



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0115832
(43) 공개일자 2024년07월26일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 413/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/497</i> (2006.01)
 <i>A61P 25/28</i> (2006.01) <i>C07D 403/14</i> (2006.01)
 <i>C07D 405/14</i> (2006.01) <i>C07D 471/04</i> (2006.01)
 <i>C07D 471/10</i> (2006.01) <i>C07D 487/04</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 413/14</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/497</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7019421
 (22) 출원일자(국제) 2022년11월16일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년06월11일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2022/050058
 (87) 국제공개번호 WO 2023/091456
 국제공개일자 2023년05월25일</p> <p>(30) 우선권주장
 63/280,551 2021년11월17일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 씨에이치디아이 파운데이션, 인코포레이티드
 미합중국 뉴욕 10001 뉴욕 세븐쓰 애비뉴 350, 스위트 200</p> <p>(72) 발명자
 리우 롱빈
 미국 뉴욕 10001 뉴욕 세븐쓰 애비뉴 350 스위트 200
 씨에이치디아이 매니지먼트 인코포레이티드
 내 씨에이치디아이 파운데이션, 인코포레이티드
 내
 도밍게즈 셀리아
 미국 뉴욕 10001 뉴욕 세븐쓰 애비뉴 350 스위트 200
 씨에이치디아이 매니지먼트 인코포레이티드
 내 씨에이치디아이 파운데이션, 인코포레이티드
 내
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인와이에스장</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 헌팅턴병을 치료하기 위한 HTT 조절제

(57) 요약

본원에는 HTT 조절제로서 유용한 특정 화합물이 제공된다. 그러한 화합물은 헌팅턴병의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 471/10 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)

(72) 발명자

플로트니코프 니콜라이 브이.

미국 뉴욕 10001 뉴욕 세븐쓰 애비뉴 350 스위트
 200 씨에이치디아이 매니지먼트 인코포레이티드 내
 씨에이치디아이 파운데이션, 인코포레이티드 내

하우건 앨런

미국 뉴욕 10001 뉴욕 세븐쓰 애비뉴 350 스위트
 200 씨에이치디아이 매니지먼트 인코포레이티드 내
 씨에이치디아이 파운데이션, 인코포레이티드 내

스토트 앤드류

미국 뉴욕 10001 뉴욕 세븐쓰 애비뉴 350 스위트
 200 씨에이치디아이 매니지먼트 인코포레이티드 내
 씨에이치디아이 파운데이션, 인코포레이티드 내

코스그로브 브레트

미국 뉴욕 10001 뉴욕 세븐쓰 애비뉴 350 스위트
 200 씨에이치디아이 매니지먼트 인코포레이티드 내
 씨에이치디아이 파운데이션, 인코포레이티드 내

클리슬드 콜

미국 뉴욕 10001 뉴욕 세븐쓰 애비뉴 350 스위트
 200 씨에이치디아이 매니지먼트 인코포레이티드 내
 씨에이치디아이 파운데이션, 인코포레이티드 내

마더 휴

미국 뉴욕 10001 뉴욕 세븐쓰 애비뉴 350 스위트
 200 씨에이치디아이 매니지먼트 인코포레이티드 내
 씨에이치디아이 파운데이션, 인코포레이티드 내

스펜서 조나단

미국 뉴욕 10001 뉴욕 세븐쓰 애비뉴 350 스위트
 200 씨에이치디아이 매니지먼트 인코포레이티드 내
 씨에이치디아이 파운데이션, 인코포레이티드 내

에스미유 윌리엄

미국 뉴욕 10001 뉴욕 세븐쓰 애비뉴 350 스위트
 200 씨에이치디아이 매니지먼트 인코포레이티드 내
 씨에이치디아이 파운데이션, 인코포레이티드 내

말라구 카린

미국 뉴욕 10001 뉴욕 세븐쓰 애비뉴 350 스위트
 200 씨에이치디아이 매니지먼트 인코포레이티드 내
 씨에이치디아이 파운데이션, 인코포레이티드 내

챔버스 마크

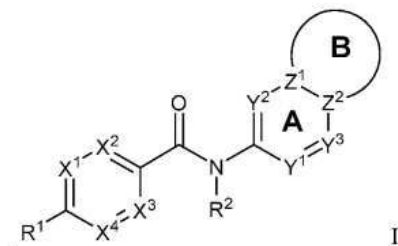
미국 뉴욕 10001 뉴욕 세븐쓰 애비뉴 350 스위트
 200 씨에이치디아이 매니지먼트 인코포레이티드 내
 씨에이치디아이 파운데이션, 인코포레이티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

식 I의 화합물:



또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물로서,

식에서:

X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 는 CR^4 또는 N이고, X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 중 적어도 2개, 그러나 3개 이하는 N이며;

각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

Y^1 은 CR^5 또는 N이며;

R^5 는 수소, 헤테로사이클릴옥시, 또는 C_{2-6} 알킬닐, 아릴, C_{1-6} 알콕시, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 또는 시아노로 치환된 C_{1-6} 알콕시이고;

Y^2 는 없거나, CR^6 , 또는 N이며;

R^6 는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 헤테로 사이클릴, $-NH_2$, $-NHR^{17}$, 또는 $-N(R^{17})_2$ 이고, 이용 가능한 질소 원자 상에서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로 선택적으로 치환되며; 그리고

Y^3 은 CR^3 또는 N이며;

R^3 는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 헤테로 사이클릴, $-NH_2$, $-NHR^{17}$, 또는 $-N(R^{17})_2$ 이고, 이용 가능한 질소 원자 상에서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로 선택적으로 치환되며;

각각의 R^{17} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 2개의 R^{17} 은 결합하여 임의의 개재 원자와 함께 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

Z^1 및 Z^2 의 각각은 C 또는 N이며;

고리 A 및 고리 B는 함께 1 내지 3개의 고리 질소 원자를 함유하는 9- 또는 10-원 쌍환식 헤테로아릴을 형성하고;

고리 B는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하며, 이용 가능한 탄소 원자(들) 상에서 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 C_{1-6} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 이용 가능한 질소 원자 상에서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로

선택적으로 치환되며;

R^1 은 $-L^1-R^{11}$ 이고, L^1 은 $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^{12})-$, $-C_{1-3}$ 알킬렌-, $-O-C_{1-3}$ 알킬렌-, $-N(R^{12})-C_{1-3}$ 알킬렌-이거나, 또는 없으며, R^{11} 은 C_{2-6} 알킬닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고, R^{11} 은 1 내지 4개의 R^{13} 기로 선택적으로 치환되며;

R^{12} 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

각각의 R^{13} 은 할로, 시아노, 하이드록시, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬, OR^{14} , $-NH_2$, $-NHR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C_{1-6}$ 알킬렌- NH_2 , $-C_{1-6}$ 알킬렌- NHR^{14} , $-C_{1-6}$ 알킬렌- $N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NHR^{15}$, $-C(O)N(C_{1-4}$ 알킬) R^{15} , $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-NHC(O)R^{15}$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $C(O)R^{15}$, $-NHS(O)R^{15}$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $S(O)R^{15}$, $-NHS(O)_2R^{15}$, 및 $-N(C_{1-4}$ 알킬) $S(O)_2R^{15}$ 로부터 독립적으로 선택되며;

