의 EC_{50} 으로 mAChR M_4 의 강화를 나타낸다. 일부 구현예에서, 투여된 화합물은 약 10 μM 및 약 1 nM 사이의, 약 1 μM 및 약 1 nM 사이의, 약 100 nM 및 약 1 nM 사이의, 또는 약 10 nM 및 약 1 nM 사이의 EC_{50} 으로 mAChR M_4 의 강화를 나타낸다.

[0708] 일부 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일부 구현예에서, 포유동물은 투여 단계 전에 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성의 강화를 필요로 하는 것으로 진단되었다. 일부 구현예에서, 방법은 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성의 강화를 필요로 하는 포유동물을 확인하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성의 강화는 포유동물에서 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성과 관련된 장애를 치료한다. 일부 구현예에서, 무스카린성 아세틸콜린 수용체는 mAChR M_4 이다.

[0709] 일부 구현예에서, 포유동물에서의 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성의 강화는 본원에 개시된 신경 또는 정신 장애와 같은 무스카린성 수용체 기능 장애와 관련된 신경 및/또는 정신 장애의 치료와 관련된다. 일부 구현예에서, 무스카린성 수용체는 mAChR M_4 이다.

[0710] 일부 구현예에서, 본 명세서는 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서의 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성의 강화 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 세포는 포유류(예를 들어, 인간)이다. 일부 구현예에서, 세포는 접촉 단계 전에 포유동물로부터 단리된 것이다. 일부 구현예에서, 접촉은 포유동물로의 투여를 통한다.

[0711] **c. 인지 향상**

[0712] 일부 구현예에서, 본 발명은 유효량의 적어도 하나의 개시된 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체를 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물의 인지 향상 방법에 관한 것이다.

[0713] 일부 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일부 구현예에서, 포유동물은 투여 단계 전에 인지 향상을 필요로 하는 것으로 진단되었다. 일부 구현예에서, 방법은 인지 향상을 필요로 하는 포유동물을 확인하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 인지 향상의 필요는 무스카린성 수용체 기능 장애와 관련된다. 일부 구현예에서, 무스카린성 수용체는 mAChR M_4 이다.

[0714] 일부 구현예에서, 인지 향상은 테스트[Novel Object Recognition]에서의 통계적으로 유의한 증가이다. 일부 구현예에서, 인지 향상은 테스트[Wisconsin Card Sorting Test] 성과에서의 통계적으로 유의한 증가이다.

[0715] **d. 병행 치료 방법**

[0716] 본 발명은 추가로 인지 또는 행동 치료의 환경에서 치료 결과를 개선하기 위한 선택적 mAChR M_4 활성화제의 투여에 대한 것이다. 즉, 일부 구현예에서, 본 발명은 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량 및 투여량을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 병행 치료 방법에 관한 것이다.

[0717] 일부 구현예에서, 투여는 인지 또는 행동 치료의 환경에서 치료 결과를 개선한다. 인지 또는 행동 치료와 관련된 투여는 지속적 또는 간헐적일 수 있다. 투여는 치료와 동시일 필요는 없으며 치료 전, 도중 및/또는 후일 수 있다. 예를 들어, 인지 또는 행동 치료는 화합물 투여 전 또는 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 일 이내에 제공될 수 있다. 추가의 예로서, 인지 또는 행동 치료는 화합물 투여 전 또는 후 1, 2, 3 또는 4 주 이내에 제공될 수 있다. 또 다른 추가의 예로서, 인지 또는 행동 치료는 투여 전 또는 후 투여된 화합물의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 반감기 기간 내에 제공될 수 있다.

[0718] 개시된 병행 치료 방법은 개시된 화합물, 조성물, 키트, 및 용도와 관련되어 사용될 수 있음이 이해된다.

[0719] **e. 병용 요법**

[0720] 본원에 기재된 사용 방법에서, 추가적인 치료제(들)는 개시된 화합물 및 조성물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여는 개시된 화합물 및 조성물 전 또는 후의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제(들)는 개시된 화합물과 동일한 조성물로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 추가적인 치료제 및 개시된 화합물의 투여 사이에 시간 간격이 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 화합물과 함께 추가적인 치료제

를 투여하면 더 적은 투여량의 다른 치료제 및/또는 덜 빈번한 간격의 투여가 가능할 수 있다. 하나 이상의 다른 활성 성분과 조합하여 사용되는 경우, 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분은 각각이 단독으로 사용될 때보다 적은 투여량으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물에 더하여, 하나 이상의 다른 활성 성분을 함유하는 것을 포함한다. 상기 병용은 1 종의 다른 활성 화합물뿐만 아니라 2 종 이상의 다른 활성 화합물과 본 발명의 화합물의 병용을 포함한다.

[0721] 개시된 화합물은 화합물 또는 다른 약물이 유용성을 가질 수 있는 전술된 질병, 장애 및 상태의 치료, 예방, 제어, 개선, 또는 이의 위험의 감소에 있어서, 단독 제제로서 또는 하나 이상의 다른 약물과 조합하여 사용될 수 있으며, 약물을 함께 병용하는 것은 각각의 단독 약물에 비해 더 안전하거나 더 효과적이다. 다른 약물(들)은 개시된 화합물과 동시에 또는 순차적으로, 이에 대해 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로, 투여될 수 있다. 개시된 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우, 이러한 약물 및 개시된 화합물을 함유하는 단위 투여 형태의 약학적 조성물이 사용될 수 있다. 그러나, 병용 요법은 중첩된 일정으로 투여될 수도 있다. 하나 이상의 활성 성분 및 개시된 화합물의 병용은 각각 단일 제제로서보다 더욱 효과적일 수 있음이 또한 고려된다. 따라서, 하나 이상의 다른 활성 성분과 조합하여 사용되는 경우, 개시된 화합물 및 다른 활성 성분은 각각이 단독으로 사용되는 경우보다 적은 투여량으로 사용될 수 있다.

[0722] 본 발명의 약학적 조성물 및 방법은 상기 언급된 병리학적 상태의 치료에 통상적으로 적용되는 본원에 언급된 다른 치료적 활성 화합물을 추가로 포함할 수 있다.

[0723] 상기 병용은 1 종의 다른 활성 화합물뿐만 아니라 2 종 이상의 다른 활성 화합물과 개시된 화합물의 병용을 포함한다. 마찬가지로, 개시된 화합물은 개시된 화합물이 유용한 질병 또는 상태의 예방, 치료, 제어, 개선 또는 이의 위험의 감소에 사용되는 다른 약물과 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 다른 약물은 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로, 이에 대해 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우, 개시된 화합물에 더하여 이러한 다른 약물을 함유하는 약학적 조성물이 바람직하다. 따라서, 약학적 조성물은 본 발명의 화합물에 더하여, 하나 이상의 다른 활성 성분을 또한 함유하는 것을 포함한다.

[0724] 개시된 화합물 대 제2 활성 성분의 중량비는 달라질 수 있으며, 각 성분의 유효 투여량에 의존할 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 투여량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 화합물이 또 다른 제제와 병용되는 경우, 개시된 화합물 대 다른 제제의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 바람직하게는 약 200:1 내지 약 1:200의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분의 병용은 일반적으로 전술된 범위 내에 또한 있을 것이지만, 각각의 경우 각각의 활성 성분의 유효 투여량이 사용되어야 한다.

[0725] 이러한 병용에서, 개시된 화합물 및 다른 활성 제제는 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다. 추가적으로, 하나의 요소의 투여는 다른 제제(들)의 투여 전, 투여와 동시에, 또는 투여 후가 될 수 있다.

[0726] 따라서, 개시된 화합물은 단독으로 또는 대상 적응증에 유익한 것으로 알려진 다른 제제 또는 개시된 화합물의 유효성, 안전성, 편리성을 증가시키거나 원하지 않는 부작용 또는 독성을 감소시키는 수용체 또는 효소에 영향을 미치는 다른 약물과 조합하여 사용될 수 있다. 대상 화합물 및 다른 제제는 동시 요법으로 또는 고정된 조합으로 함께 투여될 수 있다.

[0727] 일부 구현예에서, 화합물은 항-알츠하이머제, 베타-세크레타제 저해제, 콜린성 제제, 감마-세크레타제 저해제, HMG-CoA 환원 효소 저해제, M₁ 알로스테릭 작용제, M₁ 양성 알로스테릭 조절제, 이부프로펜을 포함하는 NSAID, 비타민 E, 및 항-아밀로이드 항체와 조합하여 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 대상 화합물은, 아디나졸람, 알로바르비탈, 알로니미드, 알프라졸람, 아미설프라이드, 아미트리프틸린, 아모바르비탈, 아목사핀, 아리피프라졸, 벤타제팜, 벤즈옥타민, 브로티졸람, 부프로피온, 부스피론, 부타바르비탈, 부탈비탈, 카푸라이드, 카르보클로랄, 클로랄 베타인, 클로랄 하이드레이트, 클로미프라민, 클로나제팜, 클로페리돈, 클로라제페이트, 클로르디아제폭사이드, 클로레테이트, 클로르프로마진, 클로자핀, 사이프라제팜, 데시프라민, 텍스클라몰, 디아제팜, 디클로랄페나존, 디발프로엑스, 디펜하이드라민, 독세핀, 에스타졸람, 에트클로르비놀, 에토미데이트, 페노밤, 플루니트라제팜, 플루벤티솔, 플루페나진, 플루라제팜, 플루복사민, 플루옥세틴, 포사제팜, 글루테티미드, 할라제팜, 할로페리돌, 하이드록시진, 이미프라민, 리튬, 로라제팜, 로르메타제팜, 마프로틸린, 메클로쿠알론, 멜라토닌, 메포바르비탈, 메프로바메이트, 메타쿠알론, 미다플루르, 미다졸람, 네파조돈, 니소바메이트, 니트라제팜, 노르트리프틸린, 올란자핀, 옥사제팜, 파랄데히드, 파록세틴, 쉐도바르비탈, 페르라핀, 페르페나진, 페닐진, 페노바르비탈, 프라제팜, 프로메타진, 프로포폴, 프로트리프틸린, 쿠아제팜, 쿠에티아핀, 레클라제팜, 리스페리돈, 롤레타미드, 세코바르비탈, 세르트랄린, 수프로클론, 데마제팜, 티오리다진, 티오티센,

트라카졸레이트, 트라닐시프로민, 트라조돈, 트리아졸람, 트레피팜, 트리세타미드, 트리클로포스, 트리플루오페라진, 트리메토진, 트리미프라민, 울다제팜, 벤라팍신, 잘레플론, 지프라시돈, 졸라제팜, 졸피뎀, 및 이의 염, 및 이의 조합, 등과 같은 진정제, 수면제, 불안완화제, 항정신병제 (정형적 및 비정형적), 항불안제, 사이클로피롤론, 이미다조피리딘, 피라졸로피리미딘, 소신경안정제, 멜라토닌 작용제 및 길항제, 멜라토닌성 제제, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 5HT-2 길항제, 등과 조합하여 사용될 수 있거나, 또는 대상 화합물은 광 치료 또는 전기 자극과 같은 물리적 방법의 사용과 함께 투여될 수 있다.

[0728] 일부 구현예에서, 화합물은 레보도파(카르비도파 또는 벤세라자이드와 같은 선택적 대뇌외 디카르복실라제 저해제와 함께 또는 없이), 비페리덴(선택적으로 그의 하이드로클로라이드 또는 락테이트 염으로서) 및 트리헥시페니딜(벤즈헥솔) 하이드로클로라이드와 같은 항콜린제, 엔타카폰과 같은 COMT 저해제, MOA-B 저해제, 산화방지제, A2a 아데노신 수용체 길항제, 콜린성 작용제, NMDA 수용체 길항제, 세로토닌 수용체 길항제 및 알렌테몰, 브로모크립틴, 페놀도팜, 리수라이드, 낙사골라이드, 페르골라이드 및 프라미펙솔과 같은 도파민 수용체 작용제와 조합하여 사용될 수 있다. 도파민 작용제는 약학적으로 허용되는 염, 예를 들어, 알렌테몰 하이드로브로마이드, 브로모크립틴 메실레이트, 페놀도팜 메실레이트, 낙사골라이드 하이드로클로라이드 및 페르골라이드 메실레이트의 형태일 수 있음이 이해될 것이다. 리수라이드 및 프라미펙솔은 통상적으로 비-염 형태로 사용된다.

[0729] 일부 구현예에서, 화합물은 페노티아진, 티옥산텐, 헤테로사이클릭 디벤즈아제핀, 부티로페논, 디페닐부틸피페리딘 및 인돌론 류의 신경이완제로부터의 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 페노티아진의 적합한 예로는 클로르프로마진, 메소리다진, 티오리다진, 아세토펜나진, 플루페나진, 페르페나진 및 트리플루오페라진이 포함된다. 티옥산텐의 적합한 예로는 클로르프로티센 및 티오틱센이 포함된다. 디벤즈아제핀의 예는 클로자핀이다. 부티로페논의 예는 할로페리돌이다. 디페닐부틸피페리딘의 예는 피모자이드이다. 인돌론의 예는 몰린돌론이다. 다른 신경이완제로는 록사핀, 설피라이드 및 리스페리돈이 포함된다. 대상 화합물과 조합하여 사용될 때 신경이완제는 약학적으로 허용되는 염, 예를 들어, 클로르프로마진 하이드로클로라이드, 메소리다진 메실레이트, 티오리다진 하이드로클로라이드, 아세토펜나진 말레에이트, 플루페나진 하이드로클로라이드, 플루페나진 에나테이트, 플루페나진 데카노에이트, 트리플루오페라진 하이드로클로라이드, 티오틱센 하이드로클로라이드, 할로페리돌 데카노에이트, 록사핀 석시네이트 및 몰린돈 하이드로클로라이드의 형태일 수 있음이 이해될 것이다. 페르페나진, 클로르프로티센, 클로자핀, 할로페리돌, 피모자이드 및 리스페리돈은 통상적으로 비-염 형태로 사용된다. 따라서, 대상 화합물은 아세토펜나진, 알렌테몰, 아리피프라졸, 아미설프라이드, 벤즈헥솔, 브로모크립틴, 비페리덴, 클로르프로마진, 클로르프로티센, 클로자핀, 디아제팜, 페놀도팜, 플루페나진, 할로페리돌, 레보도파, 벤세라자이드와 함께 레보도파, 카르비도파와 함께 레보도파, 리수라이드, 록사핀, 메소리다진, 몰린돌론, 낙사골라이드, 올란자핀, 페르골라이드, 페르페나진, 피모자이드, 프라미펙솔, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 설피라이드, 테트라베나진, 트리헥시페니딜, 티오리다진, 티오틱센, 트리플루오페라진 또는 지프라시돈과 조합하여 사용될 수 있다.

[0730] 일부 구현예에서, 화합물은 노르에피네프린 재흡수 저해제(3 차 아민 트리사이클릭 및 2 차 아민 트리사이클릭을 포함), 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI), 모노아민 산화효소 저해제(MAOI), 모노아민 산화효소의 가역적 저해제(RIMA), 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 저해제(SNRI), 부신 피질 자극 호르몬 방출 인자(CRF) 길항제, α-아드레노 수용체 길항제, 뉴로키닌-1 수용체 길항제, 비정형 항우울제, 벤조디아제핀, 5-HT1A 작용제 또는 길항제, 특히 5-HT1A 부분 작용제, 및 부신 피질 자극 호르몬 방출 인자(CRF) 길항제를 포함하는, 항-우울제 또는 항-불안제와 조합하여 사용될 수 있다. 구체적인 제제로는 아미트리프틸린, 클로미프라민, 독세핀, 이미프라민 및 트리미프라민; 아목사핀, 데시프라민, 마프로틸린, 노르트립틸린 및 프로트립틸린; 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴 및 세르트랄린; 이소카르복사지드, 페넬진, 트라닐시프로민 및 셀레길린; 모클로베미드; 벤라팍신; 돌록세틴; 아프레피탄트; 부프로피온, 리튬, 네파조돈, 트라조돈 및 빌록사진; 알프라졸람, 클로르디아제폭사이드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 할라제팜, 로라제팜, 옥사제팜 및 프라제팜; 부스피론, 플레시녹산, 게피론 및 이프사피론, 및 이의 약학적으로 허용되는 염이 포함된다.

[0731] 일부 구현예에서, 화합물은 오르토스테릭 무스카린성 작용제, 무스카린성 강화제 또는 콜린에스테라제 저해제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 리스페리돈, 클로자핀, 할로페리돌, 플루옥세틴, 프라제팜, 자노멜린, 리튬, 페노바르비톨 및 이의 염 및 이의 조합과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는, GlyT1 저해제 등과 함께 투여될 수 있다.

[0732] f. 투여 방식

[0733] 치료 방법은 개시된 조성물을 투여하는 임의의 수의 방식을 포함할 수 있다. 투여 방식은 정제, 환약, 당의정, 경질 및 연질 겔 캡슐, 과립, 펠릿, 수성, 지질, 유성 또는 기타 용액, 수중유 에멀전과 같은 에멀전, 리포솜, 수성 또는 유성 현탁액, 시럽, 엘릭서, 고체 에멀전, 고체 분산액 또는 분산성 분말을 포함할 수 있다. 경구 투여를 위한 약학적 조성물의 제조를 위해, 제제는, 예를 들어, 아라비아 검, 활석, 전분, 당류(예를 들어, 만니토스, 메틸 셀룰로스, 락토스), 젤라틴, 계면 활성제, 마그네슘 스테아레이트, 수성 또는 비-수성 용매, 파라핀 유도체, 가교제, 분산제, 유화제, 활택제, 보존제, 향미제(예를 들어, 에테르 오일), 용해도 증진제(예를 들어, 벤질 벤조에이트 또는 벤질 알콜) 또는 생체이용률 증진제(예를 들어, Gelucire™)와 같은 통상적으로 알려지고 사용되는 보조제 및 부형제와 혼합될 수 있다. 약학적 조성물에서, 제제는 또한 미립자, 예를 들어 나노입자 조성물에 분산될 수 있다.

[0734] 비경구 투여를 위해, 제제는 예를 들어, 물, 완충제, 가용화제를 함유 또는 비함유하는 오일, 계면 활성제, 분산제 또는 유화제와 같은, 생리학적으로 허용되는 희석제에 용해되거나 현탁될 수 있다. 비제한적으로 예를 들어, 오일로서, 올리브유, 땅콩유, 면실유, 대두유, 피마자유 및 참깨유가 사용될 수 있다. 더욱 일반적으로 말하면, 비경구 투여를 위해, 제제는 수성, 지질, 유성 또는 다른 종류의 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있거나 또는 리포솜 또는 나노-현탁액의 형태로도 투여될 수도 있다.

[0735] 본원에서 사용된 용어 "비경구로"는 정맥내, 근육내, 복강내, 흉골내, 피하 및 관절내 주사 및 주입을 포함하는 투여 방식을 지칭한다.

[0736] **5. 키트**

[0737] 일 양태에서, 본 명세서는 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 다음 중 하나 이상을 포함하는 키트를 제공한다:

[0738] (a) mAChR M₄ 활성을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제;

[0739] (b) mAChR M₄ 활성을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제;

[0740] (c) 콜린성 활성과 관련된 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제;

[0741] (d) 콜린성 활성과 관련된 장애를 치료하기 위한 지침;

[0742] (e) M₄ 수용체 활성과 관련된 장애를 치료하기 위한 지침; 또는

[0743] (f) 인지 또는 행동 요법과 관련되어 화합물을 투여하기 위한 지침.

[0744] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 개시된 화합물 및 적어도 하나의 제제는 함께 제형화된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 개시된 화합물 및 적어도 하나의 제제는 함께 포장된다. 키트는 또한 다른 성분과 함께 포장되고, 함께 제형화되며/되거나 함께 전달되는 화합물 및/또는 제품을 포함할 수 있다. 예를 들어, 약물 제조자, 약물 재판매업자, 의사, 조제소 또는 약사는 개시된 화합물 및/또는 제품 및 환자에게 전달하기 위한 또 다른 성분을 포함하는 키트를 제공할 수 있다.

[0745] 그 개시된 키트는 개시된 사용 방법과 관련되어 사용될 수 있다.

[0746] 키트는 키트의 사용이 포유동물(특히 인간)의 질병에 대한 치료를 제공할 것이라는 정보, 지침 또는 둘 모두를 포함할 수 있다. 정보 및 지침은 글, 그림 또는 둘 모두 등의 형태일 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 키트는 화합물, 조성물 또는 둘 모두; 및 화합물, 또는 조성물의 적용 방법에 관한, 바람직하게는 포유동물(예를 들어, 인간)의 질병을 치료 또는 예방하는 이익을 갖는, 정보, 지침 또는 둘 다를 포함할 수 있다.

[0747] 본 발명의 화합물 및 공정은 다음의 실시예를 참조하여 더욱 잘 이해될 것이며, 이는 본 발명의 예시로서 의도되며, 본 발명의 범위에 대한 한정이 아니다.

[0748] **6. 실시예**

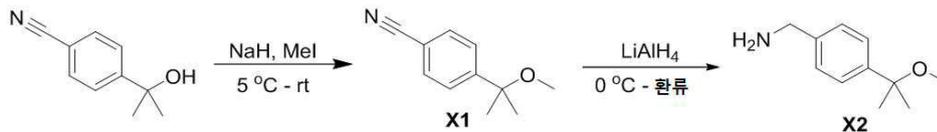
[0749] 모든 NMR 스펙트럼은 400 MHz AMX Bruker NMR 분광계 상에서 기록하였다. ¹H 화학적 이동은 듀테륨 함유 용매를 내부 표준물질로 하여 다운필드의 ppm으로 나타난 δ 값으로 보고된다. 데이터는 다음과 같이 보고된다: 화학적 이동, 다중도(s = 단일선, bs = 넓은 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, dd = 이중선의 이중선, m = 다중선, ABq = AB 사중선), 커플링 상수, 적분. 역상 LCMS 분석은 탈가스기를 갖는 바이너리 펌프, 고성능 차

동샘플러, 자동 온도 조절되는 칼럼 구획, C18 칼럼, 다이오드-어레이 검출기(DAD)로 구성된 Agilent 1200 시스템 및 Agilent 6150 MSD를 사용하여 다음의 파라미터로 수행하였다. 구배 조건은 1.4 분 동안 수중의 0.1% TFA 수상을 갖는 5% 내지 95% 아세트니트릴이었다. 샘플을 칼럼 및 용매 온도를 55°C로 유지하면서 Waters Acquity UPLC BEH C18 칼럼(1.7 μm, 1.0 x 50 mm) 상에서 0.5 mL/분으로 분리하였다. DAD는 190 내지 300 nm에서 스캔하도록 설정하였고, 사용된 시그널은 220 nm 및 254 nm(둘 모두 4 nm의 대역폭을 가짐)이었다. MS 검출기는 전기분무 이온화 소스로 구성되었으며, 저해상도 질량 스펙트럼은 0.13 사이클/초에서 0.2 AMU의 단계 크기 및 0.008 분의 피크 폭으로 140에서 700 AMU까지 스캐닝함으로써 수집하였다. 건조 가스 유량은 300°C에서 분당 13 리터로 설정하였고 분무기 압력은 30 psi로 설정하였다. 모세관 바늘 전압은 3000 V로 설정하였고, 프래그멘터 전압은 100 V로 설정하였다. Agilent Chemstation 및 Analytical Studio Reviewer 소프트웨어를 사용하여 데이터 수집을 수행하였다.