각각의 R^{14} 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{14} 는 1 내지 6개의 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{3-10} 사이클로알킬, 또는 $-NHSO_2$ -아릴- $N(CH_3)_2$ 로 선택적으로 치환되며;

각각의 R^{15} 는 독립적으로 수소, $-OH$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

각각의 R^{16} 은 독립적으로 할로, 시아노, 하이드록시, $-NH_2$, $-NHR^{21}$, $-N(R^{21})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, OR^{21} , 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이며;

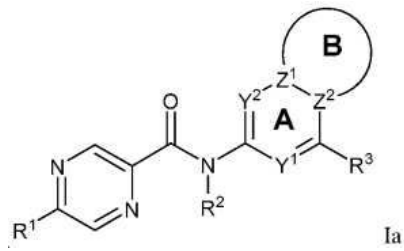
각각의 R^{21} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 및 $-CH_2C(O)NHR^{22}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{21} 은 1 내지 6개의 할로 또는 C_{1-3} 알콕시로 선택적으로 치환되며 R^{22} 는 헤테로사이클릴 및 N_3 으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고; 그리고

R^2 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

단 R^5 가 수소일 때, R^1 은 $-OCH_2C(O)NHR^{22}$ 로 치환된 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬로 치환된 헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 2

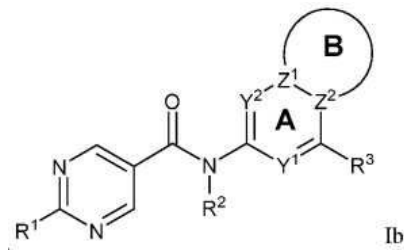
제1항에 있어서, 식 Ia의 화합물:



또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

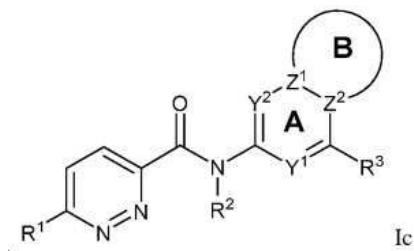
제1항에 있어서, 식 Ib의 화합물:



또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

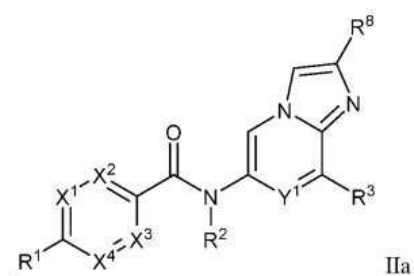
제1항에 있어서, 식 Ic의 화합물:



또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 식 IIa의 화합물:

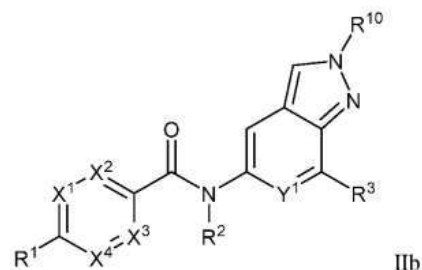


또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체,

또는 입체 이성질체의 혼합물이고, 여기서 R^8 은 수소, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 할로알콕시인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

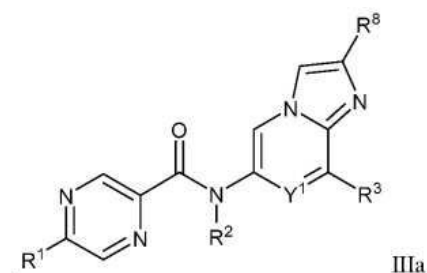
제1항에 있어서, 식 IIb의 화합물:



또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이고, 여기서 R^{10} 은 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 할로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

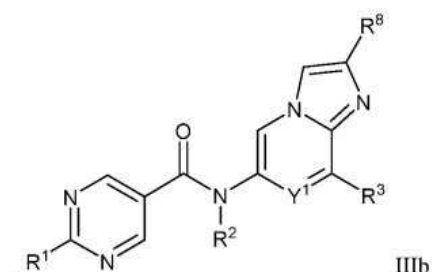
제1항에 있어서, 식 IIIa의 화합물:



또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이고, 여기서 R^8 은 수소, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 할로알콕시인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

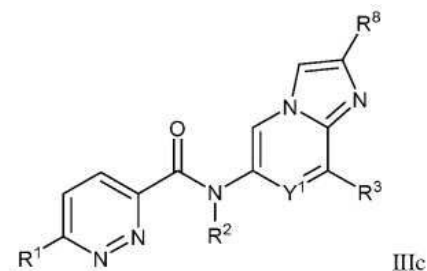
제1항에 있어서, 식 IIIb의 화합물:



또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이고, 여기서 R^8 은 수소, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 할로알콕시인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 식 IIIc의 화합물:



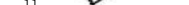
또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이고, 여기서 R^8 은 수소, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 할로알콕시인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R¹¹은 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆할로알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁₋₆알킬, -NH₂, -NHR¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C₁₋₆알킬렌-NH₂, -C₁₋₆알킬렌-NHR¹⁴, -C₁₋₆알킬렌-N(R¹⁴)₂, 및 -C(O)OR¹⁵로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이고; 각각의 R¹⁴는 C₁₋₆알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며, 각각의 R¹⁴는 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되고; R¹⁵는 C₁₋₆알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

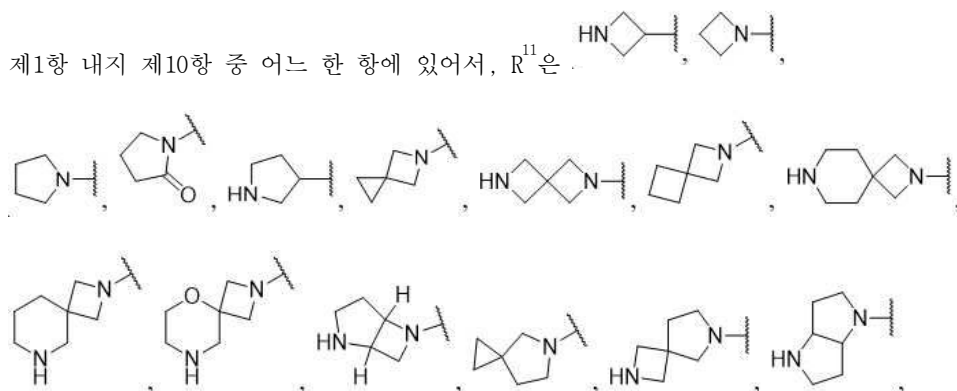


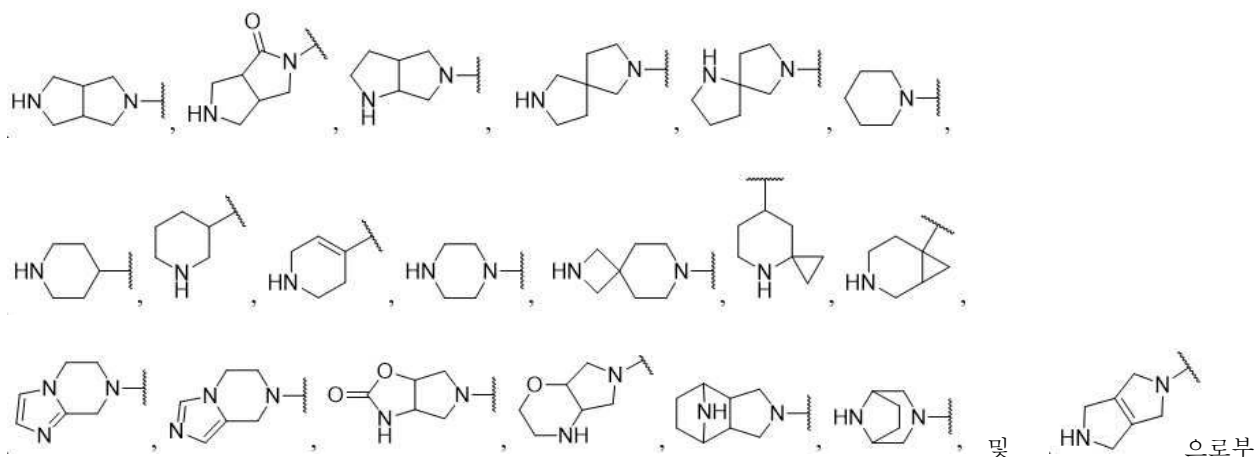
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R¹¹은  이고 여기서 고리 C는 1 내지 4개의 R¹³ 기로 선택적으로 치환된 0, 1 또는 2개의 추가 고리 질소 원자를 함유한 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 고리 C는 1 내지 4개의 R¹³ 기로 선택적으로 치환된 1개의 추가 고리 질소 원자를 함유한 5- 내지 10-원 스피로쌍환식 헤테로사이클릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

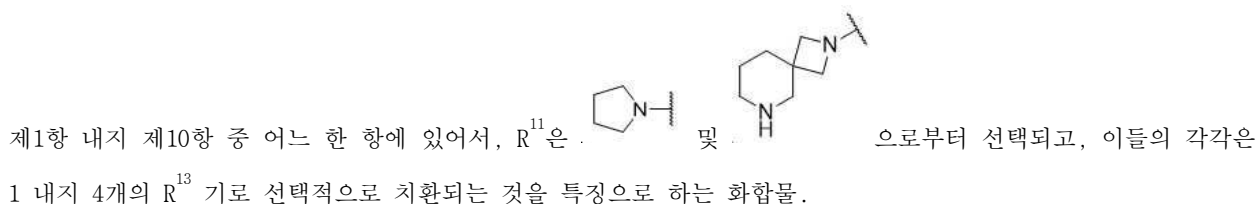
청구항 13





제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13} 은 1 내지 4개의 R^{13} 기로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14



청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 할로인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^4 는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 헤테로사이클릴옥시인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 C_{2-6} 알킬닐, 아릴, C_{1-6} 알콕시, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 또는 시아노로 치환된 C_{1-6} 알콕시인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 은 없는 것임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1 은 CR^5 인 것을 특징으로 하는 화합물.

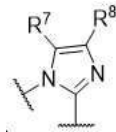
청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, Y^2 은 CR^6 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25

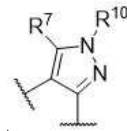
제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, Y^3 은 CR^3 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26



제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B는 이고; R^7 은 수소이며; R^8 은 C_{1-6} 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27



제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B는 이고; R^7 은 수소이며; R^{10} 은 C_{1-6} 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 28

표 1의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물.

청구항 29

표 2의 화합물로부터 선택된 화합물, 또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물, 및 제약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 31

필요로 하는 환자에서 헌팅턴병을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제30항의 제약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 32

필요로 하는 환자에서 헌팅턴병을 치료하는 방법으로서, 제2 활성제와 조합된 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제30항의 제약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원에 대한 상호 참조

본 출원은 2021년 11월 17일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 63/280,551호의 35 U.S.C. § 119(e)에 따르는 이익을 주장하며, 이 출원의 내용은 전체적으로 본원에 참조로 포함된다.

기술분야

본 개시는 HTT의 조절제 및 신경퇴행성 질환 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

헌팅턴병(Huntington's disease, HD)은 선조체 및 피질에서 시작하여 다른 피질하 뇌 영역으로 확장되는 신경변성 및 뇌 위축뿐만 아니라 운동, 인지, 및 정신적 결함을 특징으로 하는 우성 유전성 진행성 신경퇴행성 장애이다. HD는 전세계적으로 100,000명당 5-10건의 유병률을 가지며, 이로 인해 가장 일반적인 유전성 단일유전자 신경퇴행성 질환이 된다.

신경퇴행성 질환 및 병태, 예컨대 헌팅턴병은 병에 걸린 사람들의 삶에 현저한 부정적 영향을 미친다. 헌팅턴병에 대한 현재 치료는 증상의 중증도를 경감시킬 목적의 완화적 치료이다. 질환을 변형시키는 이용 가능한 치료는 없다.

헌팅턴병은 단백질의 아미노 말단 도메인에 확장된 폴리글루타민 트랙을 함유하고 있는 돌연변이 헌팅턴 단백질(mHTT)로서 발현되는, 헌팅턴 유전자(HTT)의 엑손 1에서 CAG 반복 도메인의 연장에 의해 유발된다. 발병의 분자 경로는 HD가 단일유전자로 인한 것이고 상염색체 우성임에도 완전하게 이해되지 않는다. 그러므로, mHTT 저하는 원인성 유전자의 유전자 생성물을 표적으로 하는 분명한 치료 전략이다. 실제로, 안티센스 올리고뉴클레오타이드(ASO) 또는 AAV-miR 매개 HTT RNA 분해를 통한 mHTT 저하를 목표로 한 몇몇 치료 전략은 HD에서의 임상 실험을 통해 진전되고 있고 치료된 환자의 CSF에서 mHTT 수준을 저하시키는 것을 입증하였다.

이들 방식이 아주 유망하게 보이는 한편, 그것은 침습적이다(반복된 척수강내 주사를 포함한다); 뇌 전체를 통해 모든 영향을 받은 영역까지 그것의 분포는 확실하지 않으며; 편재하여 분포된 mHTT가 원인일 수 있는 임의의 주변 장애를 설명하지 못한다. 그러므로, 전신적이고 비침습적으로 전달될 수 있는 소분자 HTT 저하제가 추구하는 매력적인 HTT 저하 요법이 될 것이다. 그러므로, HTT 단백질의 소분자 조절제에 대한 필요성이 있다. 그러한 분자는 헌팅턴병의 증상을 치료하고/거나 헌팅턴병의 질환 진행을 지연시키는데 사용될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

본 개시는 일반적으로 HTT의 소분자 조절제, 및 예를 들어 헌팅턴병과 같은 질환의 치료에서 치료제로서의 그것의 용도에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

그러므로, 본원에는 헌팅턴병을 치료하는데 유용한 화합물, 또는 화합물의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이 제공된다.