[0750] 다음의 실시예 기재에 사용된 약어는: IPA는 이소프로필 알콜이고; AcOH는 아세트산이고; BOP는 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트이고; DBU는 1,8-디아자바이사이클로(5.4.0)운데크-7-엔이고; DCM은 디클로로메탄이고; DEAD는 디에틸 아조디카르복실레이트(CAS No. 1972-28-7)이고; DIEA는 *N,N*-디이소프로필에틸아민이고; DMF는 *N,N*-디메틸포름아미드이고; DMSO는 디메틸 설펡사이드이고; EtOAc는 에틸 아세테이트이고; EtOH는 에탄올이고; HATU는 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트이고; MeOH는 메탄올이고; NMP는 *N*-메틸-2-피롤리돈이고; MW는 마이크로파(마이크로파 반응기를 지칭)이고; RBF는 둥근-바닥 플라스크이고; RT는 실온이고; THF는 테트라하이드로푸란이다.

[0751] 실시예 1. 일반적 아민 합성

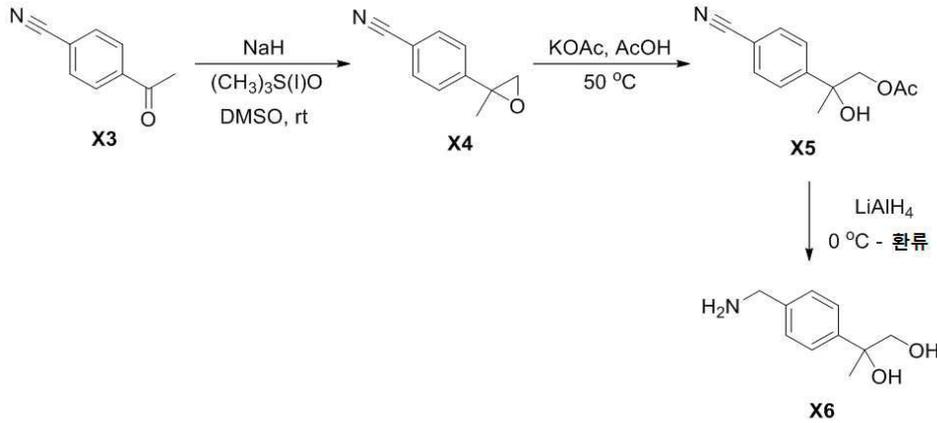
[0752] 다음은 본원에 개시된 화합물을 제조하는 데 사용된 일정 아민의 예시적인 합성이다.



[0753]

[0754] **4-(1-메톡시-1-메틸-에틸)벤조니트릴(X1)**. 5°C의 DMF(16.4 mL) 중 4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)벤조니트릴(700 mg, 4.34 mmol, 1.0 eq.) 용액에 소듐 하이드라이드(미네랄 오일 중 60%, 260 mg, 6.51 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하였다. 5°C에서 1 시간 후, 요오도메탄(0.30 mL, 4.78 mmol, 1.1 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 데워지도록 두었다. 2 시간 후, 물(20 mL), 뒤따라 EtOAc(30 mL)를 첨가하였다. 층들을 분리시켰다. 수성 층을 EtOAc(2x30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다(600 mg, 79% 수율). ES-MS $[M+1]^+$: 176.6; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82 (ddd, $J = 8.6, 1.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.58 (ddd, $J = 8.6, 1.8, 1.8$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.46 (s, 6H).

[0755] **[4-(1-메톡시-1-메틸-에틸)페닐]메탄아민(X2)**. THF(17 mL) 중 X1(600 mg, 3.42 mmol, 1.0 eq.) 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(THF 중 1.0 M, 10.27 mL, 10.27 mmol, 3.0 eq.)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 0°C에서 30 분 후, 얼음 욕조를 제거하고 반응을 가열 환류시켰다. 30 분 후, 크림 형태의 페이스트가 형성되었다. 얼음 제거하였다. 0°C에서, 로셸(Rochelle) 염(7.0 mL)의 포화 용액을 천천히 첨가한 다음 MeOH(7.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 셀라이트(Celite) 패드를 통해 여과하고, 이를 DCM 중 10% MeOH로 추가로 행구었다. 수집된 여과액을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 DCM을 공용매로 하는 DCM/MeOH/ NH_4OH (89:10:1) 용액을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다(350 mg, 57% 수율). ES-MS $[M+1]^+$: 163.4; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.32-7.28 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.43 (s, 6H).



[0756]

[0757]

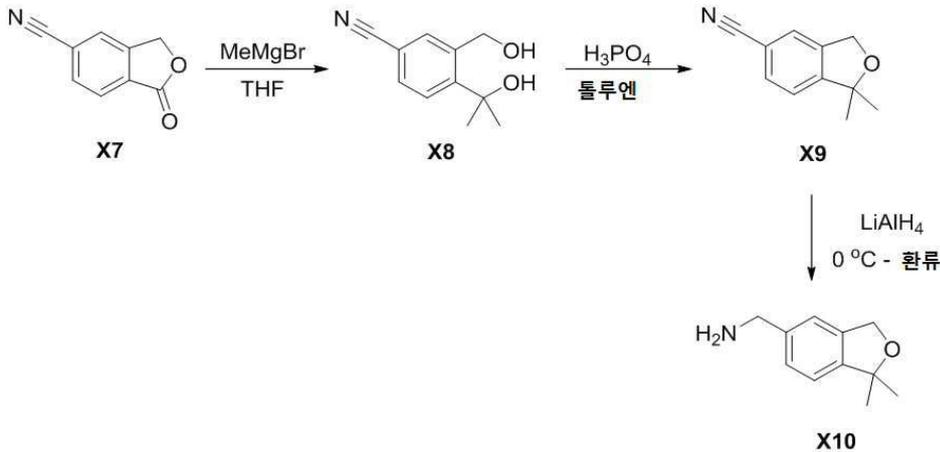
4-(2-메틸옥시란-2-일)벤조니트릴(X4). 실온의 DMSO(9.2 mL) 중 트리메틸설폭소늄 요오다이드(1.82 g, 8.27 mmol, 1.2 eq.)의 현탁액에 소듐 하이드라이드(미네랄 오일 중 60%, 330 mg, 8.27 mmol, 1.2 eq.)를 소량씩 첨가하였다. 1 시간 후, DMSO(2.21 mL) 중 4-아세틸벤조니트릴, X3(1.0 g, 6.89 mmol, 1.0 eq.) 용액을 첨가하였다. 실온에서 16 시간 후, 반응 혼합물을 얼음물(100 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 30 % EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다(900 mg, 74% 수율). ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 160.2; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (ddd, $J = 8.6, 1.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.55 (ddd, $J = 8.6, 1.8, 1.8$ Hz, 2H), 3.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 5.7, 0.5$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H).

[0758]

[2-(4-시아노페닐)-2-하이드록시-프로필] 아세테이트(X5). 아세트산(4.0 mL) 중 X4(159 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) 용액에 포타슘 아세테이트(588 mg, 6.0 mmol, 3.0 eq.)를 첨가하였다. 80°C에서 30 분 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM 및 NaHCO_3 포화 용액(1:1, v/v)의 혼합물에 재용해시켰다. 유기층을 분리하고 농축시켰다. 미정제 물질을 0 내지 60% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다(160 mg, 73% 수율). ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 202.4; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.79 (ddd, $J = 8.6, 1.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.69 (ddd, $J = 8.6, 1.9, 1.9$ Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 4.11 (dd, $J = 11.2, 11.2$ Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

[0759]

2-[4-(아미노메틸)페닐]프로판-1,2-디올(X6). THF(4.2 mL) 중 X5(183 mg, 0.835 mmol, 1.0 eq.) 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(THF 중 1.0 M, 2.50 mL, 2.50 mmol, 3.0 eq.) 용액을 0°C에서 적가하였다. 0°C에서 30 분 후, 얼음 욕조를 제거하고 반응을 가열 환류시켰다. 15 분 후, 크림 형태의 페이스트가 형성되었다. 열을 제거하였다. 0°C에서, 로셀 염(2.0 mL)의 포화 용액을 천천히 첨가한 다음 MeOH(3.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 이를 DCM 중 10% MeOH로 추가로 행구었다. 수집된 여과액을 상 분리기에 통과시키고 농축시켜 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하고 이를 다음 단계에서 미정제 상태로 사용하였다. ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 182.2.



[0760]

[0761]

3-(4-하이드록시메틸)-4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)벤조니트릴(X8). -30°C의 THF(31.5 mL) 중 1-옥소-3H-이소벤조푸란-5-카르보니트릴, X7(1.0 g, 6.28 mmol, 1.0 eq.) 용액에 메틸마그네슘 브로마이드(THF 중 3 M, 12.57 mL, 37.7 mmol, 6.0 eq.) 용액을 첨가하였다. -30°C에서 1 시간 후, NH₄Cl의 포화 용액을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(3x100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 50 % EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다(1.05 g, 87% 수율). ES-MS [M+1]⁺: 174.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.30-5.28 (m, 2H), 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.50 (s, 6H).

[0762]

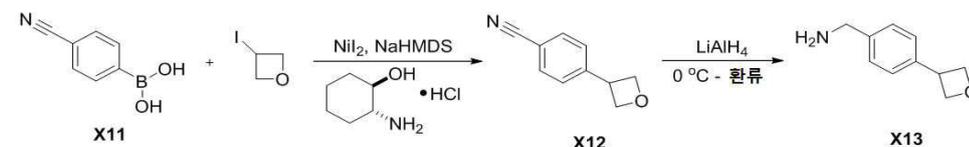
1,1-디메틸-3H-이소벤조푸란-5-카르보니트릴(X9). 0°C의 톨루엔(11.0 mL) 중 X8(1.05 g, 5.49 mmol, 1.0 eq.) 용액에 오르토인산(5.0 mL) 및 물(1.0 mL)의 혼합물을 첨가하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 톨루엔층을 분리하였다. 수성층을 톨루엔(2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 NaHCO₃ 및 물의 포화 용액으로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 무색의 오일로서 수득하였다(730 mg, 76% 수율). ES-MS [M+1]⁺: 174.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77-7.76 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 1.44 (s, 6H).

[0763]

(1,1-디메틸-3H-이소벤조푸란-5-일)메탄아민(X10). THF(28 mL) 중 X9(730 mg, 4.21 mmol, 1.0 eq.) 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(THF 중 1.0 M, 12.64 mL, 12.64 mmol, 3.0 eq.) 용액을 5°C에서 첨가하였다. 5°C에서 30 분 후, 얼음 욕조를 제거하고 반응을 가열 환류시켰다. 30 분 후, 크림 형태의 페이스트가 형성되었다. 열을 제거하였다. 0°C에서, 로셀 염(5.0 mL)의 포화 용액을 천천히 첨가한 다음, MeOH(5.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 이를 DCM 중 10% MeOH로 추가로 헹구었다. 수집된 여과액을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 DCM을 공용매로 하는 DCM/MeOH/NH₄OH (89:10:1) 용액을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다(450 mg, 60% 수율). ES-MS [M+1]⁺: 178.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.23-7.20 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.39 (s, 6H).

[0764]

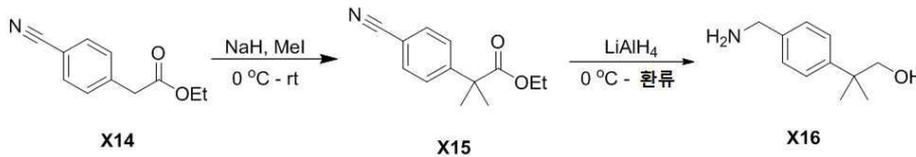
[0765]



4-(옥세탄-3-일)벤조니트릴(X12). 이소프로판올(4.0 mL) 중 4-시아노페닐보론산, X11(294 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.), 니켈(II) 요오다이드(31.5 mg, 0.10 mmol, 0.10 eq.), 소듐 헥사메틸디실라잔(366.7 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) 및 트랜스-2-아미노사이클로헥산을 하이드로클로라이드(15.2 mg, 0.10 mmol, 0.10 eq.)의 혼합물을 질소

하에 교반하였다. 10 분 후, 이소프로판올(0.25 mL) 중 3-요오도옥세탄(184 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 마이크로파 반응기에 두었다. 30 분 후, 혼합물을 EtOH로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 이를 EtOH로 완전히 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였다(120 mg, 79% 수율). ES-MS $[M+1]^+$: 160.2; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 7.77 (ddd, $J = 8.4, 1.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.50 (ddd, $J = 8.2$ Hz, 1.8, 1.8 Hz, 2H), 4.88 (dd, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 2H), 4.53 (dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz, 1H), 4.27 (m, 1H).

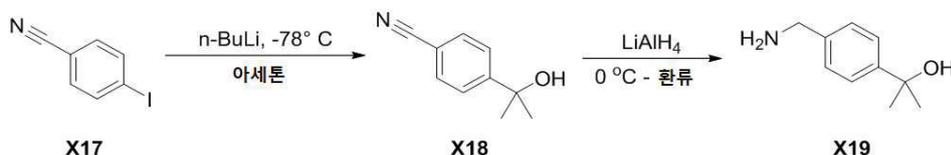
[0766] **[4-(옥세탄-3-일)페닐]메탄아민(X13)**. THF(5.2 mL) 중 X12(125 mg, 0.785 mmol, 1.0 eq.) 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(THF 중 1.0 M, 2.35 mL, 2.35 mmol, 3.0 eq.) 용액을 0°C에서 적가하였다. 0°C에서 30 분 후, 얼음 욕조를 제거하고 반응을 가열 환류시켰다. 15 분 후에, 크림 형태의 페이스트가 형성되었다. 얼을 제거하였다. 0°C에서, 로셀 염(5.0 mL)의 포화 용액을 천천히 첨가한 다음, MeOH(5.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 이를 DCM 중 10% MeOH로 추가로 행구었다. 수집된 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 DCM을 공용매로 하는 DCM/MeOH/NH₄OH (89:10:1) 용액을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다(95 mg, 74% 수율, 1H NMR에 의해 67% 순도). ES-MS $[M+1]^+$: 164.2; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.34-7.30 (m, 4H), 4.93 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 2H), 4.60 (dd, $J = 6.8, 5.8$ Hz, 2H), 4.21 (m, 1H).



[0767]

[0768] **에틸 2-(4-시아노페닐)-2-메틸-프로파노에이트(X15)**. THF(22.5 mL) 중 에틸 2-(4-시아노페닐)아세테이트(1.32 g, 7.0 mmol, 1.0 eq.) 용액을 0°C의 THF(60 mL) 중 소듐 하이드라이드(미네랄 오일 중 60%, 588 mg, 14.7 mmol, 2.1 eq.) 현탁액에 적가하였다. 0°C에서 30 분 후, 반응 혼합물을 실온으로 데워지도록 두었다. 15 분 후, 0°C로 냉각시키고 요오도메탄(0.92 mL, 14.7 mmol, 2.1 eq.)을 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 1M HCl 용액으로 산성화시키고 EtOAc(3x100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다(750 mg, 49% 수율). ES-MS $[M+1]^+$: 218.2; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (ddd, $J = 8.2, 1.7, 1.7$ Hz, 2H), 7.52 (ddd, $J = 8.2, 1.7, 1.7$ Hz, 2H), 4.08 (q, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.11 (t, 3H).

[0769] **[4-(1-메톡시-1-메틸-에틸)페닐]메탄아민(X16)**. THF(23 mL) 중 X15(750 mg, 3.45 mmol, 1.0 eq.) 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(THF 중 1.0 M, 10.36 mL, 10.36 mmol, 3.0 eq.) 용액을 0°C에서 적가하였다. 0°C에서 30 분 후, 얼음 욕조를 제거하고 반응을 가열 환류시켰다. 30 분 후, 크림 형태의 페이스트가 형성되었다. 얼을 제거하였다. 0°C에서, 로셀 염(7.0 mL)의 포화 용액을 천천히 첨가한 다음 MeOH(7.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 이를 DCM 중 10% MeOH로 추가로 행구었다. 수집된 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 DCM을 공용매로 하는 DCM/MeOH/NH₄OH (89:10:1) 용액을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다(400 mg, 65% 수율). ES-MS $[M+1]^+$: 163.4 (제거 단편화); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.28 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.21 (s, 6H).

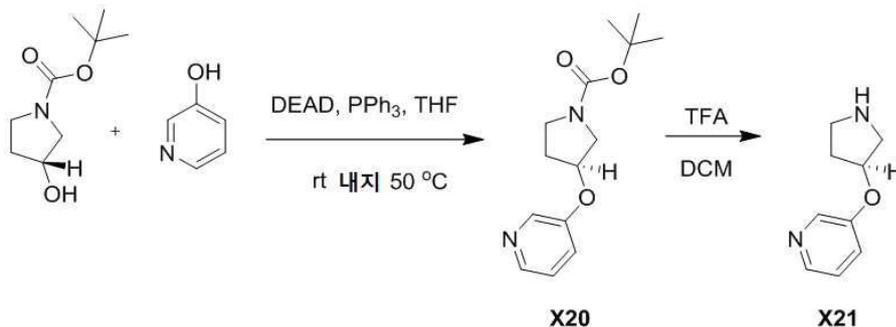


[0770]

- 61 -

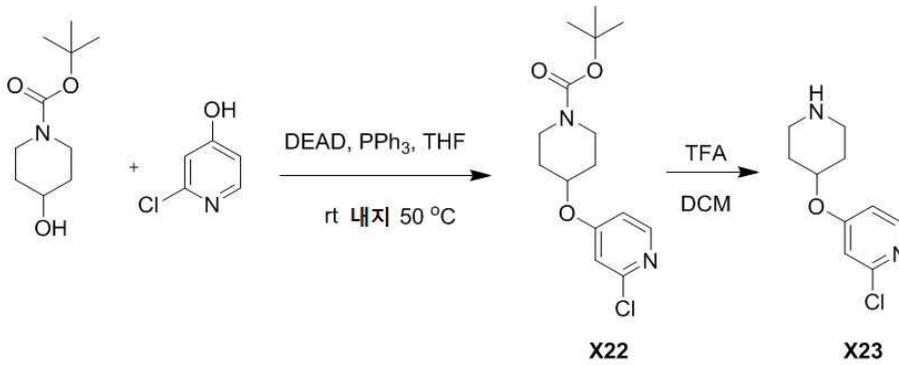
[0771] **4-(2-하이드록시프로판-2-일)벤조니트릴(X18)**. -78°C 의 THF(218 mL) 중 4-요오도벤조니트릴 X17(10.0 g, 43.7 mmol, 1.0 eq.) 용액에 *n*-부틸 리튬(헥산 중 2.5 M, 22.7 mL, 56.8 mmol, 1.3 eq.)을 온도를 -70°C 아래로 유지하기 위해 적가하였다. 1 시간 후, 온도를 -70°C 아래로 유지하면서 아세톤(32.0 mL, 436.6 mmol, 10.0 eq.)을 첨가하였다. 드라이 아이스 욕조를 제거하였다. 실온에서 16 시간 후, NH_4Cl (100 mL)의 포화 용액을 첨가한 후, EtOAc(250 mL)를 첨가하였다. 층들을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 60% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 점성 오일로서 수득하였다(4.88 g, 69% 수율). ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 162.4; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (dd, $J = 10, 2$ Hz, 2H), 7.66 (dd, $J = 8.6, 2$ Hz, 2H), 5.28 (s, 1H), 1.43 (s, 6H).

[0772] **2-(4-(아미노메틸)페닐)프로판-2-올(X19)**. THF(200 mL) 중 4-(2-하이드록시프로판-2-일)벤조니트릴(4.88 g, 30.3 mmol, 1.0 eq.) 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(THF 중 2.0 M, 45.4 mL, 90.8 mmol) 용액을 0°C 에서 적가하였다. 0°C 에서 30 분 후, 얼음 욕조를 제거하고 반응을 가열 환류시켰다. 30 분 후, 크림 형태의 페이스트가 형성되었다. 열을 제거하였다. 0°C 에서, 로셀 염(50 mL)의 포화 용액을 천천히 첨가한 다음 MeOH(50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 이를 DCM 중 15% MeOH로 추가로 행구었다. 수집된 여과액을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 DCM을 공용매로 하는 DCM/MeOH/ NH_4OH (89:10:1) 용액을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 결정질 고체로서 수득하였다 (4.25 g, 85% 수율). ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 166.3; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.93 (bs, 1H), 3.68 (s, 2 H), 1.41 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 148.9, 142.1, 126.9, 124.7, 71, 45.9, 32.5.



[0773] **Tert-부틸 (S)-3-(피리딘-3-일옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트(X20)**. 실온의 THF(4 mL) 중 DEAD(139.5 mg, 0.80 mmol, 1.5 eq.) 및 PPh₃(210.1 mg, 0.80 mmol, 1.5 eq.) 용액에 (R)-(-)-Boc-3-피롤리디놀(100 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.)을 첨가하였다. 10 분 후, 3-피리디놀(0.063 mL, 0.80 mmol, 1.5 eq.)을 적가하고, 반응을 50°C 로 가열하였다. LCMS를 통해 반응을 모니터링하고, 12 시간 후, 반응을 시린지 필터를 통해 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 미정제 잔류물을 DMSO(4 mL)에 용해시키고 Gilson HPLC(50x250 mm, 30 내지 70% MeCN/ H_2O w/0.1% TFA)로 정제하였다. 목적하는 분획을 농축시켜 tert-부틸 (S)-3-(피리딘-3-일옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다. ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 265.4.

[0775] **(S)-3-(피롤리딘-3-일옥시)피리딘(X21)**. DCM(10 mL) 중 tert-부틸 (S)-3-(피리딘-3-일옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트 용액에 0°C 에서 TFA(2.0 mL)를 적가하였다. 얼음 욕조를 제거하고 실온에서 30 분 후, LCMS로 출발 물질이 남아있지 않음을 확인하였다. 반응을 농축시켜 (S)-3-(피롤리딘-3-일옥시)피리딘을 수득하였다(173.1 mg, 2 단계에 걸쳐 83% 수율). ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 165.2.