특정 구체예에서, 신경퇴행성 질환에 연루된 단백질 또는 단백질 단편, 예를 들어, HTT 단백질을 조절하는 화합물이 제공된다.

특정 구체예에서, 본원에 기술된 화합물, 또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물, 및 제약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 제약학적 조성물이 제공된다.

개시는 또한 제약학적 조성물을 포함한 조성물, 화합물을 포함하는 키트, 및 화합물을 사용하는(또는 투여하는) 방법 또는 제조 방법을 제공한다. 개시는 적어도 부분적으로 신경퇴행성 질환에 연루된 단백질, 또는 단백질 단편에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물 또는 그것의 조성물을 추가로 제공한다. 더욱이, 개시는 적어도 부분적으로 신경퇴행성 질환에 연루된 단백질, 또는 단백질 단편에 의해 매개된

질환 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화합물 또는 그것의 조성물의 용도를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 다음의 설명은 본 기술의 예시의 구체예를 제시한다. 그러나, 그러한 설명은 본 개시의 범주에 대한 제한으로서 의도되지 않지만 대신 예시의 구체예의 설명으로서 제공되는 것이 인지되어야 한다.
- [0015] **정의**
- [0016] 본 명세서에서 사용되는 바, 다음의 단어, 구절 및 기호는 일반적으로 사용되는 맥락이 달리 표시되는 정도를 제외하고 아래에 제시된 것과 같은 의미를 가지는 것으로 의도된다.
- [0017] 본원에서 기술된 화합물은 식 I, 식 Ia, 식 Ib, 식 Ic, 식 IIa, 식 IIb, 식 IIIa, 식 IIIb, 식 IIIc의 화합물, 또는 그것의 동위원소 표지된 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 전구약물, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물을 포함한 화합물, 또는 그것의 동위원소 표지된 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 전구약물, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물, 또는 실시예를 포함한 본원의 임의의 곳에서 기술된 화합물, 또는 표 1, 표 2, 또는 표 2A의 화합물을 지칭한다.
- [0018] 두 문자 또는 기호 사이에 있지 않은 대시("-")는 치환기에 대한 모 구조(parent structure)에 대한 부착 지점을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어, $-C(=O)NH_2$ 는 탄소 원자를 통해 모 구조에 부착된다. 화학적 기의 전면 또는 말단에 있는 대시는 편리성의 문제이다; 화학적 기는 일반적인 의미를 잃지 않으면서 하나 이상의 대시를 사용하거나 사용하지 않고 표시될 수 있다. 구조 내 결합을 통해 그려진 물결선 또는 대시선은 명시된 부착 지점을 나타낸다. 화학적으로 또는 구조적으로 필요하지 않는 한, 방향성 또는 입체화학은 화학적 기가 쓰여지거나 명명되는 순서에 의해 표시되거나 암시되지 않는다.
- [0019] 접두사 " C_{u-v} "는 다음 기가 추가 치환을 제외하고 u 내지 v개의 탄소 원자를 가지는 것을 나타낸다. 예를 들어, " C_{1-6} 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지는 알킬 기를 나타낸다.
- [0020] "약"의 값 또는 매개변수에 대한 언급에는 본원에서 그 값 또는 매개변수 자체에 관련된 구체예가 포함된다(그리고 기술한다). 특정 구체예에서, 용어 "약"에는 표시된 양 $\pm 10\%$ 가 포함된다. 다른 구체예에서, 용어 "약"에는 표시된 양 $\pm 5\%$ 가 포함된다. 특정한 다른 구체예에서, 용어 "약"에는 표시된 양 $\pm 1\%$ 가 포함된다. 또한, 용어 "약 X"에는 "X"의 기술이 포함된다. 또한, 단수를 나타내는 단어("a" 및 "the"로 수식됨)에는 맥락이 분명하게 다른 것을 표시하지 않는 한 복수의 대상물이 포함된다. 그러므로, 예컨대, "화합물"에 대한 언급에는 복수의 그러한 화합물이 포함되고 "검정"에 대한 언급에는 기술분야에 숙련된 사람들에게 알려져 있는 하나 이상의 검정 및 그것의 등가물에 대한 언급이 포함된다.
- [0021] "알킬"은 비분지형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바, 알킬은 1 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_{1-20} 알킬), 1 내지 12개의 탄소 원자(즉, C_{1-12} 알킬), 1 내지 9개의 탄소 원자(즉, C_{1-9} 알킬), 1 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_{1-8} 알킬), 1 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_{1-6} 알킬) 또는 1 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_{1-4} 알킬)를 가진다. 알킬 기의 예로는, 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 아이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실, 및 3-메틸펜틸을 들 수 있다. 특정 수의 탄소를 가진 알킬 잔기가 화학명에 의해 명명되거나 분자식에 의해 확인될 때, 그 수의 탄소를 가지는 모든 위치 이성질체가 포함될 수 있다: 그러므로, 예를 들어, "부틸"에는 n-부틸(즉, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-부틸(즉, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 아이소부틸(즉, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 및 tert-부틸(즉, $-C(CH_3)_3$)이 포함되고; "프로필"에는 n-프로필(즉, $-(CH_2)_2CH_3$) 및 아이소프로필(즉, $-CH(CH_3)_2$)이 포함된다.
- [0022] 기술분야에 숙련된 사람들에게 알려져 있는 대체 화학명이 본원에 제공된 용어 대신 사용될 수 있다. 예를 들어, 이가 "알킬" 기 또는 이가 "아틸" 기 등과 같은 이가 기는 또한 각각 "알킬렌" 또는 "아틸렌" 기로 지칭될 수 있다. 또한, 명백하게 달리 표시되지 않는 한, 기의 조합이 본원에서 한 개의 모이어티, 예컨대, 아틸알킬 또는 아르알킬로서 언급되는 경우, 마지막에 언급된 기는 모이어티가 분자의 나머지에 부착되는 원자를 함유한다.
- [0023] "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하며 2 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_{2-20} 알케닐), 2 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_{2-8} 알케닐), 2 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_{2-6} 알케닐) 또는 2 내지 4개의 탄소 원자(즉,

C₂₋₄ 알케닐)를 가지는 알킬 기를 지칭한다. 알케닐 기의 예로는, 예컨대, 에테닐, 프로페닐, 부타다이에닐(1,2-부타다이에닐 및 1,3-부타다이에닐 포함), 및 아이소프레닐을 들 수 있다.

[0024] "알킬닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하며 2 내지 20개의 탄소 원자(즉, C₂₋₂₀ 알킬닐), 2 내지 8개의 탄소 원자(즉, C₂₋₈ 알킬닐), 2 내지 6개의 탄소 원자(즉, C₂₋₆ 알킬닐) 또는 2 내지 4개의 탄소 원자(즉, C₂₋₄ 알킬닐)를 가지는 알킬 기를 지칭한다. 용어 "알킬닐"에는 또한 하나의 삼중 결합 및 하나의 이중 결합을 가지는 기들이 포함된다.

[0025] "알콕시"는 "알킬-O-" 기를 지칭한다. 알콕시 기의 예로는, 예컨대, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소-프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥소시, 및 1,2-다이에틸부톡시를 들 수 있다.

[0026] "알킬아미노"는 "알킬-NH-" 기를 지칭한다. 알킬아미노 기의 예로는, 예컨대, 메틸아미노, 에틸아미노, 아이소-프로필아미노, tert-부틸아미노, 및 n-헥실아미노를 들 수 있다. "다이알킬아미노"는 "(알킬)₂N-" 기를 지칭한다. 다이알킬아미노 기의 예로는, 예컨대, 다이메틸아미노, 다이에틸아미노, (아이소-프로필)(메틸)아미노, (n-펜틸)(tert-부틸)아미노, 및 다이-n-헥실아미노를 들 수 있다.

[0027] "알킬티오"는 "알킬-S-" 기를 지칭한다. "알킬설퍼닐"은 "알킬-S(O)-" 기를 지칭한다. "알킬설포닐"은 "알킬-S(O)₂-" 기를 지칭한다.

[0028] "아실"은 -C(O)R^y 기를 지칭하며, 여기서 R^y는 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들의 각각은 본원에서 정의된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 아실의 예로는, 예컨대, 포르밀, 아세틸, 사이클로헥실카르보닐, 사이클로헥실메틸-카르보닐 및 벤조일을 들 수 있다.

[0029] "아미도"는 -C(O)NR^yR^z 기를 지칭하는 "C-아미도" 기 및 -NR^yC(O)R^z 기를 지칭하는 "N-아미도" 기 둘 다를 지칭하며, 여기서 R^y 및 R^z는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들의 각각은 본원에서 정의된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있거나, 또는 R^y 및 R^z는 함께 취해져서 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하며; 이들의 각각은 본원에서 정의된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0030] "아미노"는 -NR^yR^z 기를 지칭하며 R^y 및 R^z는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들의 각각은 본원에서 정의된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구체예에서, "아미노"는 NH₂ 기를 지칭한다.

[0031] "아미디노"는 -C(NR^y)(NR^z) 기를 지칭하며, R^y 및 R^z는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들의 각각은 본원에서 정의된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0032] "아릴"은 단일 고리를 가지는(예컨대, 단환식) 또는 융합된 시스템을 포함하여 다수의 고리를 가지는(예컨대, 쌍환식 또는 삼환식) 방향족 탄소고리형 기를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바, 아릴은 6 내지 20개의 고리 탄소 원자(즉, C₆₋₂₀ 아릴) 또는 6 내지 10개의 탄소 고리 원자(즉, C₆₋₁₀ 아릴)를 가진다. 아릴 기의 예로는, 예컨대, 페닐, 나프틸, 플루오레닐 및 안트릴을 들 수 있다. 그러나, 아릴은 어떠한 방식으로든 아래에서 정의된 헤테로아릴을 포함하지 않거나 그것과 중복되지 않는다. 만약 하나 이상의 아릴 기가 헤테로아릴과 융합된다면, 결과적으로 생성된 고리 시스템은 헤테로아릴이다. 만약 하나 이상의 아릴 기가 헤테로사이클릴과 융합된다면, 결과적으로 생성된 고리 시스템은 헤테로사이클릴이다.

[0033] "아릴알킬" 또는 "아르알킬"은 "아릴-알킬-" 기를 지칭한다.

[0034] "카바모일"은 -O-C(O)NR^yR^z 기를 지칭하는 "O-카바모일" 기 및 -NR^yC(O)OR^z 기를 지칭하는 "N-카바모일" 기 모두를 지칭하며, 여기서 R^y 및 R^z는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들의 각각은 본원에서 정의된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

- [0035] "카르복실 에스테르" 또는 "에스테르"는 $-OC(O)R^x$ 및 $-C(O)OR^x$ 모두를 지칭하며, 여기서 R^x 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들의 각각은 본원에서 정의된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0036] "사이클로알킬"은 단일 고리 또는 융합, 가교, 및 스피로 고리 시스템을 포함한 다수의 고리를 가지는 포화된 또는 부분적으로 불포화된 고리형 알킬 기를 지칭한다. 용어 "사이클로알킬"에는 사이클로알케닐 기(즉, 적어도 하나의 이중 결합을 가지는 고리형 기) 및 적어도 하나의 sp^3 고리 탄소 원자를 가지는 탄소고리형 융합 고리 시스템(즉, 적어도 하나의 비방향족 고리)이 포함된다. 본원에서 사용되는 바, 사이클로알킬은 3 내지 20개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-20} 사이클로알킬), 3 내지 12개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-12} 사이클로알킬), 3 내지 10개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-10} 사이클로알킬), 3 내지 8개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-8} 사이클로알킬), 또는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-6} 사이클로알킬)를 가진다. 단환식 기로는, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 들 수 있다. 다환식 기로는, 예를 들어, 바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 바이사이클로[2.2.2]옥타닐, 아다만틸, 노르보르닐, 노르보르네닐, 데칼리닐, 7,7-다이메틸-바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 등을 들 수 있다. 추가로, 용어 사이클로알킬은 분자의 나머지에 대한 부착과 관계없이 융합된 아릴 고리를 포함할 수 있는 임의의 비방향족 고리 시스템을 포함하도록 의도된다. 또한 추가로, 사이클로알킬에는 또한 "스피로사이클로알킬", 예를 들어 스피로[2.5]옥타닐, 스피로[4.5]데카닐, 또는 스피로[5.5]운데카닐이 포함된다. 모 구조에서 탄소 원자 상에서의 치환에 대해 2개의 위치가 있을 때, 치환기로서 사이클로알킬에는 스피로사이클로알킬이 포함될 수 있다. 사이클로알킬은 모 구조에 대한 부착의 탄소 원자에서 치환될 수 있다.
- [0037] "사이클로알콕시"는 "-O-사이클로알킬" 기를 지칭한다.
- [0038] "사이클로알킬알킬"은 "사이클로알킬-알킬-" 기를 지칭한다.
- [0039] "구아니디노"는 $-NR^yC(=NR^z)(NR^yR^z)$ 기를 지칭하며, 각각의 R^y 및 R^z 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들의 각각은 본원에서 정의된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0040] "이미노"는 $-C(NR^y)R^z$ 기를 지칭하며, R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들의 각각은 본원에서 정의된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0041] "이미도"는 $-C(O)NR^yC(O)R^z$ 기를 지칭하며, R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들의 각각은 본원에서 정의된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0042] "할로젠" 또는 "할로"는 주기율표의 제VIIA족의 치환기 원자, 예컨대 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도를 지칭한다.
- [0043] "할로알킬"은 최대 및 모든 수소 원자를 포함하여 하나 이상(예컨대, 1 내지 6개 또는 1 내지 3개)의 수소 원자가 할로젠으로 대체된, 위에서 정의된 비분지형 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, 잔기가 하나 이상의 할로젠으로 치환되는 경우, 부착된 할로젠 모이어티의 수에 상응하는 접두어를 사용함으로써 언급될 수 있다. 다이할로알킬 및 트라이할로알킬은 반드시 아니지만, 동일한 할로젠일 수 있는 2개("다이") 또는 3개("트라이") 할로 기로 치환된 알킬을 지칭한다. 퍼할로알킬 기는 모든 수소 치환기가 할로로 대체된 할로알킬 기이다. 할로알킬의 예로는, 예컨대, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 플루오로메틸, 트라이클로로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 1,2-다이플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-다이브로모에틸, 등을 들 수 있다.
- [0044] "할로알콕시"는 최대 및 모든 수소 원자를 포함하여 하나 이상(예컨대, 1 내지 6개 또는 1 내지 3개)의 수소 원자가 할로젠으로 대체된, 위에서 정의된 알콕시 기를 지칭한다.
- [0045] "하이드록시알킬"은 하나 이상(예컨대, 1 내지 6개 또는 1 내지 3개)의 수소 원자가 하이드록시 기로 대체된, 위에서 정의된 알킬 기를 지칭한다.