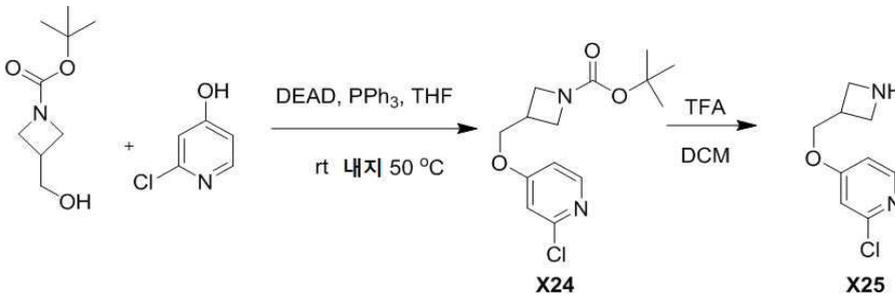
[0776]

[0777]

Tert-부틸 4-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(X22). 실온의 THF(4 mL) 중 DEAD(97.4 mg, 0.56 mmol, 1.5 eq.) 및 PPh₃(146.6 mg, 0.56 mmol, 1.5 eq.) 용액에 1-Boc-4-하이드록시피페리딘(75 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq.)을 첨가하였다. 10 분 후, 2-클로로-4-하이드록시피리딘(72.4 mg, 0.56 mmol, 1.5 eq.)을 첨가하고 반응을 50°C로 가열하였다. LCMS를 통해 반응을 모니터링하고 12 시간 후, 반응을 시린지 필터를 통해 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 미정제 잔류물을 DMSO(3 mL)에 용해시키고 Gilson HPLC(30x100 mm, 40 내지 100% MeCN/H₂O w/0.1% TFA)로 정제하였다. 목적하는 분획을 농축시켜 tert-부틸 4-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다. ES-MS [M+1]⁺: 313.2.

[0778]

2-클로로-4-(피페리딘-4-일옥시)피리딘(X23). DCM(10 mL) 중 tert-부틸 4-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 용액에 TFA(2.0 mL)를 0°C에서 적가하였다. 얼음 욕조를 제거하고 실온에서 30 분 후, LCMS로 출발 물질이 남아있지 않음을 확인하였다. 반응을 농축시켜 2-클로로-4-(피페리딘-4-일옥시)피리딘을 수득하였다(80.5 mg, 49% 수율). ES-MS [M+1]⁺: 213.4.



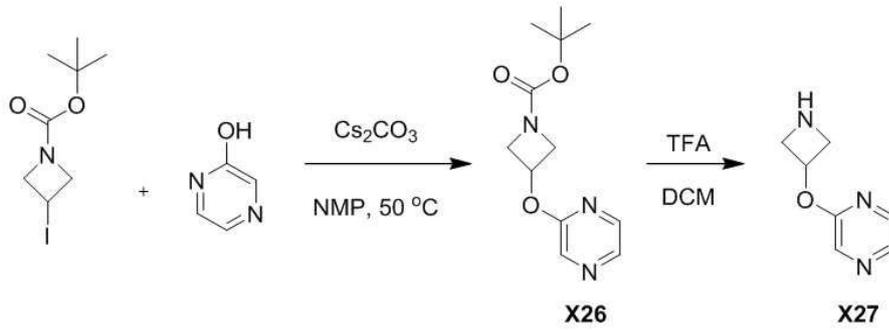
[0779]

[0780]

Tert-부틸 3-(((2-클로로피리딘-4-일)옥시)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트(X24). 실온의 THF(4 mL) 중 DEAD(104.6 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq.) 및 PPh₃(157.6 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq.) 용액에 tert-부틸 3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-카르복실레이트(75 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.)를 첨가하였다. 10 분 후, 2-클로로-4-하이드록시피리딘(77.8 mg, 0.60 mmol, 1.5 eq.)을 첨가하고 반응을 50°C로 가열하였다. LCMS를 통해 반응을 모니터링하고 12 시간 후, 반응을 시린지 필터를 통해 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 미정제 잔류물을 DMSO(3 mL) 중에 용해시키고 Gilson HPLC(30x100 mm, 40 내지 90% MeCN/H₂O w/0.1% TFA)로 정제하였다. 목적하는 분획을 농축시켜 tert-부틸 3-(((2-클로로피리딘-4-일)옥시)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트를 수득하였다. ES-MS [M+1]⁺: 299.2.

[0781]

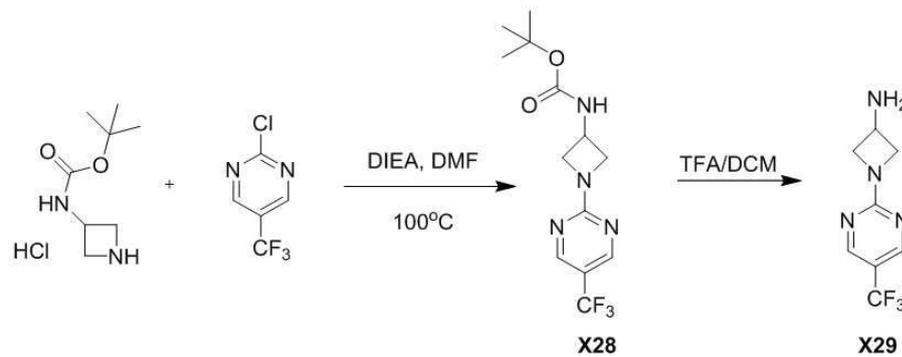
2-클로로-4-(피페리딘-4-일옥시)피리딘(X25). DCM(5 mL) 중 tert-부틸 (S)-3-(피리딘-3-일옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트 용액에 TFA(1.0 mL)를 0°C에서 적가하였다. 얼음 욕조를 제거하고 실온에서 30 분 후, LCMS로 출발 물질이 남아있지 않음을 확인하였다. 반응을 농축시켜 2-클로로-4-(피페리딘-4-일옥시)피리딘을 수득하였다(69 mg, 40% 수율). ES-MS [M+1]⁺: 199.2.



[0782]

[0783] **Tert-부틸 3-(피라진-2-일옥시)아제티딘-1-카르복실레이트(X26)**. NMP (3 mL) 중 1-Boc-3-요오도아제티딘(75 mg, 0.26 mmol, 1.5 eq.) 및 Cs₂CO₃(434.2 mg, 1.32 mmol, 5.0 eq.) 용액에 2-하이드록시피라진(38 mg, 0.40 mmol, 1.5 eq)을 첨가하였다. 반응을 50°C로 가열하고, 12 시간 후, 반응을 시린지 필터를 통해 여과하였다. 용액을 Gilson HPLC(30x100 mm, 15 내지 60% MeCN/H₂O w/0.1% TFA)로 정제하였다. 목적하는 분획을 농축시켜 tert-부틸 3-(피라진-2-일옥시)아제티딘-1-카르복실레이트를 수득하였다. ES-MS [M+1]⁺: 252.2.

[0784] **2-(아제티딘-3-일옥시)피라진(X27)**. DCM(5 mL) 중 tert-부틸 3-(피라진-2-일옥시)아제티딘-1-카르복실레이트 용액에 TFA(1.0 mL)를 0°C에서 적가하였다. 얼음 욕조를 제거하고 실온에서 30 분 후, LCMS로 출발 물질이 남아있지 않음을 확인하였다. 반응을 농축시켜 2-(아제티딘-3-일옥시)피라진을 수득하였다(88 mg, 88% 수율). ES-MS [M+1]⁺: 152.2.

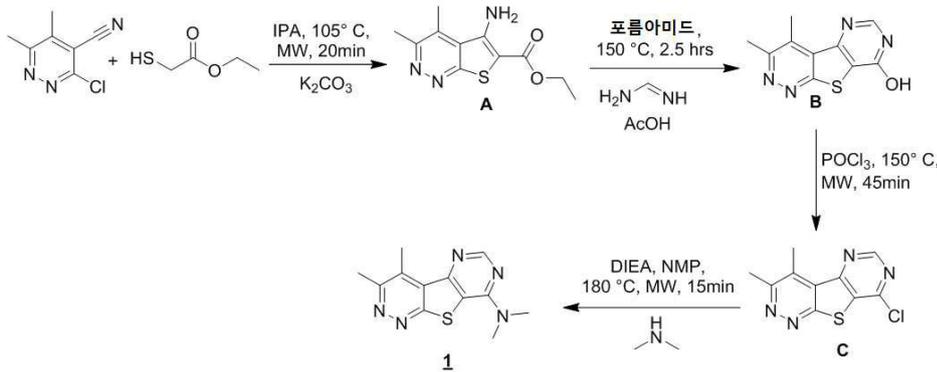


[0785]

[0786] **Tert-부틸 (1-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)카르바메이트(X28)**. 마이크로파 바이알에 3-Boc 아미노아제티딘 HCl(1 eq), 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘(1.1 eq), DIEA(3 eq) 및 DMF(0.5 M)를 첨가하였다. 반응을 하룻밤 동안 100°C로 가열하였다. LCMS로 완전한 전환을 확인한다. 반응에 EtOAc:H₂O(1:1)를 첨가하였다. 유기층을 분리하고 물(2x)로 세척하였다. 수층을 EtOAc(3x)로 재추출하였다. 수집된 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 Biotage 시스템(고체 로딩, 120 G 칼럼, 0 내지 40% EtOAc/헥산, 25 분 런(run))을 사용하여 정제하였다. 목적하는 분획을 농축시켰다. ES-MS [M+1]⁺: 319.2.

[0787] **1-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아제티딘-3-아민(X29)**. BOC 보호된 아민을 DCM(0.2 M) 및 트리플루오로아세트산(10 eq.)에 용해시키고 2 시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응 완료를 나타내었다. 용매를 제거하고 미정제 샘플을 MeOH 습식 카트리지(SCX, 10 G) 상에 MeOH중 로딩하였다. 카트리지를 MeOH(3x)로 플러싱하여 불순물을 용리시킨 후, 2N NH₃/MeOH(2x)로 아민을 용리시켰다. 용매를 제거하여 목적하는 생산물을 유리 염기 아민으로서 수득하였다(65 내지 76% 수율). ES-MS [M+1]⁺: 219.2.

[0788] 실시예 2. *N,N,3,4*-테트라메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민 (화합물 1)



[0789]

[0790] **에틸 5-아미노-3,4-디메틸티에노[2,3-*c*]피리다진-6-카르복실레이트(A)**. 20 mL의 마이크로파 바이알에 3-클로로-5,6-디메틸-피리다진-4-카르보니트릴(1.20 g, 7.16 mmol), 포타슘 카르보네이트(1.98 g, 14.3 mmol), IPA(15 mL), 및 에틸 티오글리콜레이트(0.87 mL, 7.88 mmol)를 첨가하였다. 마이크로파 반응기에서 105°C에서 20 분 후, 반응을 실온으로 냉각시키고, 물(150 mL)에 첨가하였다. 고체를 여과하고 물 3X로 세척하여 **A**를 녹색 분말로 수득하였다(1.42 g, 79% 수율). ES-MS $[M+1]^+$: 252.2; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.18 (s, 2H), 4.41 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.12$ Hz, 3H).

[0791]

3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-올(B). 폼아미드(10 mL, 252 mmol) 중 **A**(1.41 g, 5.61 mmol) 용액을 개방 용기에서 150°C로 가열하였다. 반응에 폼아미딘 아세테이트(1.75 g, 16.8 mmol)를 첨가하였다. 150°C에서, 폼아미딘 아세테이트(1.75 g, 16.8 mmol)를 2.5 시간에 걸쳐 30 분마다 반응에 첨가하였다. 반응을 가열 맨틀에서 제거하고 냉수로 천천히 희석시켰다. 용액을 진공 하에 부분적으로 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 고체를 여과하고 물 3X로 세척하고, 진공 오븐에서 하룻밤 동안 건조시켰다. 여과액을 진공 하에 부분적으로 농축시키고 물로 희석시켰다. 고체를 여과하고 물 3X로 세척하였다. 고체를 합쳐서 **B**를 수득하였다(877 mg, 67.2% 수율). ES-MS $[M+1]^+$: 233.2; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 8.48 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).

[0792]

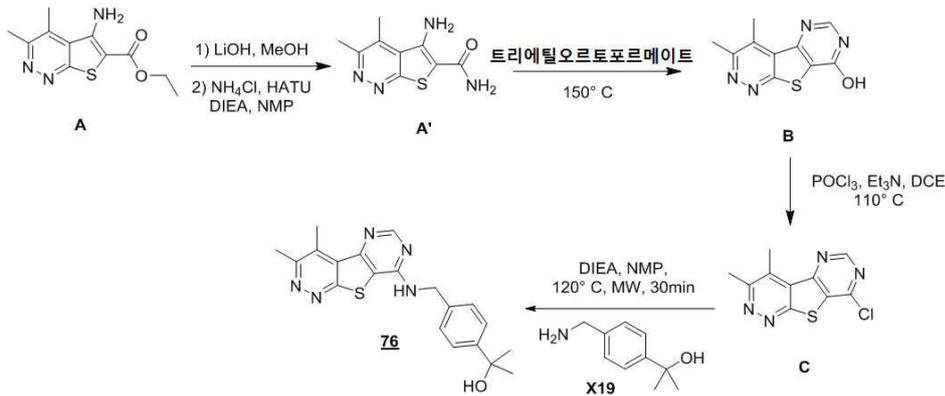
8-클로로-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진(C). 포스포러스 옥시클로라이드(18 mL, 193 mmol) 중 **B**(876 mg, 3.77 mmol)의 불균질 용액을 3 개의 20 mL 마이크로파 바이알로 나누었다. 각 반응 용기를 마이크로파 반응기에서 45 분 동안 150°C로 가열하였다. 반응을 DCM으로 희석시키고, 둥근 바닥 플라스크에 옮기고 진공 하에 농축시켜 점착성 갈색/흑색 잔류물로서 표제 화합물을 수득하였다. 잔류물을 NMP(20 mL)에 현탁시키고, **C**(약 40 mg/mL)의 미정질 용액으로서 장래의 반응에 사용하였다. 소분을 제거하고 MeCN:물의 구배에서 (0.5 mL $\text{NH}_4\text{OH}/1$ L 물) 역상 HPLC로 정제하여 시험관내 테스트 및 스펙트럼 데이터용 순수한 샘플을 수득하였다. ES-MS $[M+1]^+$: 251.3; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.19 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.93 (s, 3H).

[0793]

***N,N,3,4*-테트라메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민(화합물 1)**. NMP(1 mL) 중 **C**(40 mg, 0.16 mmol) 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(7087-68-5)(0.1 mL, 0.57 mmol) 및 디메틸아민(0.10 mL, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 마이크로파 반응기에서 180°C에서 15 분 후, 분획을 MeCN:물의 구배에서(0.5 mL $\text{NH}_4\text{OH}/1$ L 물) 역상 HPLC로 분리하였다. 분획을 농축시켜 **화합물 1**을 수득하였다(3.4 mg, 8.2% 수율). ES-MS $[M+1]^+$: 260.2; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (s, 1H), 3.52 (s, 6H), 3.11 (s, 3H), 2.90 (s, 3H).

[0794]

실시예 3. 2-[4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올 (화합물 76)



[0795]

[0796]

5-아미노-3,4-디메틸티에노[2,3-*c*]피리다진-6-카르복사미드(A'). THF(33.0 mL) 및 MeOH(10.0 mL) 중 에틸 5-아미노-3,4-디메틸-티에노[2,3-*c*]피리다진-6-카르복실레이트(A, 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조됨)(5.0 g, 19.9 mmol, 1.0 eq.)의 현탁액에 LiOH(1 M, 99.5 mL, 5.0 eq.)의 수용액을 첨가하였다. 실온에서 16 시간 후, LCMS로 출발 물질의 손실을 확인하였다. 반응을 0°C로 냉각시키고 황색 고체를 여과시켰다. 고체를 진공 하에 건조시켜 리튬 카르복실레이트(4.6 g)를 황색 분말로서 수득하였다. ES-MS $[M+1]^+$: 224.4; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.37 (s, 2H), 2.65 (s, 6). 여과액을 디옥산 중 4 M HCl로 산성화하여 대응 카르복실산을 수득하였다(950 mg). ES-MS $[M+1]^+$: 224.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.01 (bs, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

[0797]

NMP(73 mL, 2.75 M) 중 리튬 카르복실레이트(4.6 g, 20.0 mmol, 1.0 eq.), HATU(9.16 g, 24.1 mmol, 1.1 eq.) 및 DIEA(10.5 mL, 60.2 mmol, 3.0 eq.) 용액에 암모늄 클로라이드(1.61 g, 30.0 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하였다. 실온에서 16 시간 후, 혼합물을 얼음물(300 mL)에 천천히 첨가하고 황색 침전물을 형성하였다. 침전물을 여과를 통해 수집하고 물(2 x 50 mL)로 세척하였다. 진공 하에 건조시킨 후, 치자색 분말을 수득하였다(3.5 g, 2 단계에 걸쳐 78% 수율). ES-MS $[M+1]^+$: 223.0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (bs, 2H), 6.95 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

[0798]

3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-올(B). 500 mL 둥근 바닥 플라스크에서, 트리에틸 오르토포르메이트(100 mL, 600 mmol) 중 화합물 A'(3.5 g, 15.7 mmol) 현탁액을 가열 환류시켰다. 6 시간 후, LCMS는 불완전한 전환을 나타내며, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 추가적인 트리에틸 오르토포르메이트(100 mL, 600 mmol)를 첨가하고, 반응을 환류 하에 가열하였다. 16 시간 후, LCMS는 완전한 전환을 나타낸다. 반응을 감압 하에서 농축 건조시키고 톨루엔(2 x 100 mL)과 공비시켰다. 물질을 추가의 정제없이 완수시켰다(3.5 g). ES-MS $[M+1]^+$: 233.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

[0799]

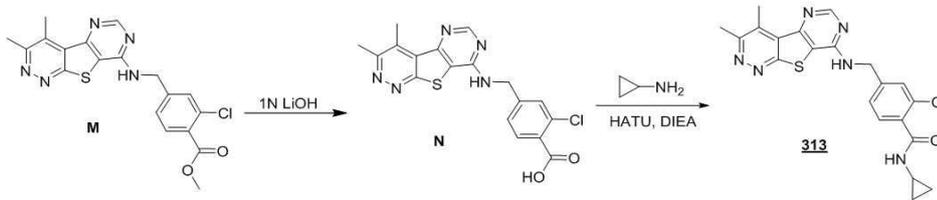
8-클로로-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진(C). 1,2-디클로로에탄(58 mL) 중 화합물 B(3.0 g, 11.6 mmol, 1.0 eq.) 현탁액에 트리에틸아민(2.4 mL, 17.4 mmol, 1.5 eq.)을 첨가한 후 포스포러스 옥시클로라이드(35 mL, 375.5 mmol, 32.3 eq.)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 가열 환류시켰다. 16 시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM(150 mL)에 현탁시키고 트리에틸아민(5 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 여과하여 불용성 인산염을 제거하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 암갈색 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/DCM)를 사용하여 정제하여 슴털같은 분말로서 표제 화합물을 수득하였다(1.63 g, 56% 수율). ES-MS $[M+1]^+$: 251.0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl $_3$) δ 162.4, 157.5, 157.1, 155.8, 154.6, 136.2, 132.9, 127.2, 19.9, 14.5.

[0800]

2-[4-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올(화합물 76). NMP(39.4 mL, 2 M) 중 화합물 C(1.98 g, 7.88 mmol, 1.0 eq.), 2-(4-(아미노메틸)페닐)프로판-2-올(X19)(2.12 g, 10.24 mmol, 1.3 eq.) 및 DIEA(5.49 mL, 31.5 mmol, 4.0 eq) 용액을 120°C에서 30 분 동안 Biotage 마이크로파 반응기에 두었다. 실온에서 냉각시킨 후, 혼합물을 DMSO로 희석하고 시린지 여과하여 임의

의 불용성 염을 제거하였다. 미정제 물질을 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(1.78 g, 60% 수율)을 미색 분말로서 수득하였다. ES-MS $[M+1]^+$: 380.0; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.68 (t, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.74 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.40 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162.3, 157.5, 156.9, 155.6, 153.4, 149.8, 136.9, 135.1, 127.9, 127.4, 125.0, 116.5, 71.0, 43.9, 32.4, 19.9, 14.1

[0801] 실시예 4. 2-클로로-*N*-사이클로프로필-4-[[*(3,4*-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드(화합물 313)



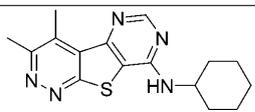
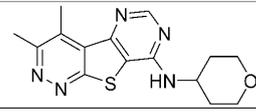
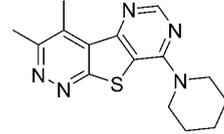
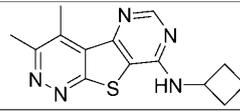
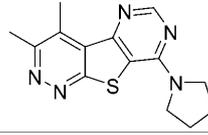
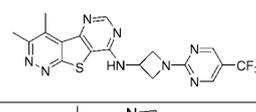
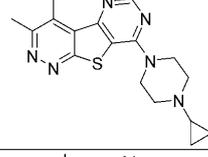
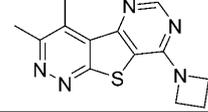
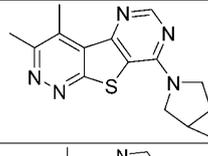
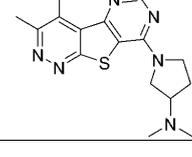
[0802]

[0803] 2-클로로-4-[[*(3,4*-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤조산(N). THF(1.36 mL) 및 메탄올(0.68 mL) 중, 화합물 76(85 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq.)과 유사한 방식으로 제조한, 화합물 M 현탁액에 리튬 하이드록사이드(물 중 1 N, 1.03 mL, 5.0 eq.) 용액을 첨가하였다. 50°C에서 30 분 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 1,4-디옥산 용액 중 4 M HCl을 사용하여 pH 약 3 내지 4로 조정하였다. 밝은 황색 현탁액을 감압 하에 농축 건조시켰다. 미정제 물질을 양적 수율을 가정하며 LiCl 염으로서 다음 단계로 옮겼다. ES-MS $[M+1]^+$: 400.2.

[0804] 2-클로로-*N*-사이클로프로필-4-[[*(3,4*-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드(화합물 313). DMF(1.0 mL) 중 화합물 N(10 mg, 0.025 mmol, 1.0 eq.) 현탁액에 HATU(24 mg, 0.063 mmol, 2.5 eq.) 및 *N,N*-디소프로필에틸아민(60 μL , 0.34 mmol, 13.8 eq.)을 첨가하였다. 실온에서 5 분 후, 사이클로프로필아민(8.7 μL , 0.13 mmol, 5.0 eq.)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. 역상 HPLC(기본 방법, 33 내지 64% ACN/물/0.05% NH_4OH)를 사용하여 정제하여 얻은 황색 고체인 표제 화합물을 수득하였다(5.1 mg, 46% 수율). ES-MS $[M+1]^+$: 438.8; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.68-2.57 (m, 2H).