[0046] "헤테로알킬"은 알킬 사슬의 탄소 원자의 하나 이상(및 임의의 회합된 수소 원자)이 각각 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자 기로 대체된 알킬 기를 지칭하며, 단 분자의 나머지에 대한 부착 지점은 탄소 원자를 통한다. 용어 "헤테로알킬"에는 탄소 및 헤테로원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 포화 사슬이 포함된다. 예를 들면, 1, 2 또는 3개의 탄소 원자는 동일하거나 상이한 헤테로원자 기로 독립적으로 대체될 수 있다. 헤테로원자 기에는, 한정하는 것은 아니지만, $-NR^y-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 등이 포함되며, 여기서 R^y 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴이다; 이들의 각각은 본원에서 정의된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로알킬 기의 예로는, 예컨대, 에테르(예컨대, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, 등), 티오에테르(예컨대, $-CH_2SCH_3$, $-CH(CH_3)SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$, 등), 설펜(예컨대, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2OCH_3$, 등), 및 아미노알킬(예컨대, $-CH_2NR^yCH_3$, $-CH(CH_3)NR^yCH_3$, $-CH_2CH_2NR^yCH_3$, $-CH_2CH_2NR^yCH_2CH_2NR^yCH_3$, 등)을 들 수 있고, 여기서 R^y 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이며; 이들의 각각은 본원에서 정의된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 본원에서 사용되는 바, 헤테로알킬에는 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 8개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자; 및 1 내지 3개의 헤테로원자, 1 내지 2개의 헤테로원자, 또는 1개의 헤테로원자가 포함된다.

[0047] "헤테로아릴"은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 단일 고리 또는 다수의 융합된 고리를 가지는 방향족 고리를 지칭하며, 하나 이상(예컨대, 1 내지 3개)의 N-옥사이드($-O^-$) 모이어티를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바, 헤테로아릴에는 1 내지 20개의 고리 탄소 원자(즉, C_{1-20} 헤테로아릴), 3 내지 12개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-12} 헤테로아릴), 또는 3 내지 8개의 탄소 고리 원자(즉, C_{3-8} 헤테로아릴), 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 고리 헤테로원자, 1 내지 4개의 고리 헤테로원자, 1 내지 3개의 고리 헤테로원자, 1 내지 2개의 고리 헤테로원자, 또는 1개의 고리 헤테로원자가 포함된다. 특정 경우에, 헤테로아릴에는 5-10-원 고리 시스템, 5-7-원 고리 시스템, 또는 5-6-원 고리 시스템이 포함되고, 각각은 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로원자, 1 내지 3개의 고리 헤테로원자, 1 내지 2개의 고리 헤테로원자, 또는 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 헤테로아릴 기의 예로는, 예컨대, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조퓨라닐, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조나프토피라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티에닐(벤조티오펜), 벤조트라이아졸릴, 이미다조[1,2-a]피리딜, 카르바졸릴, 시놀리닐, 다이벤조퓨라닐, 다이벤조티오펜, 퓨라닐, 아이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 아이소인돌릴, 아이소퀴놀릴, 아이소옥사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아아졸릴, 옥사졸릴, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 페나지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 아이소퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아아졸릴, 테트라졸릴, 및 트리아아지닐을 들 수 있다. 융합된 헤테로아릴 고리의 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 벤조[d]티아졸릴, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 벤조[b]티오펜, 인다졸릴, 벤조[d]이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐 및 이미다조[1,5-a]피리디닐을 들 수 있고, 헤테로아릴은 융합된 시스템의 고리를 통해 결합될 수 있다. 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 단일 또는 다수의 융합된 고리를 갖는 임의의 방향족 고리 시스템은 분자의 나머지에 대한 부착과 관계없이(즉, 융합된 고리 중 어느 것을 통하든지) 헤테로아릴로 간주된다. 헤테로아릴은 위에서 정의된 아릴을 포함하거나 그것과 중복되지 않는다.

[0048] "헤테로아릴알킬"은 "헤테로아릴-알킬-" 기를 지칭한다.

[0049] "헤테로사이클릴"은 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 가진 포화된 또는 부분적으로 불포화된 고리형 알킬 기를 지칭하며, 질소 또는 황 원자는 선택적으로 산화되어 N-옥사이드, 설펜($-S(O)-$), 또는 설펜사이드($-S(O)_2-$)를 형성한다. 용어 "헤테로사이클릴"에는 헤테로사이클로알케닐 기(즉, 적어도 하나의 고리내 또는 고리외 이중 결합을 갖는 헤테로사이클릴 기), 가교된 헤테로사이클릴 기, 융합된 헤테로사이클릴 기, 옥소-헤테로사이클릴(즉, 적어도 하나의 옥소가 포함된 헤테로사이클릴), 및 스피로-헤테로사이클릴 기가 포함된다. 헤테로사이클릴은 단일 고리 또는 다수의 고리일 수 있고 다수의 고리는 융합된, 가교된 또는 스피로일 수 있다. 열거된 치환기와 관계없이, 헤테로사이클릴은 달리 언급되지 않는 한