[0805] 표 1에 나타난 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용하여, 실시예 2 내지 4에 제시된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

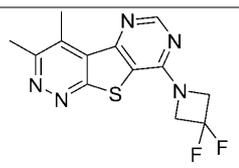
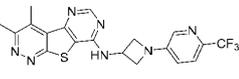
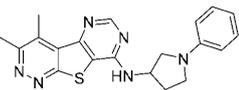
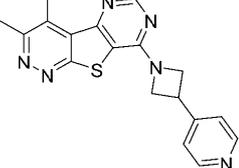
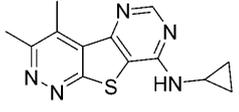
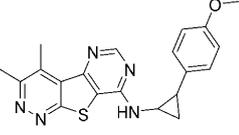
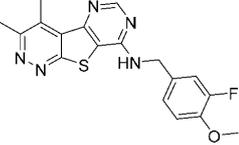
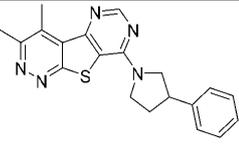
표 1

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
2	<i>N</i> -사이클로헥실-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		314.1
3	3,4-디메틸- <i>N</i> -(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		316.1
4	3,4-디메틸-8-(피페리딘-1-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		300.1
5	<i>N</i> -사이클로부틸-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		286.1
6	3,4-디메틸-8-(피롤리딘-1-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		286.1
7	3,4-디메틸- <i>N</i> -(1-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		433.1
8	8-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		341.1
9	8-(아제티딘-1-일)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		272.1
10	8-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		298.1
11	1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)- <i>N,N</i> -디메틸피롤리딘-3-아민		329.1

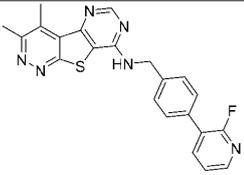
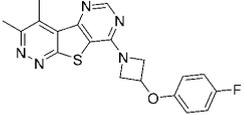
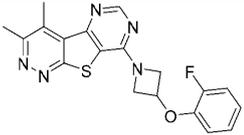
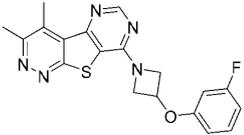
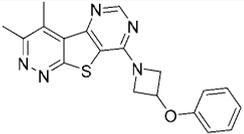
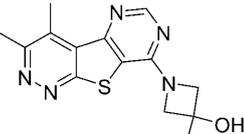
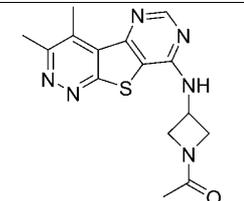
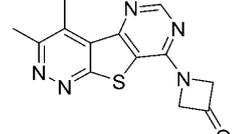
[0806]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
12	<i>N</i> -(2-메톡시에틸)- <i>N</i> ,3,4-트리메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		304.1
13	6-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄		314.1
14	8-(3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		316.1
15	8-메틸-4-(피롤리딘-1-일)피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘		271.1
16	4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-8-메틸피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘		307.1
17	8-메틸- <i>N</i> -(1-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민		418.1
18	4-(아제티딘-1-일)-8-메틸피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘		257.1
19	6-(8-메틸피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄		299.1
20	<i>N</i> -(1-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)피라지노[2',3':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민		405.1

[0807]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
21	8-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		308
22	3,4-디메틸-N-(1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아제티딘-3-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		432
23	3,4-디메틸-N-(1-페닐피롤리딘-3-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		377
24	3,4-디메틸-8-(3-(피리딘-4-일)아제티딘-1-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		349
25	N-사이클로프로필-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		272
26	N-(2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		378
27	N-(3-플루오로-4-메톡시벤질)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		370
28	3,4-디메틸-8-(3-페닐피롤리딘-1-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		362

[0808]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
29	N-(4-(2-플루오로피리딘-3-일)벤질)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		417
30	8-(3-(4-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		382
31	8-(3-(2-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		382
32	8-(3-(3-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		382
33	3,4-디메틸-8-(3-페녹시아제티딘-1-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		364
34	1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)-3-메틸아제티딘-3-올		302.4
35	1-(3-((3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노)아제티딘-1-일)에탄-1-온		329.4
36	1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아제티딘-3-온		286.3

[0809]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
77	<i>N</i> -(2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		378.3
78	<i>N</i> -(3-플루오로-4-메톡시벤질)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		370.3
79	<i>N</i> -(4-(2-플루오로피리딘-3-일)벤질)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		417.2
80	1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)-3-메틸-아제티딘-3-올		302.2
81	<i>N</i> -[1-(2,3-디플루오로페닐)피롤리딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		413.2
82	<i>N</i> -[1-(3-클로로-5-사이클로프로필-2-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		438.2
83	<i>N</i> -[1-(6-사이클로프로필-2-메틸-3-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		418.2

[0810]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
84	<i>N</i> -[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		383.2
85	<i>N</i> -[1-(2,5-디클로로-4-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		432
86	<i>N</i> -[1-(5-사이클로프로필피라진-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		405.2
87	tert-부틸 3-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]아제티딘-1-카르복실레이트		387.2
88	<i>N</i> -(아제티딘-3-일)-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민 디하이드로클로라이드		287.4
89	<i>N</i> -[1-(5-이소프로폭시피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		432.2
90	<i>N</i> -[[6-(디플루오로메톡시)-3-피리딜]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		389.3
91	<i>N</i> -[[4-(사이클로프로필메톡시)-3-플루오로-페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		410.4

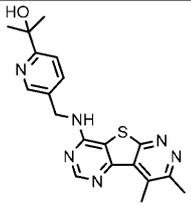
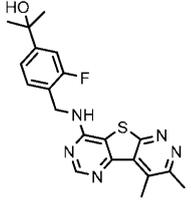
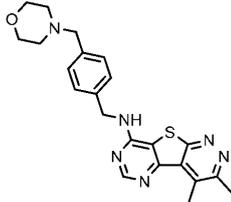
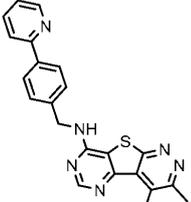
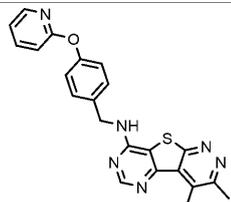
[0811]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
92	3,4-디메틸-N-[[4-(펜타플루오로-λ6-설파닐)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		448.2
93	3,4-디메틸-N-[(4-메틸설포닐)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		400.2
94	N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		382.2
95	1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아제티딘-3-아민		287.2
96	N-[1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아제티딘-3-일]아세트아미드		329.3
97	N-[1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아제티딘-3-일]피리딘-4-카르복사미드 하이드로클로라이드		392.2
98	1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)-3-메틸-아제티딘-3-아민 디하이드로클로라이드		301.4

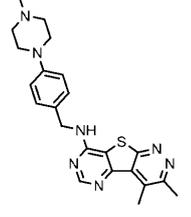
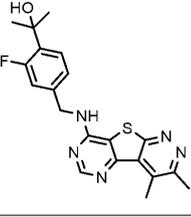
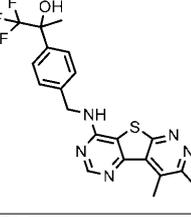
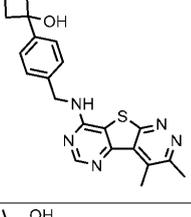
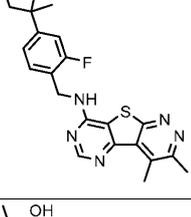
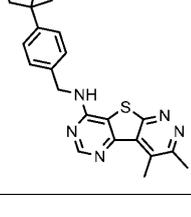
[0812]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
99	(3 <i>R</i>)-1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)피롤리딘-3-아민 디하이드로클로라이드		301.4
100	2-[4-[1-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]에틸]페닐]프로판-2-올		394.2
101	1-[4-[1-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]에틸]페닐]사이클로부탄올		406.2
102	1-[3-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올		392.4
103	3-사이클로프로필-1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아제티딘-3-올		328.2
104	1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아제티딘-3-카르복사미드		315.2
105	8-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		313.2

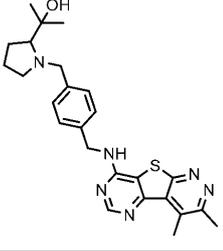
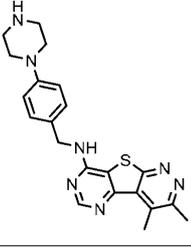
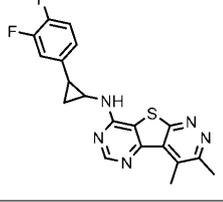
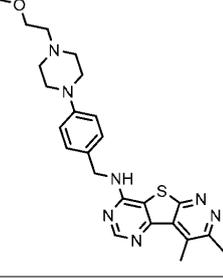
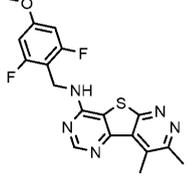
[0813]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
106	2-[5-[[[3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2- 피리딜]프로판-2-올		381.2
107	2-[4-[[[3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3- 플루오로-페닐]프로판-2-올		398.3
108	3,4-디메틸-N-[[4- (모르폴리노메틸)페닐]메틸]피리미도[4',5': 4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민 하이드로클로라이드		421.4
109	3,4-디메틸-N-[[4-(2- 피리딜)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에 노[2,3-c]피리다진-8-아민 하이드로클로라이드		399.4
110	3,4-디메틸-N-[[4-(2- 피리딜옥시)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5] 티에노[2,3-c]피리다진-8-아민 하이드로클로라이드		415.4

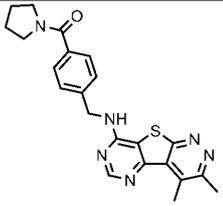
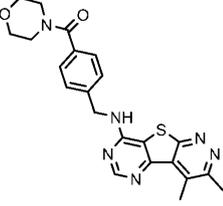
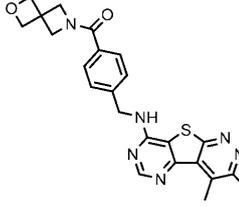
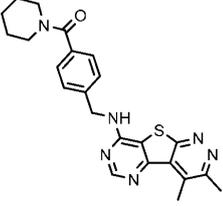
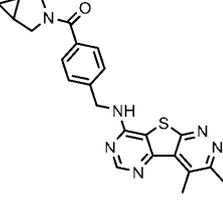
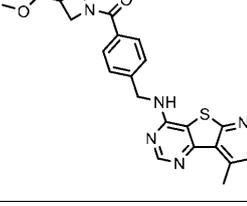
[0814]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
111	3,4-디메틸-N-[[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민 하이드로클로라이드		420.2
112	2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-페닐]프로판-2-올		398.2
113	2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-1,1,1-트리플루오로-프로판-2-올		434.2
114	1-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올		392.4
115	2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]부탄-2-올		412.3
116	2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]부탄-2-올		394.4

[0815]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
117	2-[1-[[4-[[3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8- 일]아미노)메틸]페닐]메틸]피롤리딘-2- 일]프로판-2-올		463.4
118	3,4-디메틸-N-[[4-피페라진-1- 일]페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민		406.3
119	N-[2-(3,4- 디플루오로페닐)사이클로프로필]-3,4- 디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민		384.3
120	N-[[4-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1- 일]페닐]메틸]-3,4-디메틸- 피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민		464.4
121	N-[(2,6-디플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]- 3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민		388.2

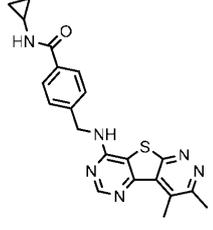
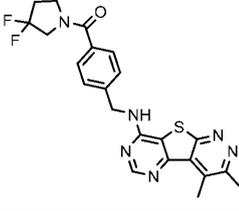
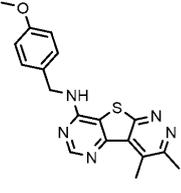
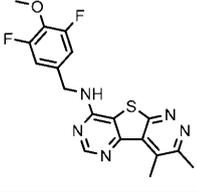
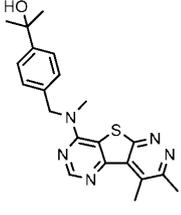
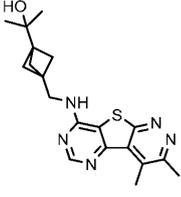
[0816]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
122	[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- σ]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-피롤리딘-1-일-메타논		419.2
123	[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- σ]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-모르폴리노-메타논		435.2
124	[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- σ]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메타논		447.2
125	[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- σ]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-(1-피페리딜)메타논		433.3
126	3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일-[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- σ]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]메타논		431.3
127	[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- σ]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-[3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일]메타논		449.3

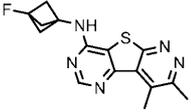
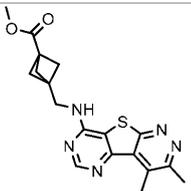
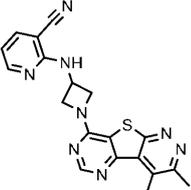
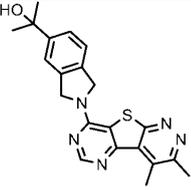
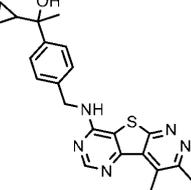
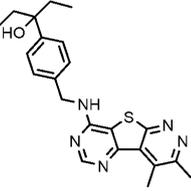
[0817]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
128	[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- δ]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]메탄올		437.3
129	[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- δ]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]메탄올		437.2
130	(4,4-디플루오로-1-피페리딜)-[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- δ]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]메탄올		469.2
131	아제티딘-1-일-[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- δ]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]메탄올		405.4
132	<i>N</i> -사이클로프로필-4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- δ]피리다진-8-일)아미노]메틸]- <i>N</i> -메틸-벤즈아미드		419.2

[0818]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
133	<i>N</i> -사이클로프로필-4-[[[(3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드		405.2
134	(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-[4-[[[(3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]메탄올		455.2
135	<i>N</i> -[(4-메톡시페닐)메틸]-3,4-디메틸- 피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진- 8-아민		352.3
136	<i>N</i> -[(3,5-디플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]- 3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민		388.2
137	2-[4-[[[(3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)-메틸- 아미노]메틸]페닐]프로판-2-올		394.2
138	2-[1-[[[(3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3- 바이사이클로[1.1.1]펜타닐]프로판-2-올		370.2

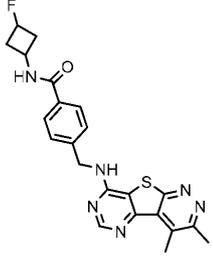
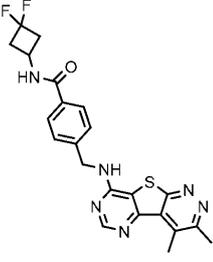
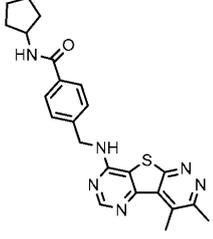
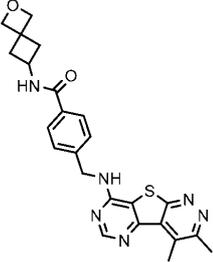
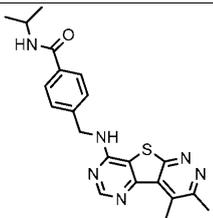
[0819]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
139	N-(3-플루오로-1-바이사이클로[1.1.1]펜타닐)-3,4-디메틸-피리미도[4,5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		316.3
140	메틸 1-[[[(3,4-디메틸피리미도[4,5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]바이사이클로[1.1.1]펜탄-3-카르복실레이트		370.2
141	2-[[1-(3,4-디메틸피리미도[4,5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아제티딘-3-일]아미노]니코티노니트릴 2,2,2-트리플루오로아세트레이트		389.3
142	2-[2-(3,4-디메틸피리미도[4,5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)이소인돌린-5-일]프로판-2-올; 2,2,2-트리플루오로아세트산		392.2
143	1-사이클로프로필-1-[4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4,5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]에탄올		406.2
144	3-[4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4,5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]펜탄-3-올		408.2

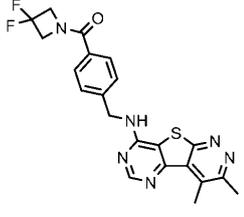
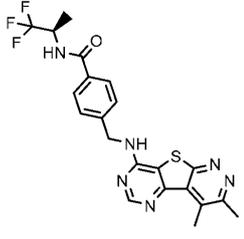
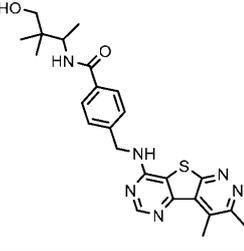
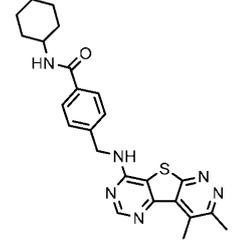
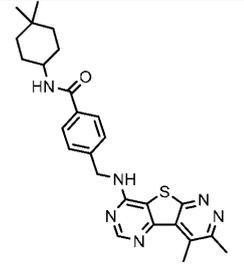
[0820]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
145	4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진-8-일)아미노]메틸]- <i>N</i> -메틸-벤즈아미드		379.2
146	3,4-디메틸- <i>N</i> -[[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진-8-아민 하이드로클로라이드		391.2
147	<i>N</i> -[[[4,6-디메틸-3-피리딜]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진-8-아민 하이드로클로라이드		351.2
148	<i>N</i> -[[[5,6-디메틸-3-피리딜]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진-8-아민 하이드로클로라이드		351.2
149	4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진-8-일)아미노]메틸]- <i>N</i> -(1-메틸사이클로프로필)벤즈아미드		419.2
150	<i>N</i> -사이클로부틸-4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드		419.2

[0821]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
151	4-[[[3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- d]피리다진-8-일)아미노]메틸]-N-(3- 플루오로사이클로부틸)벤즈아미드		437.2
152	N-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-4-[[[3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- d]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드		455.2
153	N-사이클로펜틸-4-[[[3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- d]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드		433.2
154	4-[[[3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- d]피리다진-8-일)아미노]메틸]-N-(2- 옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)벤즈아미드		461.2
155	4-[[[3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- d]피리다진-8-일)아미노]메틸]-N- 이소프로필-벤즈아미드		407.2

[0822]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
156	(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-[4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- δ]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]메탄올		441.2
157	4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- δ]피리다진-8-일)아미노]메틸]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드		461.2
158	4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- δ]피리다진-8-일)아미노]메틸]- <i>N</i> -(3-하이드록시-1,2,2-트리메틸-프로필)벤즈아미드		465.2
159	<i>N</i> -사이클로헥실-4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- δ]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드		447.2
160	<i>N</i> -(4,4-디메틸사이클로헥실)-4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- δ]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드		475.2

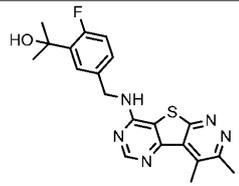
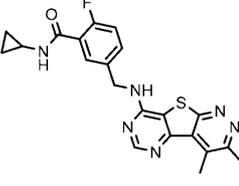
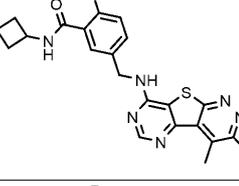
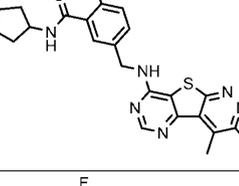
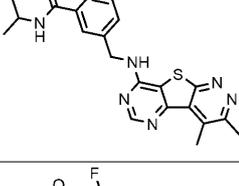
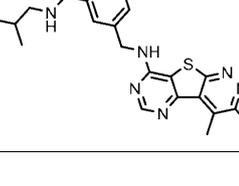
[0823]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
161	<i>N</i> -[1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아제티딘-3-일]-2,3-디플루오로-피리딘-4-아민; 2,2,2-트리플루오로아세트산		400.2
162	<i>N</i> -[2-(3,5-디클로로-2-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		472
163	<i>N</i> -[2-(3-클로로-5-플루오로-2-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		456.2
164	<i>N</i> -[2-(5-클로로-3-플루오로-2-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		456.2
165	3,4-디메틸- <i>N</i> -[2-(5-메틸피리미딘-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		419.2
166	3,4-디메틸- <i>N</i> -[2-[(2-메틸피리미딘-5-일)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		433.2
167	3,4-디메틸- <i>N</i> -[2-[(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		473.3

[0824]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
168	1-[6-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-3,3,3-트리플루오로-프로판-1-온		437.2
169	[6-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-테트라하이드로피란-4-일-메타논		439.2
170	1-[6-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]헥산-1-온; 2,2,2-트리플루오로아세트산		425.2
171	2-[1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)피롤리딘-3-일]프로판-2-올		344.2
172	[6-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[4-(트리플루오로메틸)페닐]메타논		499.3
173	1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)- <i>N</i> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피롤리딘-3-카르복사미드		473.3
174	1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)- <i>N</i> -(2-피리딜)피롤리딘-3-카르복사미드		406.2

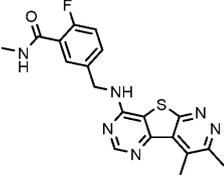
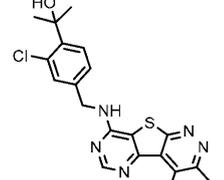
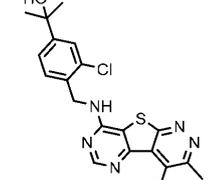
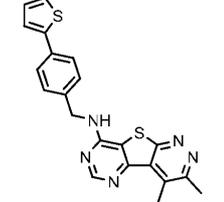
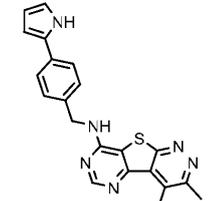
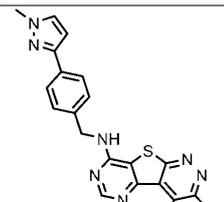
[0825]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
175	2-[5-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- σ]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-페닐]프로판-2-올		398
176	<i>N</i> -사이클로프로필-5-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- σ]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-벤즈아미드		422.9
177	<i>N</i> -사이클로부틸-5-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- σ]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-벤즈아미드		436.9
178	<i>N</i> -사이클로펜틸-5-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- σ]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-벤즈아미드		450.8
179	5-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- σ]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로- <i>N</i> -이소프로필-벤즈아미드		424.9
180	5-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- σ]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로- <i>N</i> -이소부틸-벤즈아미드		439

[0826]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
181	<i>N</i> -(2,2-디메틸사이클로프로필)-5-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-벤즈아미드		451
182	5-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드		478.8
183	5-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로- <i>N</i> -(3-플루오로사이클로부틸)벤즈아미드		454.9
184	<i>N</i> -(3,3-디플루오로사이클로부틸)-5-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-벤즈아미드		472.8
185	5-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로- <i>N</i> -(3-하이드록시-1,2,2-트리메틸-프로필)벤즈아미드		482.8
186	5-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로- <i>N</i> -(2-메톡시에틸)벤즈아미드		440.9