하나 이상(예컨대, 1 내지 3개)의 옥소(=O) 또는 N-옥사이드($-O^-$) 모이어티를 포함할 수 있다. 헤테로사이클릴은 원자가가 허용되는 대로 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 결합될 수 있다. 추가로, 용어 헤테로사이클릴은 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 비방향족 고리를 포함한 임의의 고리 시스템을 포함하며, 고리는 분자의 나머지에 대한 부착과 관계없이 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합될 수 있다. 헤테로사이클릴은 방향족인 대전된 공명 구조를 가질 수 있다(예컨대, 피리딘-2(1H)-온-1-일). 본원에서 사용되는 바, 헤테로사이클릴에는 3 내지 14개의 고리 원자, 3 내지 10개의 고리 원자, 3 내지 6개의 고리 원자, 또는 5 내지 6개의 고리 원자, 및/또는 2 내지 12개의 고리 탄소 원자(즉, C_{2-12} 헤테로사이클릴), 2 내지 10개의 고리 탄소 원자(즉, C_{2-10} 헤테로사이클릴), 2 내지 8개의 고리 탄소 원자(즉, C_{2-8} 헤테로사이클릴), 3 내지 12개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-12} 헤테로사이클릴), 3 내지 8개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-8} 헤테로사이클릴), 또는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-6} 헤테로사이클릴)가 포함될 수 있고; 1 내지 5개의 고리 헤테로원자, 1 내지 4개의 고리 헤테로원자, 1 내지 3개의 고리 헤테로원자, 1 내지 2개의 고리 헤테로원자, 또는 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 헤테로사이클릴의 예로는, 예컨대, 아제티딘릴, 아제피닐, 벤조다이옥솔릴, 벤조[b][1,4]다이옥세피닐, 1,4-벤조다이옥사닐, 벤조피라닐, 벤조다이옥시닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라노닐, 다이옥솔라닐, 다이하이드로피라닐, 하이드로피라닐, 티에닐[1,3]다이티아닐, 데카하이드로아이소퀴놀릴, 푸라노닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 아이소인돌리닐, 아이소티아졸리디닐, 아이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로아이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 옥시라닐, 옥세타닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로피라닐, 트라이티아닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티오펜(즉, 티에닐), 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐 및 1,1-다이옥소-티오모르폴리닐을 들 수 있다. 용어 "헤테로사이클릴"에는 또한 "스피로헤테로사이클릴"이 포함된다. 스피로헤테로사이클릴 고리의 예로는, 예컨대, 쌍환식 및 삼환식 고리 시스템, 예컨대 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노나닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥타닐 및 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵타닐을 들 수 있다. 가교된 헤테로사이클릴 고리의 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐을 들 수 있다. 모 구조에서 탄소 원자 상에 치환을 위한 2개의 위치가 있을 때, 치환기로서의 헤테로사이클릴에는 스피로헤테로사이클릴이 포함될 수 있다. 융합된 헤테로사이클릴 고리의 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀리닐, 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[2,3-c]피리디닐, 인돌리닐 및 아이소인돌리닐을 들 수 있고, 헤테로사이클릴은 융합된 시스템의 고리를 통해 결합될 수 있다.

[0050] "헤테로사이클릴알킬"은 "헤테로사이클릴-알킬-" 기를 지칭한다.

[0051] "헤테로사이클릴옥시"는 "헤테로사이클릴-O-" 기를 지칭한다.

[0052] "옥심"은 $-CR^Y(=NOH)$ 기를 지칭하며 R^Y 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들의 각각은 본원에서 정의된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0053] "설폰닐"은 $-S(O)_2R^Y$ 기를 지칭하며, R^Y 는 is 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들의 각각은 본원에서 정의된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 설폰닐의 예는 메틸설폰닐, 에틸설폰닐, 페닐설폰닐 및 톨루엔설폰닐이다.

[0054] "설피닐"은 $-S(O)R^Y$ 기를 지칭하며, R^Y 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들의 각각은 본원에서 정의된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 설피닐의 예는 메틸설피닐, 에틸설피닐, 페닐설피닐, 및 톨루엔설피닐이다.

[0055] "설포나미도"는 $-SO_2NR^YR^Z$ 및 $-NR^YSO_2R^Z$ 기를 지칭하며, R^Y 및 R^Z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고; 이들의 각각은 본원에서 정의된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0056] 용어 "선택적인" 또는 "선택적으로"는 후속해서 기술된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있고 기술에는 상기 사건 또는 상황이 일어난 경우와 그렇지 않은 경우가 포함되는 것을 의미한다. 또한, 용어 "선택적으로 치환된"은 치환되지 않거나 치환된 기를 지칭한다.

[0057] 본원에서 사용된 용어 "치환된"은 임의의 하나 이상(예컨대, 1 내지 5개 또는 1 내지 3개)의 수소 원자가 한정하는 것은 아니지만 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 알킬티오, 아실, 아미도, 아미노, 아미디노, 아릴, 아릴알킬, 아지도, 카바모일, 카르복실, 카르복실 에스테르, 시아노, 사이클로알킬, 사이클로알콕시, 사이클로알킬알킬, 구아니디노, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, $-NHNH_2$, $=NNH_2$, 이미노, 이미도, 하이드록시, 옥소, 옥심, 니트로, 설폰일, 설피닐, 알킬설폰일, 알킬설피닐, 티오시아네이트, $-S(O)OH$, $-S(O)_2OH$, 설피노아미도, 티올, 티옥소, N-옥사이드 또는 $-Si(R^y)_3$ 과 같은 비-수소 기로 대체되며, 여기서 각각의 R^y 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴인 기를 지칭한다.

[0058] 특정 구체예에서, "치환된"은 하나 이상(예컨대, 1 내지 5개 또는 1 내지 3개)의 수소 원자가 독립적으로 중수소, 할로, 시아노, 하이드록실, 이미노, 니트로, 아지도, 옥소, 티옥소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 알콕시, 티오알킬, 할로알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-NR^gC(=O)NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)OR^h$, $-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$, $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-OC(=O)OR^g$, $-OC(=O)R^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-OC(=O)NR^gR^h$, $-OR^g$, $-SR^g$, $-S(=O)R^g$, $-S(=O)_2R^g$, $-OS(=O)_{1-2}R^g$, $-S(=O)_{1-2}OR^g$, $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $=NSO_2R^g$, $=NOR^g$, $-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $-SF_5$, 또는 $-SCF_3$ 으로 대체된 기를 지칭한다. 특정 구체예에서, "치환된"은 또한 하나 이상(예컨대, 1 내지 5개 또는 1 내지 3개)의 수소 원자가 $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-CH_2SO_2R^g$, 또는 $-CH_2SO_2NR^gR^h$ 로 대체된 기를 의미한다. 전술한 설명에서, R^g 및 R^h 는 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 티오알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로아릴알킬이거나, 또는 R^g 및 R^h 중 2개는 그것들이 부착되는 원자와 함께 취해져서 옥소, 할로, 아미노, 하이드록실, 또는 알콕시로 선택적으로 치환된 옥소, 할로, 또는 알킬로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성한다.