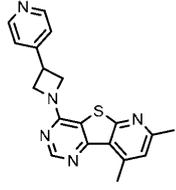
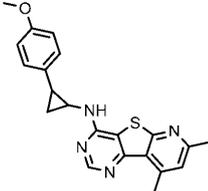
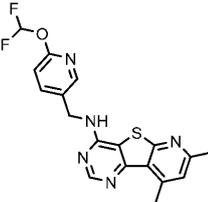
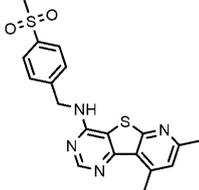
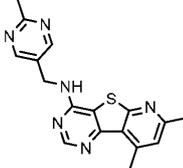
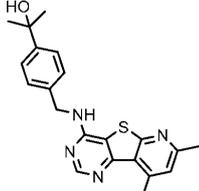
[0827]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
187	5-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-N-메틸-벤즈아미드		396.9
188	2-[2-클로로-4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올		413.9
189	2-[3-클로로-4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올		414
190	3,4-디메틸-N-[[4-(2-티에닐)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진-8-아민		403.8
191	3,4-디메틸-N-[[4-(1H-피롤-2-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진-8-아민		386.9
192	3,4-디메틸-N-[[4-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진-8-아민		402

[0828]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
193	3,4-디메틸-N-[[4-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-d]피리다진-8-아민		402.4
194	4-[3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘		315.2
195	6-(7,9-디메틸피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄		313.2
196	4-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘		297.2
197	4-(아제티딘-1-일)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘		271.2
198	4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘		307.2
199	7,9-디메틸-4-피롤리딘-1-일-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘		285.2
200	N-사이클로부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민		285.2

[0829]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
201	7,9-디메틸-4-[3-(4-피리딜)아제티딘-1-일]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘		348.3
202	<i>N</i> -[2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민		377.4
203	<i>N</i> -[[6-(디플루오로메톡시)-3-피리딜]메틸]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민		388.2
204	7,9-디메틸- <i>N</i> -[(4-메틸설포닐페닐)메틸]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민		399.2
205	7,9-디메틸- <i>N</i> -[(2-메틸피리미딘-5-일)메틸]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민		337.4
206	2-[4-[[7,9-디메틸피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올		379.4

[0830]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
207	7,9-디메틸-N-[1-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아제티딘-3-일]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>c</i>]피리미딘-4-아민		432.2
208	1-[4-[3-[(7,9-디메틸피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>c</i>]피리미딘-4-일)아미노]아제티딘-1-일]-2-피리딜]사이클로부탄올		433.2
209	3-클로로-4-메틸-8-피롤리딘-1-일-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		306.2
210	3-클로로-N-사이클로부틸-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		306.2
211	3-클로로-N-[[6-(디플루오로메톡시)-3-피리딜]메틸]-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		408
212	3-클로로-N-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		390
213	2-[4-[(3-클로로-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올		400.2

[0831]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
214	3-클로로-4-메틸-N-[1-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아제티딘-3-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-d]피리다진-8-아민		452.8
215	8-클로로-9-메틸-4-피롤리딘-1-일-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘		305.2
216	8-클로로-4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘		341.3
217	1-(8-클로로-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아제티딘-3-카르보니트릴		316.3
218	8-클로로-4-[3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일]-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘		335.4
219	4-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-8-클로로-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘		317.2
220	8-클로로-4-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘		323.2
221	4-(아제티딘-1-일)-8-클로로-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘		291.2

[0832]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
222	6-(8-클로로-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄		333.3
223	8-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘		327.2
224	8-클로로-9-메틸-4-[3-(4-피리딜)아제티딘-1-일]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘		368.3
225	8-클로로-N-[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민		402.2
226	8-클로로-9-메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민		305.4
227	8-클로로-N-(2,2-디메틸사이클로프로필)-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민		319.3
228	8-클로로-N-사이클로부틸-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민		305.2
229	4-[[[8-클로로-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일]아미노]메틸]-N,N-디메틸-벤즈아미드		412.2

[0833]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
230	8-클로로-N-[(3,5-디메톡시페닐)메틸]-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민		401.2
231	8-클로로-N-[1-(2,5-디클로로-4-피리딜)아제티딘-3-일]-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민		451
232	8-클로로-9-메틸-N-[[4-(모르폴리노메틸)페닐]메틸]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민		440.3
233	8-클로로-N-[(2,2-디메틸-3H-벤조푸란-5-일)메틸]-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민		411.3
234	8-클로로-N-(1,3-디하이드로이소벤조푸란-5-일메틸)-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민		383.2
235	8-클로로-N-(6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일메틸)-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민		382.2

[0834]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
236	8-클로로-N-[2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필]-9-메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드		397.2
237	8-클로로-9-메틸-N-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드		419.2
238	8-클로로-9-메틸-N-[(2-메틸피리미딘-5-일)메틸]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드		357.3
239	1-[4-[3-[(8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노]아제티딘-1-일]-2-피리딜]사이클로부탄올		467.2
240	2-[4-[(8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올		413.2
241	8-클로로-7,9-디메틸-N-[1-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아제티딘-3-일]피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		450.3
242	8-클로로-7,9-디메틸-4-피롤리딘-1-일-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘 하이드로클로라이드		303.4

[0835]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
243	8-클로로-N-사이클로부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		303.2
244	8-클로로-N-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		339.3
245	8-클로로-N-사이클로프로필-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		289.2
246	8-클로로-N-사이클로펜틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		317.4
247	8-클로로-N-[2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		401.3
248	8-클로로-7,9-디메틸-N-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		417.2
249	8-클로로-N-(사이클로부틸메틸)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		317.4
250	8-클로로-N-(3-메톡시프로필)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		321.4

[0836]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
251	2-[4-[(8-클로로-7,9-디메틸- 피리도[3',2':4,5]푸로[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4- 일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올		397.4
252	8-클로로-7,9-디메틸-N-[(2-메틸피리미딘- 5-일)메틸]피리도[3',2':4,5]푸로[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		355.2
253	8-클로로-N-[(3-플루오로-4-메톡시- 페닐)메틸]-7,9-디메틸- 피리도[3',2':4,5]푸로[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4- 아민 하이드로클로라이드		387.4
254	8-클로로-7,9-디메틸-4-피롤리딘-1-일- 피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘 하이드로클로라이드		319.3
255	8-클로로-4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1- 일)-7,9-디메틸- 피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘 하이드로클로라이드		355.3
256	1-(8-클로로-7,9-디메틸- 피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4- 일)아제티딘-3-카르보니트릴 하이드로클로라이드		330.4
257	4-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)- 8-클로로-7,9-디메틸- 피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘 하이드로클로라이드		331.3

[0837]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
258	8-클로로-4-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘 하이드로클로라이드		337.3
259	4-(아제티딘-1-일)-8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘 하이드로클로라이드		305.2
260	6-(8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 하이드로클로라이드		383.3
261	8-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘 하이드로클로라이드		341.3
262	8-클로로-7,9-디메틸-4-[3-(4-피리딜)아제티딘-1-일]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘 디하이드로클로라이드		382.4
263	8-클로로-N-[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		416
264	8-클로로-7,9-디메틸-N-(1-메틸사이클로프로필)피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		319.2
265	8-클로로-N-(2,2-디메틸사이클로프로필)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		333.2

[0838]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
266	8-클로로-N-사이클로부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드		319.2
267	8-클로로-N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드		415
268	8-클로로-N-[(4-이미다졸-1-일페닐)메틸]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드		422.2
269	8-클로로-7,9-디메틸-N-[[4-(모르폴리노메틸)페닐]메틸]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드		454.2
270	8-클로로-N-[(2,2-디메틸-3H-벤조푸란-5-일)메틸]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드		425.3
271	8-클로로-7,9-디메틸-N-[(2-메틸피리미딘-5-일)메틸]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드		371.3
272	8-클로로-7,9-디메틸-N-[1-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아제티딘-3-일]피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드		466.2

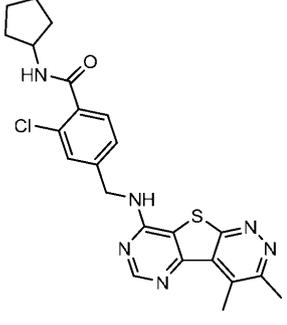
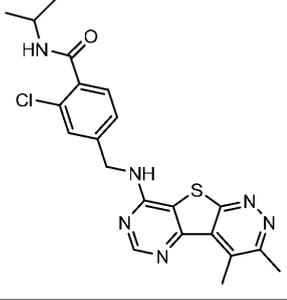
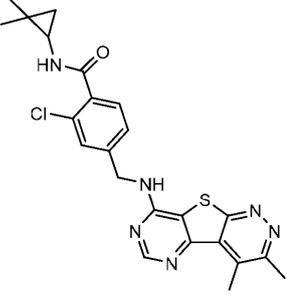
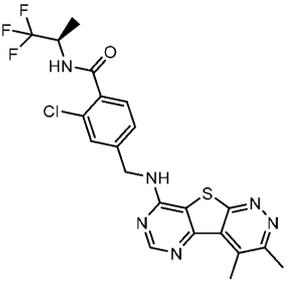
[0839]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
273	8-클로로-7,9-디메틸-N-(테트라하이드로푸란-3-일메틸)피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드		349.3
274	8-클로로-N-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드		355.3
275	8-클로로-N-사이클로프로필-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드		305.2
276	1-[4-[[[8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올		425.4
277	1-[3-[[[8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올		425.2
278	2-[4-[[[8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노]메틸]-2-플루오로-페닐]프로판-2-올		431.2
279	2-[4-[[[8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]티에노[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]프로판-2-올		431.3

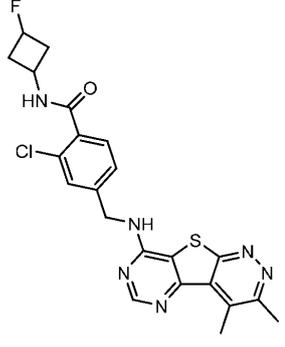
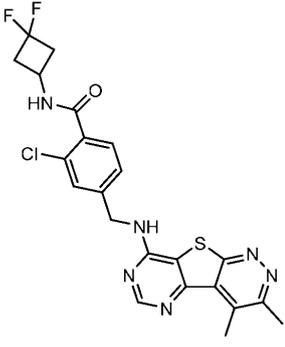
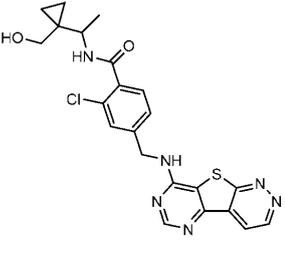
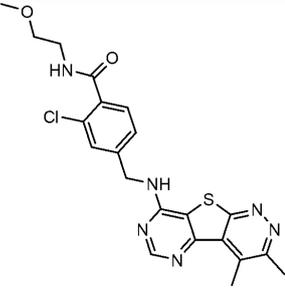
[0840]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
280	2-[4-[[3-메톡시-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올		395.9
281	3-메톡시-4-메틸-8-피롤리딘-1-일-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		302.4
282	3-메톡시-4-메틸-N-[1-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아제티딘-3-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		449.3
314	N-[1-(3,5-디클로로-2-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		432.2
315	N-[1-(5-클로로-3-플루오로-2-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		416.3
316	2-클로로-N-사이클로부틸-4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일]아미노]메틸]벤즈아미드		452.8

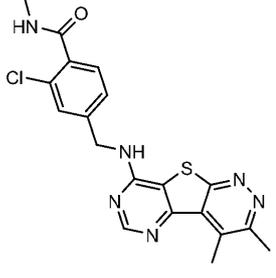
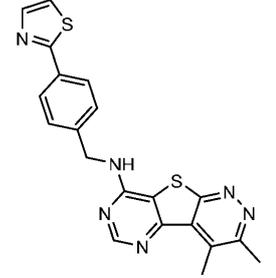
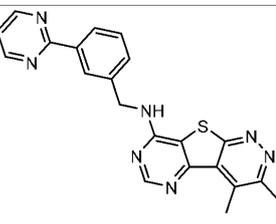
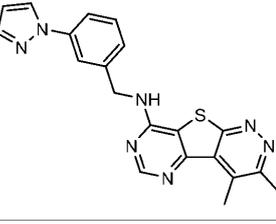
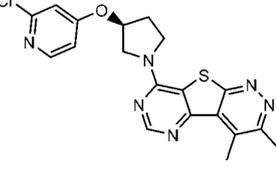
[0841]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
317	2-클로로-N-사이클로펜틸-4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- σ]피리다진-8-일]아미노]메틸]벤즈아미드		466.8
318	2-클로로-4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- σ]피리다진-8-일]아미노]메틸]-N-이소프로필-벤즈아미드		441.4
319	2-클로로-N-(2,2-디메틸사이클로프로필)-4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- σ]피리다진-8-일]아미노]메틸]벤즈아미드		466.8
320	2-클로로-4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- σ]피리다진-8-일]아미노]메틸]-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸]벤즈아미드		494.8

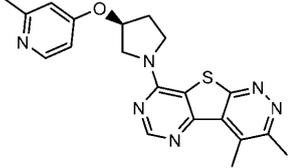
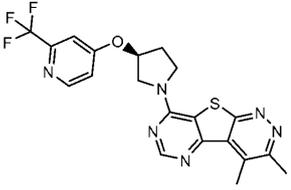
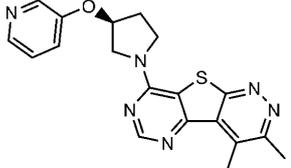
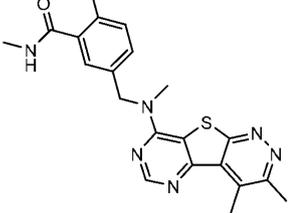
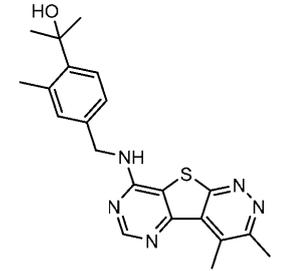
[0842]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
321	2-클로로-4-[[[3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-N-(3- 플루오로사이클로부틸)벤즈아미드		470.8
322	2-클로로-N-(3,3- 디플루오로사이클로부틸)-4-[[[3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]벤즈아미드		488.8
323	2-클로로-4-[[[3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-N-[1-(1- (하이드록시메틸)사이클로프로필)에틸]벤 즈아미드		498.8
324	2-클로로-4-[[[3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-N-(2- 메톡시에틸)벤즈아미드		456.8

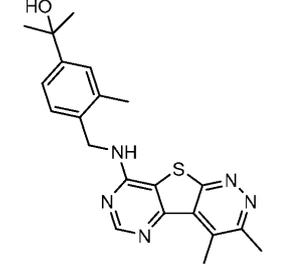
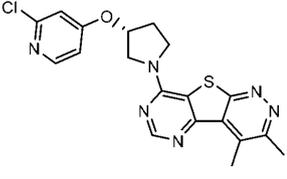
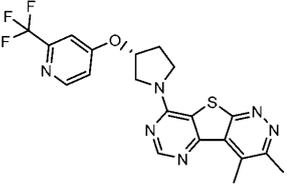
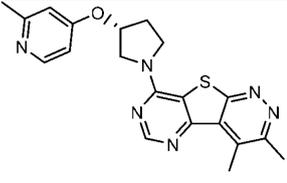
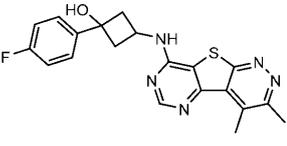
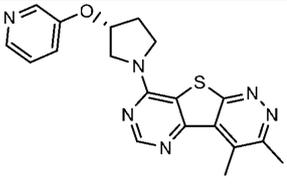
[0843]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
325	2-클로로-4-[(3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-N-메틸- 벤즈아미드		412.9
326	3,4-디메틸-N-[(4-티아졸-2- 일페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민		405
327	3,4-디메틸-N-[(3-피리미딘-2- 일페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민		400
328	3,4-디메틸-N-[(3-피라졸-1- 일페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-아민		388
329	8-[(3S)-3-[(2-클로로-4- 피리딜)옥시]피롤리딘-1-일]-3,4-디메틸- 피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진		412.9

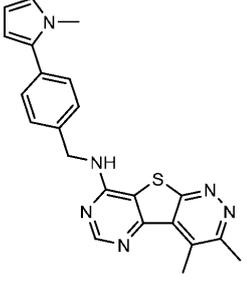
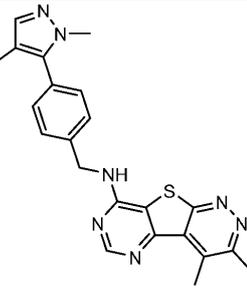
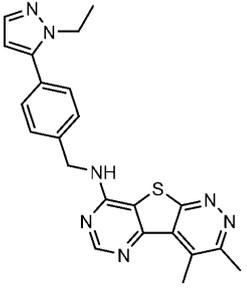
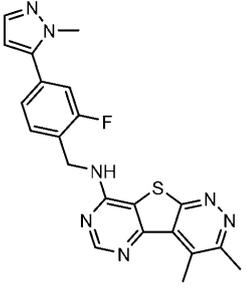
[0844]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
330	3,4-디메틸-8-[(3,5)-3-[(2-메틸-4-피리딜)옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		393
331	3,4-디메틸-8-[(3,5)-3-[[2-(트리플루오로메틸)-4-피리딜]옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		446.8
332	3,4-디메틸-8-[(3,5)-3-(3-피리딜옥시)피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		379
333	5-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)(메틸)아미노]메틸]-2-플루오로- <i>N</i> -메틸-벤즈아미드		411
334	2-[4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-메틸-페닐]프로판-2-올		394.2

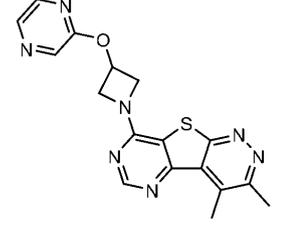
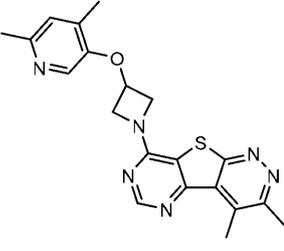
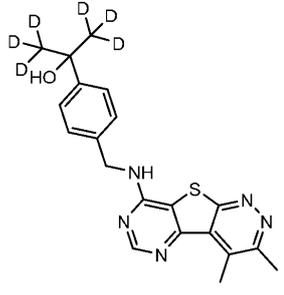
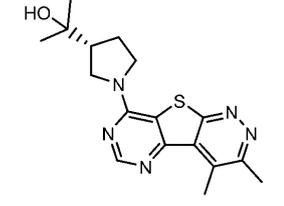
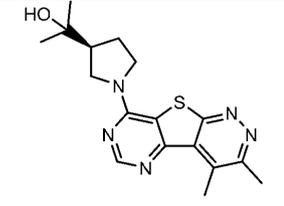
[0845]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
335	2-[4-[[3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-메틸- 페닐]프로판-2-올		394
336	8-[(3 <i>R</i>)-3-[(2-클로로-4- 피리딜)옥시]피롤리딘-1-일]-3,4-디메틸- 피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		413.2
337	3,4-디메틸-8-[(3 <i>R</i>)-3-[[2- (트리플루오로메틸)-4- 피리딜]옥시]피롤리딘-1- 일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		447.2
338	3,4-디메틸-8-[(3 <i>R</i>)-3-[(2-메틸-4- 피리딜)옥시]피롤리딘-1- 일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		393.3
339	3-[(3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]-1-(4- 플루오로페닐)사이클로부탄올		396.4
340	3,4-디메틸-8-[(3 <i>R</i>)-3-(3- 피리딜옥시)피롤리딘-1- 일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진		379.3

[0846]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
341	3,4-디메틸-N-[[4-(1-메틸피롤-2-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민		401
342	N-[[4-(2,4-디메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민		416
343	N-[[4-(2-에틸피라졸-3-일)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민		416
344	N-[[2-플루오로-4-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민		420

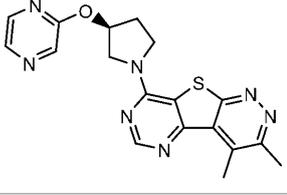
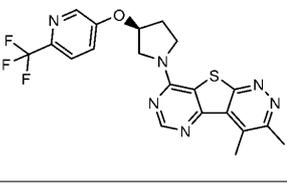
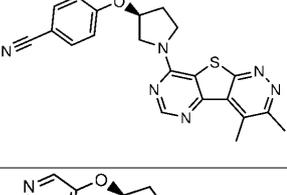
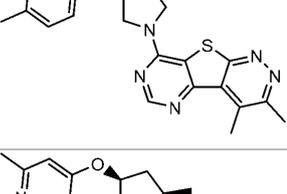
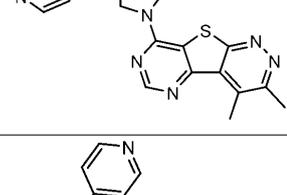
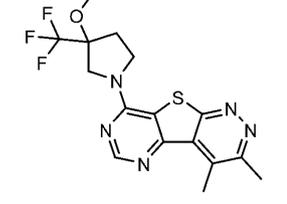
[0847]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
350	3,4-디메틸-8-(3-피라진-2-일옥시아제티딘-1-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진 디하이드로클로라이드		366
351	8-[3-[(4,6-디메틸-3-피리딜)옥시]아제티딘-1-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진 디하이드로클로라이드		393
352	1,1,1,3,3,3-헥사데리오-2-[4-[[[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올		386
353	2-[(3 <i>R</i>)-1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)피롤리딘-3-일]프로판-2-올		344
354	2-[(3 <i>S</i>)-1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)피롤리딘-3-일]프로판-2-올		344

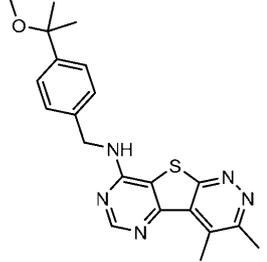
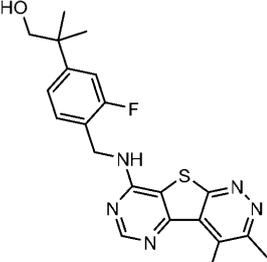
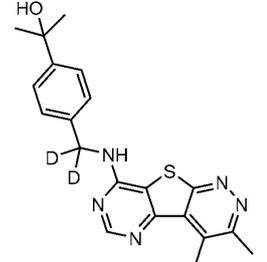
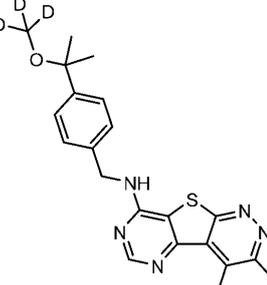
[0849]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
355	5-[1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진-8-일)아제티딘-3-일]옥시피리딘-2-카르보니트릴 디하이드로클로라이드		390.3
356	3,4-디메틸-8-[3-(3-피리딜옥시)아제티딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진 디하이드로클로라이드		365.4
357	3,4-디메틸-8-[3-(1-메틸피라졸-4-일)옥시아제티딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진 디하이드로클로라이드		368.4
358	3,4-디메틸-8-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-메틸-4-[(2-메틸-4-피리딜)옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진 디하이드로클로라이드		407.4
359	3,4-디메틸-8-[(3 <i>S</i>)-3-(2-피리딜옥시)피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진 디하이드로클로라이드		379.3
360	3,4-디메틸-8-[(3 <i>S</i>)-3-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- ϵ]피리다진 디하이드로클로라이드		447.3

[0850]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
361	3,4-디메틸-8-[(3S)-3-피라진-2-일옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진 디하이드로클로라이드		380.3
362	3,4-디메틸-8-[(3S)-3-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진 디하이드로클로라이드		447.3
363	4-[(3S)-1-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)피롤리딘-3-일]옥시벤조니트릴 디하이드로클로라이드		403.4
364	3,4-디메틸-8-[(3S)-3-[[6-메틸-3-피리딜]옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진 디하이드로클로라이드		393.4
365	3,4-디메틸-8-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-메틸-4-[(2-메틸-4-피리딜)옥시]피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진 디하이드로클로라이드		407.2
366	3,4-디메틸-8-[3-(4-피리딜옥시)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진 디하이드로클로라이드		447.2

[0851]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
367	N-[[4-(1-메톡시-1-메틸-에틸)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		394.4
368	2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]-2-메틸-프로판-1-올		412.4
369	2-[4-[디듀테리오-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올		382.4
370	3,4-디메틸-N-[[4-[1-메틸-1-(트리듀테리오메톡시)에틸]페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		397.5

[0852]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
371	<i>N</i> -[[4-(1-아미노-1-메틸-에틸)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		379.4
372	<i>N</i> -[(1,1-디메틸-3H-이소벤조푸란-5-일)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		392.4
373	2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-1,2-디올		396.4
374	3,4-디메틸- <i>N</i> -[[4-(옥세탄-3-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		378

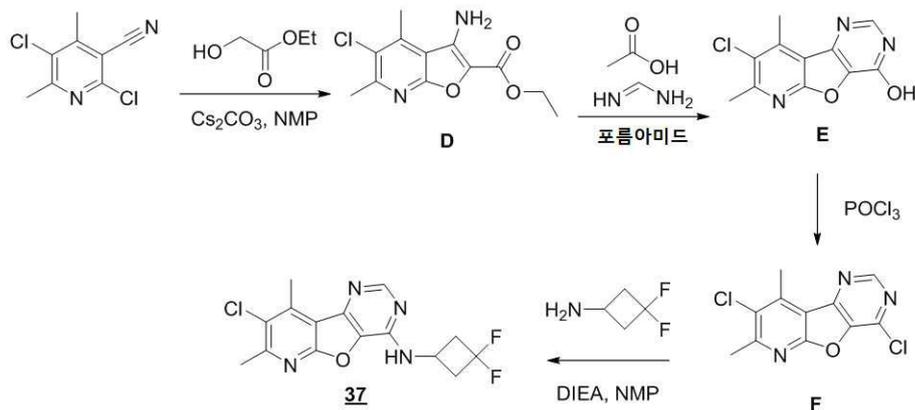
[0853]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
375	2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-2-메틸-프로판-1-올		394

[0854]

[0855]

실시예 5. 8-클로로-*N*-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 (화합물 37)



[0856]

[0857]

에틸 3-아미노-5-클로로-4,6-디메틸피루도[2,3-*b*]피리딘-2-카르복실레이트(D). 2,5-클로로-4,6-디메틸니코티노니 트릴(1.0 g, 6.0 mmol, 1.0 eq.), 에틸 글리콜레이트(0.6 mL, 6.6 mmol, 1.1 eq.) 및 Cs₂CO₃(5.9 g, 18 mmol, 3.0 eq.)를 NMP(9.23 mL)가 있는 100 mL RBF에 첨가하고 75°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 이를 DCM 및 EtOAc로 행구었다. 여과액을 농축시키고 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(250 mg, 0.930 mmol, 15.5% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.09 (s, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ES-MS [M+1]⁺: 269.2.

[0858]

8-클로로-7,9-디메틸피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-*d*]피리미딘-4-올(E). 포름아미드(1.65 mL, 41.4 mmol, 44.5 eq.) 중 화합물 D(250 mg, 0.930 mmol, 1.0 eq.) 용액을 캠퍼링된 바이알에서 150°C로 가열하였다. 150°C에서, 포름아미딘 아세테이트(290 mg, 2.79 mmol, 3.0 eq.)를 매 30 분마다 1.5 시간 동안 총 9 당량으로 반응에 첨가하였다. 반응을 열로부터 제거하고 실온으로 냉각시켰다. 용액을 H₂O에 첨가하고 CHCl₃/이소프로판올(3:1)로 추출하였다. 유기층을 합치고 감압 하에 농축시켜 갈색 고체로서 표제 화합물을 생산하였다(230 mg, 0.921 mmol, 99% 수율). 정제없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. ES-MS [M+1]⁺: 250.2.

[0859]

4,8-디클로로-7,9-디메틸피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-*d*]피리미딘(F). 화합물 E(232 mg, 0.930 mmol) 및 POCl₃(2.64 mL, 28.2 mmol)를 응축기가 설치된 250 mL RBF에 채웠다. LC-MS 상 완료될 때까지(4 시간) 반응을 120°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각시키고 큰 비커로 옮겼다. 포화 NaHCO₃를 첨가하고(100 mL), 고체 K₂CO₃를 천천히 증가하며 첨가하여, 격렬히 교반하는 동안 가스 생산이 제어되도록 하였다. 혼합물이 pH 8이 되면, 즉시 분리 깔때기로 옮겼다. 물을 첨가하고, 목적하는 생산물을 EA(3x)로 추출하였다. 유기층을 수집하고, Mg₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(200 mg, 0.746 mmol, 80% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.14 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); ES-MS [M+1]⁺: 268.2.

[0860]

8-클로로-N-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 하이드로 클로라이드(37). 이 화합물을 화합물 55(하기 참조)와 동일한 방식으로 제조하여 HCl 염으로서 표제 화합물을 수득하였다(10.5 mg, 55% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.69 (s, 3H); ES-MS [M+1]⁺: 339.3.

[0861]

표 2에 나타난 화합물들은 적절한 출발 물질을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다.

표 2

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
38	8-클로로-N-사이클로프로필-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		289.2
39	2-[4-[[[8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올		397.4
40	8-클로로-N-(2,2-디메틸사이클로프로필)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		317.2
41	8-클로로-N-(2-에틸사이클로프로필)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		317.2
42	4-(아제티딘-1-일)-8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘 하이드로클로라이드		289.2
43	8-클로로-N,N,7,9-테트라메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		277.2
44	8-클로로-N,7,9-트리메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		263.2
45	8-클로로-7,9-디메틸-N-프로필-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		291.2
46	8-클로로-N-이소부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		305.4
47	8-클로로-N-에틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		277.2

[0862]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
48	8-클로로-7,9-디메틸-4-피롤리딘-1-일-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘 하이드로클로라이드		303.4
49	8-클로로-N-사이클로부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		303.2
50	8-클로로-N-사이클로펜틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		317.4
51	8-클로로-N-[2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		401.3
52	8-클로로-N-(사이클로부틸메틸)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		317.4
53	8-클로로-N-(3-메톡시프로필)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		321.4
54	8-클로로-7,9-디메틸-N-[(2-메틸피리미딘-5-일)메틸]피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		355.2
283	8-클로로-N-(2,2-디메틸사이클로프로필)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		317.2
284	8-클로로-N-(2-에틸사이클로프로필)-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		317.2
285	8-클로로-7,9-디메틸-N-프로필-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		291.2

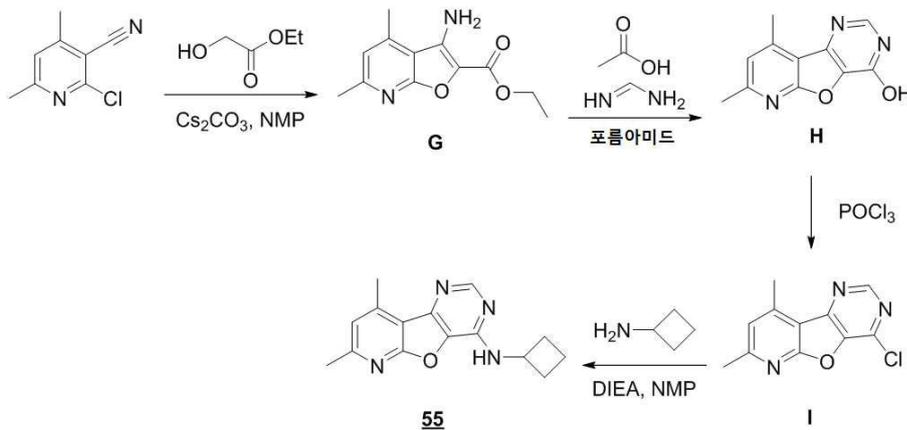
[0863]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
286	8-클로로-N-이소부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		305.4
287	8-클로로-N-에틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		277.2
288	2-[3-[[[8-클로로-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올		397.3

[0864]

[0865]

실시예 6. N-사이클로부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민(화합물 55)



[0866]

[0867]

에틸 3-아미노-4,6-디메틸-푸로[2,3-b]피리딘-2-카복실레이트(G). 2-클로로-4,6-디메틸니코티노니트릴(1.0 g, 6.0 mmol, 1.0 eq.), 에틸 글리콜레이트(0.6 mL, 6.6 mmol, 1.1 eq.) 및 Cs₂CO₃(5.9 g, 18 mmol, 3.0 eq.)를 NMP(9.23 mL, 0.2 M)가 있는 100 mL RBF에 모두 첨가하고 75°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 이를 DCM 및 EtOAc로 행구었다. 여과액을 농축시키고 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(501 mg, 2.14 mmol, 35.6% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.01 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.34 (d, J = 7.1 Hz, 2 H); ES-MS [M+1]⁺: 235.2.

[0868]

7,9-디메틸피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-올(H). 포름아미드 (2.73 mL, 68.77 mmol, 44.5 eq.) 중 화합물 G(361.79 mg, 1.54 mmol, 1.0 eq.) 용액을 캡핑된 바이알에서 150°C로 가열하였다. 150°C에서, 포름아미드 아세테이트(482.39 mg, 4.63 mmol, 3.0 eq.)를 매 30 분마다 1.5 시간 동안 총 9 당량으로 반응에 첨가하였다. 반응을 열로부터 제거하고 실온으로 냉각시켰다. 용액을 H₂O에 첨가하고 CHCl₃/이소프로판올(3:1)로 추출하였다. 유기층을 합치고 감압 하에 농축시켜 갈색 고체로서 표제 화합물을 생산하였다(842 mg, 1.53 mmol, 98.8% 수율). 정제없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. ES-MS [M+1]⁺: 216.3.

[0869]

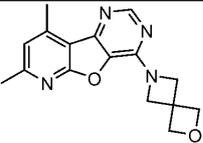
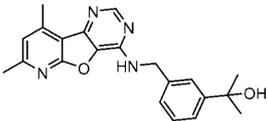
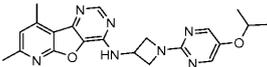
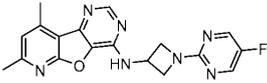
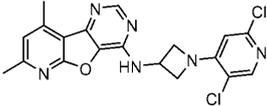
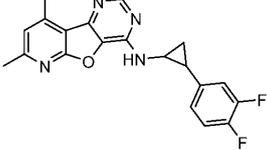
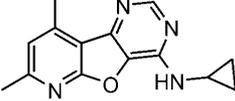
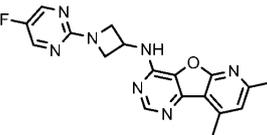
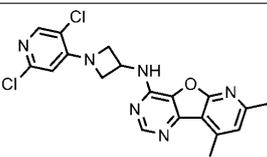
4-클로로-7,9-디메틸피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘(I). 화합물 H(330 mg, 1.53 mmol) 및 POCl₃(4.35 mL, 46.54 mmol)를 응축기가 설치된 250 mL RBF에 채웠다. LC-MS 상 완료될 때까지 반응을 120°C에서 교반하였다. 열원을 제거하였다. 반응이 실온에 도달하면, 톨루엔을 첨가하고 반응을 감압 하에 농축시켜 POCl₃를 제거하였다. 그 다음 차가운 H₂O를 플라스크에 첨가하고 혼합물을 초음파 처리하고 밝은 갈색 고체가 형성되는 동안 교반하였다. 그 다음 불균질 혼합물을 진공 하에 여과시켜 밝은 갈색 고체로서 표제 화합물을 생산하였다(358 mg,

1.53 mmol, 99.9% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.66 (s, 3H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 234.2.

[0870] *N*-사이클로부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-*d*]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드(55). NMP(0.500 mL) 중 화합물 I(10 mg, 0.040 mmol, 1.0 eq.) 및 DIEA(29.82 μL , 0.170 mmol, 4.25 eq.) 현탁액을 작은 바이알에 첨가하였다. 사이클로부틸아민(3.35 mg, 0.050 mmol, 1.25 eq.)을 첨가하고, 반응을 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응을 실온으로 냉각시키고 DMSO(0.5 mL)로 희석하고 역상 HPLC를 사용하여 정제하였다. 목적하는 분획을 수집하고 농축시켰다. 잔류물을 DCM(1.0 M)에 용해시키고 디옥산 중 4 M HCl (5 eq.)을 첨가하였다. 실온에서 30 분 후, 용매를 제거하여 목적하는 생산물의 HCl 염을 수득하였다(11.3 mg, 0.037 mmol, 86.6% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6): δ 8.50 (s, 1H), 8.50 (s, 1H) 7.28 (s, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H); ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 269.5.

[0871] 표 3에 나타난 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다.

표 3

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
56	7,9-디메틸-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)피리도[3',2':4,5]푸로[3,2- <i>d</i>]피리미딘		387.4
57	2-[3-[[[(7,9-디메틸피리도[3',2':4,5]푸로[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올		363.3
58	<i>N</i> -[1-(5-이소프로폭시피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		406.3
59	<i>N</i> -[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		366.3
60	<i>N</i> -[1-(2,5-디클로로-4-피리딜)아제티딘-3-일]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드		415.2
61	<i>N</i> -[2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		367.2
62	<i>N</i> -사이클로프로필-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		255.4
289	<i>N</i> -[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		366.3
290	<i>N</i> -[1-(2,5-디클로로-4-피리딜)아제티딘-3-일]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드		415.2

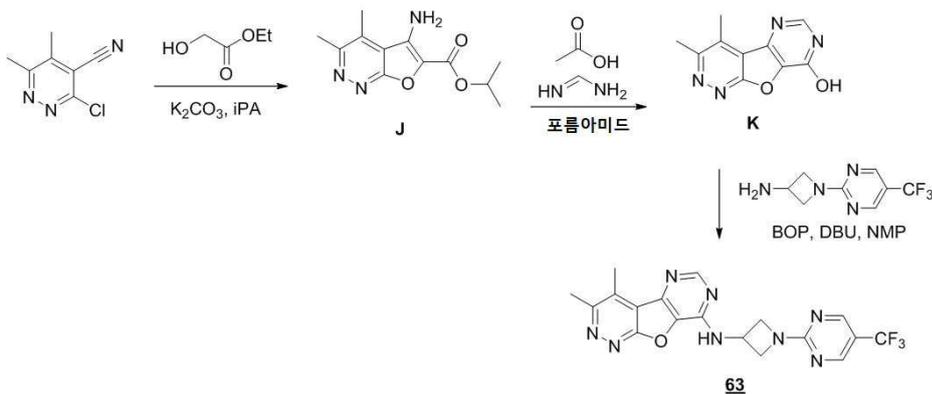
[0872]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
291	7,9-디메틸-N-[1-(5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)아제티딘-3-일]피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		416.2
292	7,9-디메틸-N-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		383.3
293	N-사이클로부틸-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		269.4
294	N-[2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		367.2
295	N-사이클로프로필-7,9-디메틸-피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드		255.4
296	7,9-디메틸-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)피리도[3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘		297.2

[0873]

[0874]

실시예 7. N-[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-아민(화합물 63)



[0875]

[0876]

이소프로필 5-아미노-3,4-디메틸-푸로[2,3-c]피리다진-6-카르복실레이트(J). 2 개의 20 mL 마이크로파 바이알 사이에서, 3-클로로-5,6-디메틸피리다진-4-카르보니트릴(500 mg, 2.985 mmol, 1.1 eq.), K₂CO₃(1.675 g, 11.935 mmol, 4.0 eq.) 및 이소프로판올(10 mL)을 각각에 첨가하였다. 에틸 글리콜레이트(310 uL, 3.28 mmol, 1.1 eq.)를 첨가하고, 바이알을 캡핑하고 150°C에서 30 분 동안 마이크로파 반응기에 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 DCM으로 희석하고, 셀라이트 상에서 여과하고 DCM 및 EtOAc로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켜 흑색 잔류물을 수득하였다. 미정제 생산물을 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 75% DCM/EtOAc)를 사용하여 정제하여 황색 분말로서 표제 화합물을 수득하였다(608 mg, 2.44 mmol, 41% 수율).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.19 (s, 2H), 5.23 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.2 Hz, 6H); ES-MS [M+1]⁺: 250.4.

[0877] **3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-올(K)**. 폼아미드(2.12 mL, 53.6 mmol, 44.5 eq.) 중 화합물 J(300 mg, 3.61 mmol, 1.0 eq.) 용액을 캠퍼된 바이알에서 150℃로 가열하였다. 150℃에서, 폼아미딘 아세테이트(376 mg, 3.61 mmol, 3.0 eq.)를 매 30 분마다 1.5 시간 동안 총 9 당량으로 반응에 첨가하였다. 반응을 얼로부터 제거하고 실온으로 냉각시켰다. 용액을 H₂O에 첨가하고 CHCl₃/이소프로판올(3:1)로 추출하였다. 유기층을 합치고 감압 하에 농축시켜 갈색 고체로서 표제 화합물을 생산하였다(842 mg, 1.53 mmol, 98.8% 수율). 추가 정제없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. ES-MS [M+1]⁺: 217.3.

[0878] **N-[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-아민(63)**. NMP(2 mL) 중 화합물 K (20 mg, 0.090 mmol), BOP(49.51 mg, 0.110 mmol) 및 DBU(0.02 mL, 0.130 mmol) 용액을 바이알에 함께 첨가하였다. 1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-아민(21.7 mg, 0.130 mmol)을 첨가하고, 반응을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응을 시린지 여과하고 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(1.1 mg, 0.003 mmol, 3.5% 수율). ES-MS [M+1]⁺: 369.3.

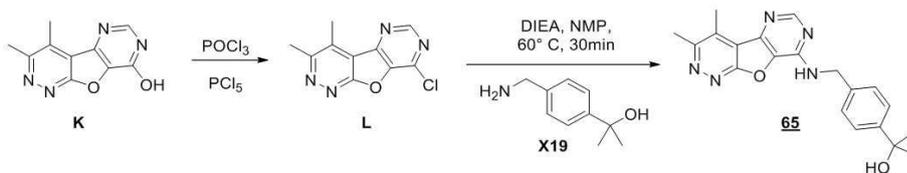
[0879] 표 4에 나타난 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다.

표 4

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
297	N-[1-(3,4-디플루오로페닐)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-아민		383.2

[0880]

[0881] 실시예 8. 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올(화합물 65)



[0882]

[0883] **8-클로로-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진(L)**. 포스포러스 옥시클로라이드(4.0 mL) 중 화합물 K(0.46 g, 2.12 mmol, 1.0 eq.) 현탁액에 포스포러스 펜타클로라이드(89 mg, 0.43 mmol, 0.20 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 가열하였다. 16 시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물에 톨루엔(100 mL)을 첨가하고 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM(100 mL)에 현탁시키고 트리에틸아민(4 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물에 물(25 mL)을 첨가하고, 유기층을 분리하였다. 수성층을 DCM(3x)으로 재추출하고, 합쳐진 유기층을 소수성 프리트를 통해 여과시켰다. 용액을 농축시켜 갈색 분말, 중간체 L을 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음으로 가져갔다. ES-MS [M+1]⁺: 235.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.81 (s, 3H).

[0884] **2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올(화합물 65)**. NMP(0.5 mL, 0.1 M) 중 중간체 L(12 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq.), 2-(4-(아미노메틸)페닐]프로판-2-올(X19)(41 mg, 0.25 mmol, 5.0 eq.) 및 DIEA (44 μL, 0.25 mmol, 5.0 eq) 용액을 30 분 동안 또는 LCMS로 출발 물질의 손실을 확인할 때까지 60℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 DMSO로 희석하고 시린지 여과하여 임의의 불용성 염을 제거하였다. 미정제 물질을 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 미색 분말로서 표제 화합물을

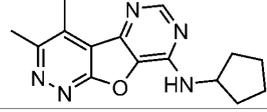
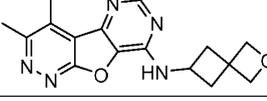
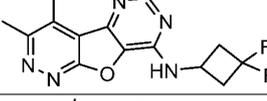
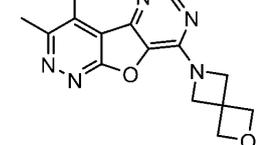
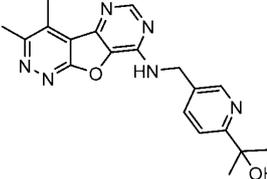
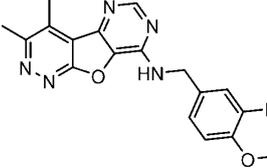
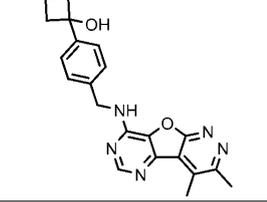
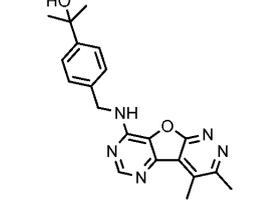
수득하였다(9.6 mg, 53% 수율). ES-MS $[M+1]^+$: 364.2; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.80 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

[0885] 표 4에 나타난 화합물들은 적절한 출발 물질을 사용하여 유사한 방식으로 제조하였다.

표 5

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS $[M+1]^+$
64	1-[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올		376.4
66	1-[3-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올		376.4
67	2-[3-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올		364.4
68	<i>N</i> -사이클로프로필-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		256.4
69	<i>N</i> -사이클로부틸-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		270.4

[0886]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
70	<i>N</i> -사이클로펜틸-3,4-디메틸- 피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8- 아민		284.4
71	3,4-디메틸- <i>N</i> -(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6- 일)피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진- 8-아민		312.4
72	<i>N</i> -(3,3-디플루오로사이클로부틸)-3,4- 디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		306.4
73	3,4-디메틸-8-(2-옥사-6- 아자스피로[3.3]헵탄-6- 일)피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진		298.4
74	2-[5-[[[(3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2- 피리딜]프로판-2-올		365.4
75	<i>N</i> -[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]-3,4- 디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		354.4
298	1-[4-[[[(3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8- 일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올		376.4
299	2-[4-[[[(3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8- 일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올		364.4

[0887]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
300	1-[3-[[[(3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- c]피리다진-8- 일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올		376.4
301	2-[3-[[[(3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- c]피리다진-8- 일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올		364.4
302	<i>N</i> -사이클로프로필-3,4-디메틸- 피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8- 아민		256.4
303	<i>N</i> -사이클로부틸-3,4-디메틸- 피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8- 아민		270.4
304	<i>N</i> -사이클로펜틸-3,4-디메틸- 피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8- 아민		284.4
305	3,4-디메틸- <i>N</i> -(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6- 일)피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진- 8-아민		312.4
306	<i>N</i> -(3,3-디플루오로사이클로부틸)-3,4- 디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- c]피리다진-8-아민		306.4
307	3,4-디메틸-8-(2-옥사-6- 아자스피로[3.3]헵탄-6- 일)피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진		298.4
308	2-[5-[[[(3,4- 디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2- 피리딜]프로판-2-올		365.4

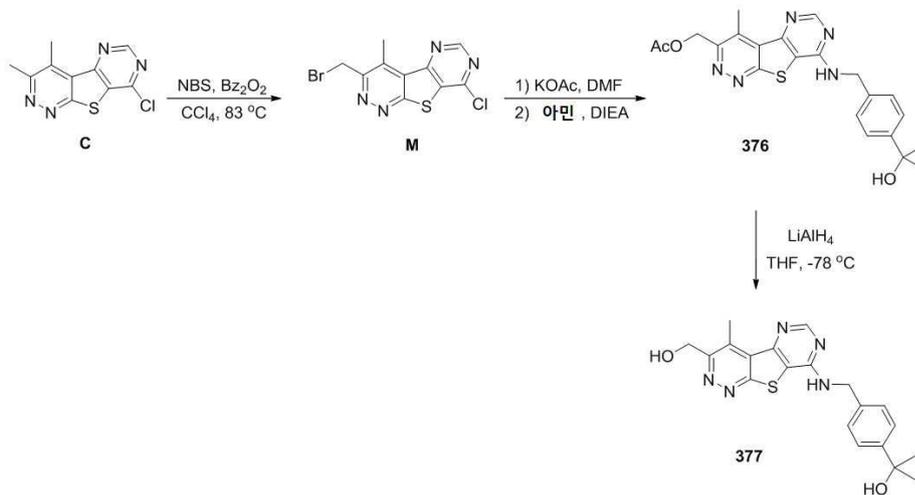
[0888]

화합물 번호	명칭	구조	ES-MS [M+1] ⁺
309	<i>N</i> -[(4-메톡시페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		336.3
310	<i>N</i> -[(2,6-디플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		372.3
311	<i>N</i> -[(3,5-디플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-아민		372.3
312	2-[4-[[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]푸로[2,3- <i>c</i>]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-1,1,1-트리플루오로-프로판-2-올		418.2

[0889]

[0890]

실시예 9. [8-[[4-(2-하이드록시프로판-2-일)벤질]아미노]-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-3-일]메틸 아세테이트 (화합물 376) 및 2-[4-[[[3-(하이드록시메틸)-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올 (화합물 377)



[0891]

[0892]

3-(브로모메틸)-8-클로로-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진(M). 사염화탄소(4.0 mL) 중 8-클로로-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진(화합물 C)(100 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.) 및 N-브로모석신이미드(78 mg, 0.44 mmol, 1.1 eq.) 용액에 벤조일 퍼옥사이드(13.3 mg, 0.06 mmol, 0.14 eq.)를 첨가하였다. 83°C에서 2 시간 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피(0 내지 50% EtOAc/헥산)를 사용하여 정제하여 미 반응 출발 물질 및 이브롬화 부산물과 함께 라임빛 녹색 결정질 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(100 mg, 74% 수율, 1H NMR로 66 % 순도). ES-MS [M+1]⁺: 330.8; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.45 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.97 (s, 3H).

[0893]

[8-[[4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)페닐]메틸아미노]-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-3-일]

메틸 아세테이트(화합물 376). DMF(0.76 mL) 중 화합물 **M**(50 mg, 0.152 mmol, 1.0 eq.) 및 포타슘 아세테이트(22.3 mg, 0.228 mmol, 1.5 eq.)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 45 분 후, 아세테이트 중간체를 LCMS로 확인하였다(ES-MS [M+1]⁺: 308.9). 2-[4-(아미노메틸)페닐]프로판-2-올(27.6 mg, 0.17 mmol, 1.1 eq.) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(52.8 μ L, 0.303 mmol, 2.0 eq.)을 첨가하였다. 실온에서 30 분 후, 반응 혼합물을 DMSO(2 mL)로 희석하고 시린지 필터를 사용하여 여과하여 임의의 불용성 염을 제거하였다. 기본 방법(35 내지 65% MeCN/물/0.05% NH₄OH)으로 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 얻은 황색 분말로서 표제 화합물을 수득하였다(40 mg, 60% 수율). ES-MS [M+1]⁺: 438.4.

[0894] **2-[4-[[[3-(하이드록시메틸)-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올(화합물 377)**. THF(1.22 mL) 중 [8-[[4-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)페닐]메틸아미노]-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-3-일]메틸 아세테이트(376)(40 mg, 0.091 mmol, 1.0 eq.) 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드 용액(THF 중 1.0 M, 0.105 mL, 0.105 mmol, 1.15 eq.)을 -78°C에서 적가하였다. -78°C에서 1 시간 후, MeOH를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 미정제 물질을 DMSO(2.0 mL)에 현탁시키고 시린지 여과하여 불용성 염을 제거하였다. 기본 방법(15 내지 50% MeCN/물/0.05% NH₄OH)으로 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 얻은 황색 분말로서 표제 화합물을 수득하였다(4.5 mg, 12% 수율). ES-MS [M+1]⁺: 396.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.3, 1.7, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 5.53 (dd, *J* = 5.0, 5.0 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.95 (dd, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.80 (s, 1H), 1.62 (s, 6H).

[0895] **실시예 10. 물리화학적 특성**

[0896] 화합물 76에 대한 몇 가지 물리화학적 특성을 결정하였고, 표 6에 제시한다.

표 6

화합물 76의 물리화학적 특성

특성	값
tPSA	83.8
xLogP	3.4
수성 용해도	166 μ M (pH 7.4)
faSSIF	24 μ M
SGF	180 μ M

[0897]

[0898] **실시예 11. 생물학적 활성**

[0899] **A. 무스카린성 아세틸콜린 수용체를 발현하는 세포주**

[0900] 기관[American Type Culture Collection]으로부터 구입한 중국 햄스터 난소(CHO-K1) 세포에 인간, 래트, 개 및 시노몰구스(cynomolgus) 원숭이("cyno") M₄ cDNA를 키메라 G 단백질 G_{q15}와 함께 리포펙타민2000을 이용하여 형질감염시켰다. hM₄-G_{q15} 세포는 10% 열-불활성화된 소태아 혈청(FBS), 20 mM HEPES, 50 μ g/mL G418 설페이트, 및 500 μ g/mL 하이그로마이신 B를 함유하는 Ham's F-12 배지에서 성장시켰다. rM₄-G_{q15} 세포는 10% 열-불활성화된 FBS, 20 mM HEPES, 400 μ g/mL G418 설페이트, 및 500 μ g/mL 하이그로마이신 B를 함유하는 DMEM에서 성장시켰다.

[0901] **B. 무스카린성 아세틸콜린 수용체 활성의 세포-기반 기능 분석**

[0902] 세포내 칼슘에 있어서의 작용제-유발 증가의 고 처리량 측정을 위해, 무스카린성 수용체를 안정하게 발현하는 CHO-K1 세포를 Greiner 384-웰 검정-벽의, 조직 배양(TC)-처리된, 투명-바닥 플레이트(VWR)에서 15,000 세포/20 μ L/웰로 G418 및 하이그로마이신 없는 성장 배지에 플레이팅하였다. 세포를 37°C 및 5% CO₂에서 하룻밤 동

안 배양하였다. 다음날, ELX 405(BioTek)를 사용하여 분석 완충액으로 세포를 세척한 후 최종 용적을 20 μL 까지 흡인하였다. 다음으로, DMSO 중 2.3 mM 스톡으로 제조하고 10%(w/v) Pluronic F-127과 1:1 비로 혼합하고 분석 완충액 내에 희석시킨, 2.3 μM 스톡의 플루오-4/아세톡시메틸 에스테르(Invitrogen, Carlsbad, CA) 20 μL 를 웰에 첨가하고 세포 플레이트를 37°C 및 5% CO_2 에서 50 분 동안 배양하였다. ELX 405로 세척하여 염료를 제거하였고 최종 용적을 20 μL 까지 흡인하였다. 화합물 마스터 플레이트를 BRAVO 액체 취급기(Agilent)를 사용하여 10 mM의 개시 농도로 하여 100% DMSO 내에 11 포인트 농도-반응 곡선(CRC) 포맷(1:3 희석)으로 포맷팅하였다. 그 다음 Echo 어쿠스틱 플레이트 리포맷기(Labcyte, Sunnyvale, CA)를 사용하여 시험 화합물 CRC를 자 플레이트(240 nL)에 옮긴 다음, Thermo Fisher Combi(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)를 사용하여 분석 완충액(40 μL)으로 2x 스톡까지 희석하였다.

[0903] 칼슘 플럭스는 기능성 약물 스크리닝 시스템(FDSS) 6000 또는 7000(Hamamatsu Corporation, Tokyo, Japan)을 사용하여 형광 정적 비율의 증가로서 측정하였다. 화합물을 FDSS의 자동화 시스템을 사용하여 프로토콜로 2 내지 4 초에 세포에 적용하고(20 μL , 2X) 데이터를 1 Hz에서 수집하였다. 144 초에, 무스카린성 수용체 작용제 아세틸콜린의 EC_{20} 농도 10 μL 를 첨가한(5X) 후, 230 초 시점에 아세틸콜린의 EC_{80} 농도 12 μL 를 추가로 첨가하였다(5X). 작용제 활성화는 화합물 첨가 즉시 칼슘 동원의 농도 의존성 증가로서 분석하였다. 양성 알로스테릭 조절제 활성화는 EC_{20} 아세틸콜린 반응의 농도-의존성 증가로서 분석하였다. 길항제 활성화는 EC_{80} 아세틸콜린 반응의 농도-의존성 감소로서 분석하였다. 농도-반응 곡선은 엑셀(Excel)(Microsoft, Redmond, WA) 또는 프리즘(Prism)(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) 용 XLFit 곡선 피팅 소프트웨어(IDBS, Bridgewater, NJ)에서 4-파라미터 로지스틱 방정식을 사용하여 생성하였다.

[0904] 상기 기재된 분석은 또한 약 3 초 동안 형광 기준선을 확립한 후에 적절한 고정 농도의 본 화합물이 세포에 첨가되고, 세포에서의 반응이 측정되는 제2 모드에서 작동되었다. 140 초 후에 적절한 농도의 작용제를 첨가하고 칼슘 반응(최대-극소 반응)을 측정하였다. 시험 화합물의 존재 하의 작용제에 대한 EC_{50} 값을 비선형 곡선 피팅에 의해 결정하였다. 본 화합물의 농도를 증가시키는 것에 따른 작용제의 EC_{50} 값의 감소(작용제 농도-반응 곡선의 좌향 이동)는 본 화합물의 주어진 농도에서의 무스카린성 양성 알로스테릭 조절 정도를 나타낸다. 본 화합물의 농도를 증가시키는 것에 따른 작용제의 EC_{50} 값의 증가(작용제 농도 반응 곡선의 우향 이동)는 본 화합물의 주어진 농도에서의 무스카린성 길항 작용 정도를 나타낸다. 제2 모드는 본 화합물이 또한 작용제에 대한 무스카린성 수용체의 최대 반응에 영향을 미치는지 여부를 또한 나타낸다.

[0905] **C. mAChR M_4 세포-기반 분석에서의 화합물의 활성화**

[0906] 화합물을 상기 기재된 바와 같이 합성하였다. 활성화(EC_{50} 및 E_{max})을 상기 기재된 mAChR M_4 세포-기반 기능 분석으로 결정하였고 데이터는 표 7 내지 10에 나타난다. 화합물 번호는 표 1 내지 5에서 사용된 화합물 번호에 대응한다.

[0907] 인간 M_2 를 사용하여 유사한 분석으로 화합물 76에 대해 활성을 또한 결정하였다. 화합물 76은 인간 M_2 EC_{50} = 2800 nM (48% E_{max})를 갖는다.

표 7

화합물 데이터

번호	인간 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)*	번호	랫 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)*
1	638	62	1	724	79
2	724	52	2	836	62
3	446	45	3	521	60
4	120	44	4	215	58
5	83	73	5	112	80
6	48	68	6	75	82
7	251	74	7	30	86
8	616	30	8	700	42
9	351	68	9	405	75
10	21	81	10	36	86
11	257	40	11	326	55
12	846	40	12	927	57
13	123	73	13	231	86
14	418	62	14	883	75
15	161	40	15	>10000	ND
16	377	360	16	>10000	ND
17	674	32	17	424	76
18	807	58	18	2500	51
19	456	36	19	1150	54
20	>10000	ND	20	2800	46
21	426	64	21	ND	ND
22	10000	36	22	ND	ND
23	10000	27	23	ND	ND
24	64	62	24	185	40
25	468	79	25	ND	ND
26	10000	44	26	ND	ND
27	10000	62	27	ND	ND
28	3555	49	28	ND	ND
29	4053	61	29	ND	ND
30	2607	65	30	ND	ND
31	2163	60	31	ND	ND
32	1757	62	32	ND	ND
33	4429	54	33	ND	ND
34	660	59	34	ND	ND
35	53	79	35	ND	ND
36	1001	64	36	ND	ND

* 30 μM 에서의 % ACh 최대.
 ND = 결정되지 않음

[0908]

표 8

추가적인 화합물 데이터

번호	인간 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)*	번호	인간 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)*
37	406	83.77	57	4270	23.66
38	56.5	94.05	58	ND	ND
39	110	61.77	59	2110	34.85
40	109	76.61	60	1490	49.29
41	324	62.27	61	3380	56.33
42	269	44.86	62	2600	63.93
43	1390	39.73	63	284	36.84
44	1690	39.83	64	862	58.2
45	358	57.69	65	2290	61.23
46	601	46.87	66	1360	61.07
47	1250	40.63	67	1700	63.35
48	2530	65.47	68	1310	66.48
49	695	77.52	69	1530	54.75
50	593	65.12	70	818	45.85
51	7840	70.05	71	> 10000	37.25
52	1530	59.1	72	1750	57.91
53	365	48.74	73	4840	46.13
54	1190	59.58	74	9160	59.51
55	1590	44.18	75	1070	36.4
56	3370	37.68			

* 30 μM 에서의 %ACh 최대.
ND = 결정되지 않음

[0909]

표 9

화합물 76 에 대한 데이터

M ₄	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)*
인간	52	86
랫트	23	77
Cyno	120	86

* 30 μM 에서의 %ACh 최대.

[0910]

표 10

추가적인 화합물 데이터

번호	인간 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)*	번호	인간 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)*
77	200	86	195	143	76.29
78	139	71.64	196	453	74.49
79	773	95.15	197	172	58.66
80	286	62.1	198	456	68.73
81	3122	62.65	199	277	67.28
82	> 10 μM	50.13	200	359	75.5
83	288	59.69	201	341	66.52
84	27.61	64.87	202	1637	61.13
85	125	74.29	203	4011	44.45
86	60.4	69.04	204	294	34.49
87	139	70.53	205	1399	54.2
88	1187	73.72	206	910	75.77
89	75.2	57.8	207	6548	51.52
90	277	76.74	208	462	75.41
91	3132	61.84	209	55.5	89.9
92	5268	67.3	210	44.6	65.09
93	192	61.32	211	787	68.5
94	639	79.66	212	405	79.98
95	395	61.4	213	171	97.32
96	830	60.26	214	420	104.59
97	1128	51.72	215	5977	45.05
98	2390	50.14	216	685	52.4
99	1042	54.05	217	83.2	56.23
100	7720	52.18	218	1023	51.29
101	839	59.17	219	555	47.79
102	135	53.28	220	885	63.82
103	122	80.33	221	867	40.58
104	2105	52.85	222	36.7	87.33
105	627	55.63	223	931	44.03
106	72.5	54.06	224	102	57.56
107	207	78.8	225	841	63.05
108	148	76.8	226	481	49.01
109	748	79.16	227	665	56.24
110	971	59.32	228	3232	70.01
111	126	70.46	229	1921	54.48
112	255	74.64	230	> 10 μM	37.27

[0911]

번호	인간 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)*
113	547	73.82
114	127	69.42
115	916	72.29
116	151	50.02
117	49.1	107.62
118	69.0	101.14
119	941	98.38
120	226	99.95
121	579	100.43
122	482	83.73
123	548	87.19
124	288	84.81
125	574	93.11
126	481	84.18
127	463	88.44
128	529	92.04
129	446	90.62
130	724	93.15
131	276	88.41
132	309	90.36
133	100	86.05
134	469	91.84
135	139	87.83
136	388	96.84
137	222	80.6
138	3093	84.95
139	422	67.63
140	1237	80.27
141	590	66.37
142	1252	53.63
143	779	61.32
144	986	78.33
145	101	82.1
146	828	97.68
147	429	85.84
148	522	83.96
149	156	78.33
150	105	74.91
151	27.7	87.42

번호	인간 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)*
231	3714	44.34
232	9781	69.84
233	5511	40.61
234	5580	56.13
235	2887	31.77
236	5663	61.23
237	1320	54.49
238	382	61.05
239	1923	72.35
240	2644	91.03
241	1007	39.69
242	2530	65.47
243	695	77.52
244	406	83.77
245	56.5	94.05
246	593	65.12
247	7844	70.05
248	1251	45.49
249	1534	59.1
250	365	48.74
251	1163	61.77
252	1189	59.58
253	> 10 μM	41.92
254	5856	57.11
255	2336	73.04
256	744	74.6
257	1010	64.43
258	1511	64.87
259	3080	63.35
260	>10 μM	70.87
261	3923	76.24
262	1519	83.81
263	9519	72.57
264	737	58.49
265	1887	69.37
266	1658	55.47
267	> 10 μM	33.64
268	3168	31.32
269	3571	71.23

[0912]

번호	인간 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)*
152	59.2	86.86
153	114	87.4
154	109	87.17
155	174	88.11
156	590	84.9
157	244	86.08
158	220	84.99
159	380	84.79
160	980	86.02
161	84.3	80.06
162	5634	48.32
163	1444	42.87
164	3496	22.67
165	2406	31.62
166	1215	34.71
167	4453	31.56
168	3972	29.02
169	> 10 μM	34.9
170	1255	41.03
171	172	30.91
172	2948	39.46
173	3309	24.35
174	748	31.01
175	722	52.45
176	511	105.25
177	570	98.51
178	1032	97.14
179	748	95.21
180	1212	97.61
181	1164	96.51
182	1168	97.15
183	505	99.67
184	340	106.62
185	794	94.17
186	687	86.84
187	154	87.56
188	775	79.78
189	831	94.27
190	3214	90.78

[0913]

번호	인간 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)*
270	> 10 μM	22.01
271	>10 μM	74.68
272	3625	60.57
273	1844	59.5
274	1226	63.46
275	70.5	89.61
276	>>10 μM	45.26
277	2317	70.47
278	3797	37.05
279	6016	49.43
280	788	86.72
281	47.7	117.02
282	1139	90.88
283	109	76.61
284	324	62.27
285	358	57.69
286	601	46.87
287	1251	40.63
288	1877	54.36
289	2112	34.85
290	1486	49.29
291	308	36.62
292	1196	42.54
293	1587	44.18
294	3377	56.33
295	2601	63.93
296	3373	37.68
297	59.4	73.02
298	862	58.2
299	2290	61.23
300	1356	61.07
301	1702	63.35
302	1305	66.48
303	1528	54.75
304	818	45.85
305	>>10 μM	25.63
306	1753	57.91
307	4838	46.13
308	9157	59.51

번호	인간 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)*
191	837	56.86
192	851	85.93
193	439	82.04
194	762	88.66

* 30 μM 에서의 %ACh 최대.

[0914]

번호	인간 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)*
309	403	73.59
310	845	53.22
311	378	50.99
312	909	70.2

표 11

추가적인 화합물 데이터

번호	인간 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)*	번호	인간 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)*
313	166	75.19	346	749	56.8
314	1830	71.46	347	362	48.54
315	659	74.87	348	1710	65.7
316	216	83.79	349	210	81.25
317	323	75.11	350	404	78.14
318	193	81.69	351	444	62.06
319	544	75.6	352	82.4	103.48
320	532	81.1	353	321	48.8
321	102	80.62	354	362	53
322	197	81.63	355	1310	49.2
323	449	76.26	356	1170	32.8
324	164	83.98	357	1400	41.3
325	62.2	78.77	358	276	76
326	1070	64.89	359	488	31.8
327	1770	64.63	360	333	56
328	1970	63.65	361	1470	53.9
329	107	76.57	362	519	75.7
330	111	74.41	363	298	64.8
331	142	80.59	364	423	50.7
332	129	80.49	365	551	65.2
333	1810	39.08	366	1360	77.7
334	278	90.58	367	315	100.2
335	231	71.08	368	766	98
336	105	76.88	369	41.4	100.2
337	116	80.17	370	326	93.07
338	73.4	74.58	371	41.6	93.6
339	4900	50.91	372	396	94.71
340	101	72.93	373	69.2	98
341	1290	81.25	374	45.2	101.3
342	1100	81.49	375	138	87.2
343	850	72.22	376	1060	59.4
344	824	70.94	377	204	93.6
345	830	87.14			

* 30 μM 에서의 %ACh 최대.

[0915]

[0916] D. 래트에서의 암페타민-유발성 과다 운동에 대한 화합물의 효과

[0917] 항정신병-유사 활성을 예측하는 전임상 모델인(Stanhope *et al.* (2001) *J Pharmacol Exp Ther.* 299: 782-792), 암페타민-유발성 과다 운동을 반전시키는 화합물 76의 능력을 수컷 스프래그 다우리 래트에서 평가하였다.

[0918] **약물:** d-암페타민 헤미살페이트를 Sigma(St. Louis, MO)로부터 수득하였다. 0.75 mg/mL 용액을 수득하기 위해 멸균수에 첨가할 밀리그램 단위의 d-암페타민 헤미살페이트 형태의 정확한 양을 결정하기 위해 염-보정을 사용하였으며, 이는 각 동물의 1 mL/kg 체중으로 투여되었다. 화합물 76 및 비교 화합물 VU0467154(보고된 mAChR M₄ PAM, 문헌[Bubser *et al.* *ACS Chem. Neurosci.* 2014, 5 (10): 920-942])는 구체적 투여량으로 각각의 일에 투여된 동물의 수에 특이적인 용량으로 제형화하였다. 용액은, 동물들에 모든 화합물에 대해 10 mL/kg 체중과 동일한 용량이 주사되도록 제형화하였다. 투여량에 따른 적절한 양을 멸균 수 중 10% Tween 80(Sigma)에 혼합하였다. 그 다음 혼합물을 불택상하고 마이크로현탁액으로 될 때까지(현탁액이었던 가장 높은 투여량을 제외하고) 39°C의 초음파 처리 욕조에 1 시간 동안 저장하였다.

[0919] **동물:** 체중이 239 내지 300 그램이고 평균 265 g의 수컷 스프래그 다우리 래트(Harlan, Inc., Indianapolis, IN)를 사용하였다. 그들은 12 시간의 명암 주기 하에서(점등: 오전 6시, 소등: 오후 6시) 기관[American Association for the Accreditation of Laboratory Animal Care(AALAC)]에 의해 인증된 동물 보호 시설에 수용되었으며 음식과 물에 대한 자유로운 접근을 가졌다. 이 실험에 사용된 동물에게는 화합물/비히클의 경구 투여를 위한 실험 전 저녁에 음식물을 주지 않았다. 명 주기 동안 수행된 실험 프로토콜은 Vanderbilt 대학의 기관

[Institutional Animals Care and Use Committee]에 의해 승인되었고 기관[National Research Council Guide for the Care and Use of Laboratory Animals]에 의해 확립된 가이드라인을 준수하였다.

[0920] **암페타민-유발성 과다 운동:** 수컷 Harlan 스프래그 다우리 래트를 운동 활성을 자동으로 기록하는 16x16 포토 빔(photo beam)을 갖는 스마트 오픈 필드(Smart Open Field) 운동 활성 테스트 챔버(Hamilton-Kinder, San Diego, CA)에 익숙하게 하였다. 30 분의 모니터링 후에, 동물에 비히클 또는 화합물(화합물 76 또는 VU0467154)을 경구 위관 영양 방식으로 투여하였다. 그들을 추가 30 분 동안 모니터링한 다음 비히클 또는 1 mg/kg 암페타민을 피하 주사하였다. 그 다음, 동물을 총 120분이 되도록 추가 60 분 동안 모니터링하였다. 데이터는 5 분 간격당 빔 차단 총 수로 정의된 이동의 변화로 표현되었다. 말단 뇌 및 혈장 샘플을 약물 동력학적 분석을 위해 연구 종료시에 수집하였다.

[0921] **데이터 분석:** 행동 데이터는 처리의 주요 효과 및 시간을 갖는 양방향 ANOVA를 사용하여 분석하였다. 전후 인과(Post hoc) 분석은 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) V.5.04(GraphPad Software, San Diego, CA)를 사용하여 모든 처리군을 VAMP 군과 비교하여 두넛(Dunnett's) t-테스트를 사용하여 수행하였다. 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) V.5.04(GraphPad Software, San Diego, CA)를 사용하여 데이터를 그래프로 나타냈다. $p \leq 0.05$ 의 확률을 통계적 유의 수준으로서 취했다. 또한, 암페타민 투여(65 분)부터 연구 종료(120 분)까지의 빔 차단 총 수를 계산하고 그래프로 나타냈다. 퍼센트 반전은 마이크로소프트사의 엑셀을 사용하여 다음과 같이 계산하였다: 각 동물에서 $t = 65$ 부터 $t = 120$ 까지의 총 이동을 합산하였다. 각 합계의 평균을 VAMP 군에서 계산하였다. 그 다음, 각 동물에 대해, 퍼센트 반전을 다음의 공식으로 계산하였다: 퍼센트 반전 = $100 - \{[(t = 65 \text{ 부터 } t = 120 \text{ 까지 각 동물의 총 이동}) / (\text{VAMP 군에서 } t = 65 \text{ 부터 } t = 120 \text{ 까지 각 합계의 평균}) * 100]\}$. 평균 퍼센트 반전뿐만 아니라 표준 오차는 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) V5.04를 사용하여 각 투여군에 대해 계산하였다.

[0922] **결과:** 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.56 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 및 10 mg/kg으로 투여된 화합물 76, 및 10 mg/kg으로 투여된 VU0467154는 각각 8.1%, 32.8%, 25.6%, 50.7%, 44.3%, 62.8% 및 58.9%의 퍼센트 반전으로 암페타민-유발성 과다 운동을 반전시켰다. 데이터는 도 2에 도시되었다.

[0923] **결론:** M₄ PAM 화합물 76의 전신 투여는 10 mg/kg p.o.에서 비교 M₄ PAM 화합물 VU0467154와 유사한 정도까지 암페타민-유발성 과다 운동에서의 유의하고 지속적인 반전을 야기하였으며, 이는 이들 화합물이 이 동물 모델에서 항정신병-유사 효과를 갖는다는 것을 시사한다.

[0924] **실시예 12. 시험관내 2차 약리학 및 독성**

[0925] 잠재적 불리한 활성, 추가의 예상하지 못한 활성 및 상대적 선택성 및 특이성을 검출하는, Eurofins LeadProfilingScreen®을 사용하여 화합물 76을 시험하였다. 스크린에는 약물 의존 잠재성을 평가하기 위해 EMEA가 권장하는 몇몇 CNS 표적을 포함하는, 68 개의 주요 분자 표적이 포함된다. 화합물 76은 인간 아데노신 A2a(10 μM에서 50% 억제)를 제외하고 10 μM(결합)에서, LeadProfilingScreen®의 각 표적의 < 50% 억제를 나타냈다.

[0926] 화합물 76을 Eurofins 에임스 테스트(Ames Test)를 사용하여 추가로 시험하였다. 에임스 테스트는 유전자 돌연변이를 만들 수 있는 화합물을 확인하기 위해 널리 사용되는 박테리아 분석이며, 설치류 발암성 테스트와 함께 높은 예측 가치를 나타낸다. 에임스 테스트는 박테리아가 필수 아미노산 히스티딘을 합성할 수 없어 결과적으로 히스티딘 없는 배지에서 성장할 수 없도록 하는 기존 돌연변이를 갖는 살모넬라 4 균주를 사용하였다. 화합물이 이들 특정 유전자에 돌연변이를 유도하는 경우 유전자 기능을 복원할 수 있어 세포로 하여금 히스티딘을 합성하고 따라서 그의 부재 하에서 성장할 수 있는 능력을 회복하도록 한다("복귀 분석"). 화합물 76은 5 내지 100 μM에서, 이 분석으로 깨끗한 것으로 시험되었다.

[0927] 최종적으로, 화합물 76을 박테리아 세포 독성 분석으로 시험하였다. 화합물 76은 0.6 내지 100 μM에서, 이 분석으로 깨끗한 것으로 시험되었다.

[0928] **실시예 13. 시험관내 약물 대사 및 약물 동력학**

[0929] 대사 및 약물 동력학 둘 모두를 조사하기 위해 화합물 76을 몇몇 시험관내 분석하였다. 이들 분석은 다음의 참고 문헌에 일반적으로 기재된 공지된 방법에 따라 수행하였다: Conde-Ceide *et al.* *ACS Med. Chem. Lett.* 2015, 6, 716-720; Morris *et al.* *J. Med. Chem.* 2014, 57, 10192-10197; 및 Bubser *et al.* *ACS Chem. Neurosci.* 2014, 5, 920-942. 결과는 표 11에 표시하였다.

[0930] [표 11]

화합물 76에 대한 시험관내 DPMK

분석	결과
MDCK-MDR1 ER	3.1 ($P_{app} A \rightarrow B: 20 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$)
랫 F _u (혈장)	0.020
개 F _u (혈장)	0.057
Cyno F _u (혈장)	0.009
인간 F _u (혈장)	0.007
랫 F _u (뇌)	0.015
랫 CL _{int} (mL/분/kg)	87
개 CL _{int} (mL/분/kg)	35
Cyno CL _{int} (mL/분/kg)	102
인간 CL _{int} (mL/분/kg)	15
P450 3A4 IC ₅₀ (μM)	24
P450 2D6 IC ₅₀ (μM)	>30
P450 2C9 IC ₅₀ (μM)	16
P450 1A2 IC ₅₀ (μM)	>30

[0931]

[0932] 실시예 14. 생체내 약물 대사 및 약물 동력학

[0933] 대사 및 약물 동력학 둘 모두를 조사하기 위해 화합물 76을 몇몇 생체내 분석하였다. 결과는 표 12에 표시하였다.

표 12

화합물 76에 대한 생체내 DMPK

분석	결과
랫 CL _p (mL/분/kg)	4.4
개 CL _p (mL/분/kg)	4.7
Cyno CL _p (mL/분/kg)	5.3
랫 V _{ss} (L/kg)	1.0
개 V _{ss} (L/kg)	1.4
Cyno V _{ss} (L/kg)	0.9
랫 Elim. t _{1/2} (hr)	3.0
개 Elim. t _{1/2} (hr)	4.2
Cyno Elim. t _{1/2} (hr)	4.5
랫 경구 F (3 mg/kg)	>100%
개 경구 F (3 mg/kg)	54%
Cyno 경구 F (3 mg/kg)	44%
랫 뇌: 혈장 K _p	0.31
랫 뇌: 혈장 K _{p,uu}	0.21
Cyno 뇌: 혈장 K _p	0.37
Cyno 뇌: 혈장 K _{p,uu}	0.62
Cyno CSF: 혈장 K _p	0.01
Cyno CSF: 혈장 K _{p,u}	1.1

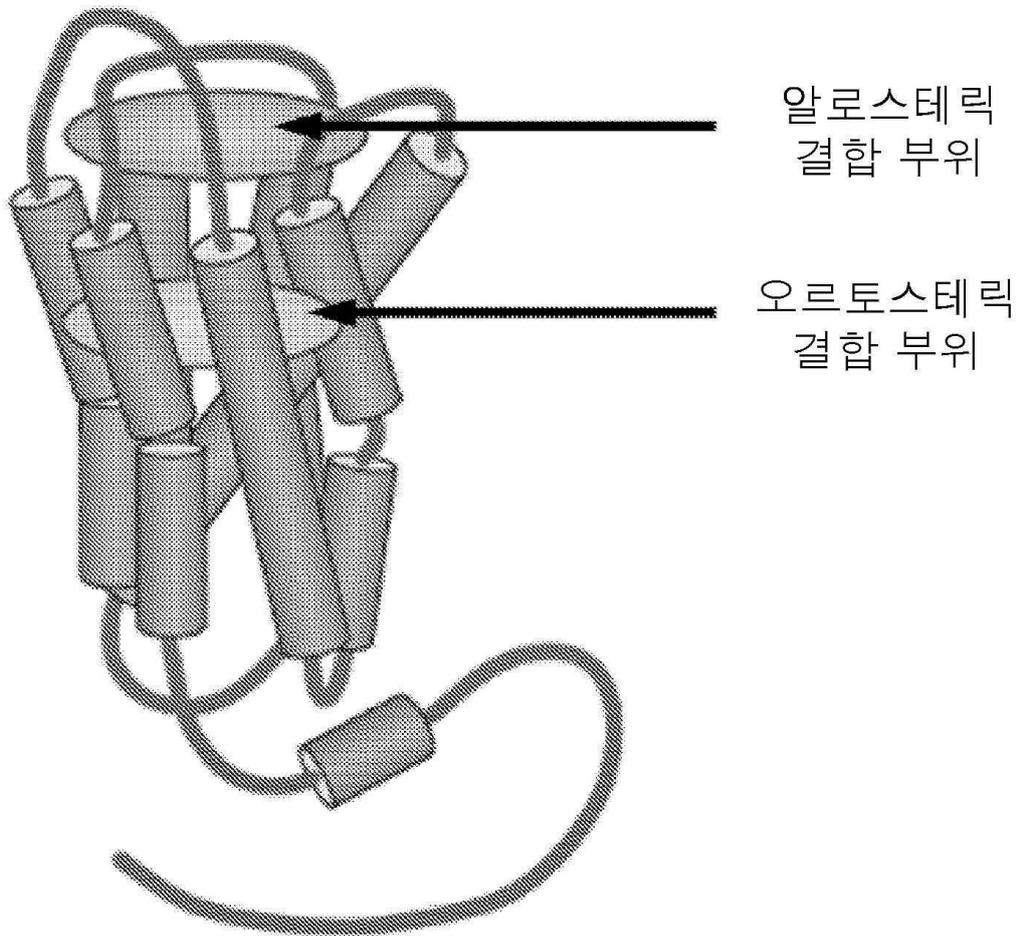
[0934]

[0935] 전술한 상세한 설명 및 첨부된 실시예는 단지 예시적인 것이며, 첨부된 청구항 및 그 균등물에 의해서만 정의되는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않음이 이해된다.

[0936] 개시된 구현예에 대한 다양한 변화 및 변형은 당업자에게 자명할 것이다. 본 발명의 화학 구조, 치환기, 유도체, 중간체, 합성물, 조성물, 제형 또는 사용 방법과 관련된 것들을 비제한적으로 포함하는 이러한 변화 및 변형은, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있다.

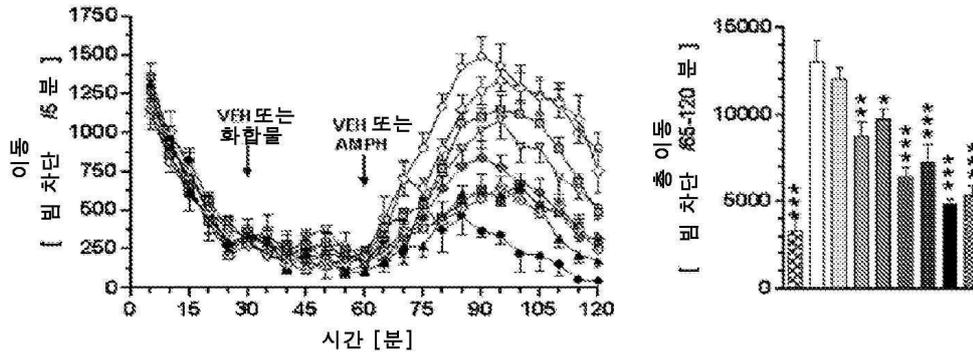
도면

도면1



도면2

◆	비히클 p.o. + 비히클 s.c.			
○	비히클 p.o. + 암페타민 0.75 mg/kg s.c.			
□	화합물 76 0.1 mg/kg p.o. + 암페타민 0.75 mg/kg s.c.	0.1AMP	8.1 ± 5.2	
△	화합물 76 0.3 mg/kg p.o. + 암페타민 0.75 mg/kg s.c.	0.3AMP	32.8 ± 5.9	
◇	화합물 76 0.56 mg/kg p.o. + 암페타민 0.75 mg/kg s.c.	0.56AMP	25.6 ± 4.4	
▽	화합물 76 1 mg/kg p.o. + 암페타민 0.75 mg/kg s.c.	1AMP	50.7 ± 4.3	
◇	화합물 76 3 mg/kg p.o. + 암페타민 0.75 mg/kg s.c.	3AMP	44.3 ± 7.5	
▽	화합물 76 10 mg/kg p.o. + 암페타민 0.75 mg/kg s.c.	10AMP	62.9 ± 2.4	
◇	VU0467154 10 mg/kg p.o. + 암페타민 0.75 mg/kg s.c.	15AMP	56.9 ± 4.1	



* p < 0.05 대 비히클 + 암페타민
 ** p < 0.01 대 비히클 + 암페타민
 *** p < 0.001 대 비히클 + 암페타민

N = 6 - 8/군

비히클 = H₂O 중 10% Tween 80

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 9

【변경전】

하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

N,N,3,4-테트라메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

N-사이클로헥실-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

3,4-디메틸-*N*-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

N-사이클로부틸-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

3,4-디메틸-*N*-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

3,4-디메틸-*N*-(1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아제티딘-3-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

3,4-디메틸-*N*-(1-페닐피롤리딘-3-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

N-사이클로프로필-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

N-(2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

N-(3-플루오로-4-메톡시벤질)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

N-(4-(2-플루오로피리딘-3-일)벤질)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

- 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- N-[1-(2,3-디플루오로페닐)피롤리딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-[1-(3-클로로-5-사이클로프로필-2-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-[1-(6-사이클로프로필-2-메틸-3-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-[1-(2,5-디클로로-4-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-[1-(5-사이클로프로필피라진-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-(아제티딘-3-일)-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-[1-(5-이소프로폭시피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 1-[3-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올;
- 2-[5-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-피리딜]프로판-2-올;
- 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]프로판-2-올;
- 3,4-디메틸-N-[[4-(2-피리딜)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 3,4-디메틸-N-[[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-페닐]프로판-2-올;
- 1-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올;
- 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]부탄-2-올;
- 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]부탄-2-올;
- 2-[1-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]메틸]피롤리딘-2-일]프로판-2-올;
- 3,4-디메틸-N-[(4-피페라진-1-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-[2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-[(4-메톡시페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-[(4,6-디메틸-3-피리딜)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- N-[(5,6-디메틸-3-피리딜)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 2-[5-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-페닐]프로판-2-올;
- 2-[2-클로로-4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- 2-[3-클로로-4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
- 3,4-디메틸-N-[[4-(2-티에닐)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
- 3,4-디메틸-N-[[4-(1H-피롤-2-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

3,4-디메틸-N[[4-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
 3,4-디메틸-N[[4-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
 3-클로로-N-사이클로부틸-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
 3-클로로-N-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
 2-[4-[[3-클로로-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
 2-[4-[[3-메톡시-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
 3-메톡시-4-메틸-N[1-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아제티딘-3-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
 N-1-(3,5-디클로로-2-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
 N-1-(5-클로로-3-플루오로-2-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
 3,4-디메틸-N-(4-티아졸-2-일페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
 3,4-디메틸-N-(3-피리미딘-2-일페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
 3,4-디메틸-N-(3-피라졸-1-일페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]-2-메틸-페닐]프로판-2-올;
 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]-3-메틸-페닐]프로판-2-올;
 3-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]-1-(4-플루오로페닐)사이클로부탄올;
 3,4-디메틸-N[[4-(1-메틸피롤-2-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
 N-[[4-(2,4-디메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
 N-[[4-(2-에틸피라졸-3-일)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
 N-[[2-플루오로-4-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
 3,4-디메틸-N-(4-피라졸-1-일페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]-2-메틸-프로판-1-올;
 2-[4-[디유테리오-(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-1,2-디올;
 3,4-디메틸-N[[4-(옥세탄-3-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;
 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]-2-메틸-프로판-1-올;
 [8-[[4-(2-하이드록시프로판-2-일)벤질]아미노]-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-3-일]메틸 아세테이트; 및
 2-[4-[[3-(하이드록시메틸)-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올.

【변경후】

하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

N,N,3,4-테트라메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

- N*-사이클로헥실-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
 3,4-디메틸-*N*-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
N-사이클로부틸-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
 3,4-디메틸-*N*-(1-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아제티딘-3-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
 3,4-디메틸-*N*-(1-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)아제티딘-3-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
 3,4-디메틸-*N*-(1-페닐피롤리딘-3-일)피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
N-사이클로프로필-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
N-(2-(4-메톡시페닐)사이클로프로필)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
N-(3-플루오로-4-메톡시벤질)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
N-(4-(2-플루오로피리딘-3-일)벤질)-3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;
N-[1-(2,3-디플루오로페닐)피롤리딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
N-[1-(3-클로로-5-사이클로프로필-2-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
N-[1-(6-사이클로프로필-2-메틸-3-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
N-[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
N-[1-(2,5-디클로로-4-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
N-[1-(5-사이클로프로필피라진-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
N-(아제티딘-3-일)-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
N-[1-(5-이소프로폭시피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
N-[(3,4-디메톡시페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
 1-[3-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올;
 2-[5-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-피리딜]프로판-2-올;
 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]프로판-2-올;
 3,4-디메틸-*N*-[[4-(2-피리딜)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
 3,4-디메틸-*N*-[[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;
 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]-2-플루오로-페닐]프로판-2-올;
 1-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]사이클로부탄올;
 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]부탄-2-올;
 2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]부탄-2-올;
 2-[1-[[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]메틸]피롤리딘-2-

일]프로판-2-올;

3,4-디메틸-N[(4-피페라진-1-일페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[(4-메톡시페닐)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[(4,6-디메틸-3-피리딜)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[(5,6-디메틸-3-피리딜)메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

2-[5-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]-2-플루오로-페닐]프로판-2-올;

2-[2-클로로-4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;

2-[3-클로로-4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;

3,4-디메틸-N[[4-(2-티에닐)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

3,4-디메틸-N[[4-(1H-피롤-2-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

3,4-디메틸-N[[4-(1-메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

3,4-디메틸-N[[4-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

3-클로로-N-사이클로부틸-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

3-클로로-N-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)메틸]-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

2-[4-[[3-클로로-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;

2-[4-[[3-메톡시-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;

3-메톡시-4-메틸-N[1-[5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]아제티딘-3-일]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[1-(3,5-디클로로-2-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N-[1-(5-클로로-3-플루오로-2-피리딜)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

3,4-디메틸-N[(4-티아졸-2-일페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

3,4-디메틸-N[(3-피리미딘-2-일페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

3,4-디메틸-N[(3-피라졸-1-일페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]-2-메틸-페닐]프로판-2-올;

2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]-3-메틸-페닐]프로판-2-올;

3-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일)아미노]-1-(4-플루오로페닐)사이클로부탄올;

3,4-디메틸-N[[4-(1-메틸피롤-2-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N[[4-(2,4-디메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N[[4-(2-에틸피라졸-3-일)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

N[[2-플루오로-4-(2-메틸피라졸-3-일)페닐]메틸]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

3,4-디메틸-N[(4-피라졸-1-일페닐)메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-아민;

1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-c]피리다진-8-일]아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;

2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]-3-플루오로-페닐]-2-메틸-프로판-1-올;

2-[4-[디뉴테리오-[(3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올;

2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-1,2-디올;

3,4-디메틸-*N*-[[4-(옥세탄-3-일)페닐]메틸]피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민;

2-[4-[[3,4-디메틸피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]-2-메틸-프로판-1-올;

[8-[[4-(2-하이드록시프로판-2-일)벤질]아미노]-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-3-일]메틸 아세테이트; 및

2-[4-[[[3-(하이드록시메틸)-4-메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-일)아미노]메틸]페닐]프로판-2-올.

【직권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 12

【변경전】

제9항에 있어서, *N*-[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민으로부터 선택되는, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

【변경후】

제9항에 있어서, *N*-[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)아제티딘-3-일]-3,4-디메틸-피리미도[4',5':4,5]티에노[2,3-*c*]피리다진-8-아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.