[0059] 추가 치환기가 무한하게 첨부된 치환기를 정의함으로써 도달된 중합체 또는 유사한 무제한 구조(예컨대, 자체적으로 치환된 아릴 기로 치환된 치환된 알킬을 갖는 치환된 아릴, 이것은 치환된 헤테로알킬 기에 의해 추가로 치환되는 식임)는 위의 정의로부터 발생하는 것으로 의도되지 않는다. 달리 주지되지 않는 한, 본원에서 기술된 화합물에서 연속 치환의 최대 수는 3이다. 예를 들어, 치환된 아릴 기의 2개의 다른 치환된 아릴 기로의 연속 치환은 ((치환된 아릴)치환된 아릴) 치환된 아릴로 제한된다. 유사하게, 위의 정의는 화학적으로 실현될 수 없거나 분리될 수 없는 치환 패턴을 갖는 화합물(예컨대, 5개의 불소로 치환된 메틸 또는 3개의 연속적인 산소 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 기)을 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 그러한 허용될 수 없는 치환 패턴은 숙련된 기술자에게 잘 알려져 있다. 화학적 기를 수식하기 위해 사용될 때, 용어 "치환된"은 본원에서 정의된 다른 화학적 기를 기술할 수 있다.

[0060] 특정 구체예에서, 본원에서 사용되는 바, 구절 "하나 이상의"는 1 내지 5를 지칭한다. 특정 구체예에서, 본원에서 사용되는 바, 구절 "하나 이상의"는 1 내지 3을 지칭한다.

[0061] 본원에서 제공된 임의의 화합물 또는 구조는 화합물의 미표지 형태뿐만 아니라 "동위원소 풍부 유사체"를 나타내는 것으로 의도된다. 화합물의 동위원소 풍부 형태는 또한 "표지된"으로 언급될 수 있다. 동위원소 풍부 유사체는 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 동위원소가 풍부한 것을 제외하고 본원에서 묘사된 구조를 가진다. 본원에서 기술된 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소, 및 요오드의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , 및 ^{125}I 를 들 수 있다. 일반적으로, 동위원소 풍부 유사체에는 동위원소의 자연적인 풍부성(예컨대, 지표면에서)보다 많은 임의의 동위원소 풍부성을 갖는 화합물이 포함된다. 다양한 동위원소 표지 화합물이 본 개시에 포함되는데, 예를 들어, ^3H , ^{18}F , ^{11}C , ^{13}C , 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 통합된 것들이다. ^{18}F , ^3H , 또는 ^{11}C 로 표지된 화합물은 대사 연구, 반응 동역학 연구, 검출 및 영상 기법, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 포함하는 양전자 방출 단층 촬영(PET) 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영(SPECT) 또는 환자의 방사성 치료에 유용할 수 있다.

- [0062] 용어 "동위원소 풍부 유사체"에는 하나 이상의 수소가 중수소, 예컨대 탄소 원자 상의 수소로 대체되어 있는 본원에 기술된 화합물의 "중수소화 유사체"가 포함된다. 그러한 화합물은 대사에 대해 증가된 내성을 나타낼 수 있고 그로써 포유류, 특히 인간에게 투여되었을 때 임의의 화합물의 반감기를 증가시키는데 유용할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)]을 참고한다. 그러한 화합물은 기술분야에 잘 알려져 있는 수단에 의해, 예를 들어, 하나 이상의 수소가 중수소로 대체되어 있는 출발 물질을 사용함으로써 합성된다.
- [0063] 개시의 중수소 표지된 또는 치환된 치료 화합물은 분포, 대사, 및 배설(ADME)과 관련하여 개선된 DMPK(약물 대사 및 약물동역학) 특성을 가질 수 있다. 중수소와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 비롯된 특정 치료 장점, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기, 감소된 투여량 요구, 및/또는 치료 지수의 개선을 제공할 수 있다. 개시의 동위원소로 표지된 화합물 및 그것의 전구약물은 일반적으로 아래에 기술된 도식에서 또는 실시예 및 제조에서 개시된 과정을 수행함으로써 동위원소 표지되지 않은 시약에 대해 쉽게 이용 가능한 동위원소 표지 시약으로 치환함으로써 제조될 수 있다. 화합물이 중수소화 유사체로서 기술된 경우, 화합물은 치환기로서 중수소로 유도될 수 있다.
- [0064] 그러한 더 무거운 동위원소, 특히 중수소의 농도는 동위원소 풍부화 인자에 의해 정의될 수 있다. 본 개시의 화합물에서 임의의 원자가 특정 동위원소로서 구체적으로 지정되지 않는다는 것은 그 원자의 임의의 안정적인 동위원소를 나타내는 것을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 위치가 구체적으로 "H" 또는 "수소"로서 지정될 때, 위치는 수소 및 그것의 동위원소를 자연적으로 풍부하게 가지는 것으로 이해된다.
- [0065] 많은 경우에, 본 개시의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그것과 유사한 기의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.
- [0066] 또한 본원에 기술된 화합물의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 및 입체 이성질체의 혼합물이 제공된다. "제약학적으로 허용 가능한" 또는 "생리적으로 허용 가능한"은 수의학적 또는 인간 치료 용도에 적합한 제약학적 조성물을 제조하는데 유용한 화합물, 염, 조성물, 투여 형태 및 다른 물질을 지칭한다.
- [0067] 본원에 기술된 화합물의 "제약학적으로 허용 가능한 염"이란 용어는 주어진 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하며 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. 본원에 기술된 화합물의 "제약학적으로 허용 가능한 염" 또는 "생리적으로 허용 가능한 염"에는, 예를 들어, 염기성 작용기를 가진 화합물을 산과 상호작용시킴으로써 얻어진 산 부가 염, 및 산성 작용기를 가진 화합물을 염기화 상호작용시킴으로써 얻어진 염기 부가 염이 포함된다. 만약 화합물이 산 부가 염으로서 얻어진다면, 산 염의 용액을 염기화함으로써 유리 염기가 얻어질 수 있다. 역으로, 만약 화합물이 유리 염기라면(예컨대, 아민의 유리 염기), 부가 염은 적합한 유기 용매에 유리 염기를 용해시키고 그 용액을 산으로 처리함으로써 생성될 수 있다. 기술분야에 숙련된 사람들은 제약학적으로 허용 가능한 비독성 부가 염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 다양한 합성 방법론을 인지할 것이다. 본원에 기술된 화합물의 제약학적으로 허용 가능한 산 부가 염은 무기 및 유기산으로부터 제조될 수 있다. 적합한 무기산에는, 예컨대, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 등이 포함된다. 적합한 유기산에는, 예컨대, 아세트산, 프로피온산, 글루콘산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 석신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔-설폰산, 살리실산, 등이 포함된다. 마찬가지로, 제약학적으로 허용 가능한 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염에는, 단지 예를 들자면, 나트륨, 칼륨, 리튬, 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 및 마그네슘 염이 포함된다. 유기 염기로부터 유래된 염에는, 한정하는 것은 아니지만, 일차, 이차, 및 삼차 아민의 염, 예컨대 알킬 아민(즉, NH_2 (알킬)), 다이알킬 아민(즉, $\text{HN}(\text{알킬})_2$), 트라이알킬 아민(즉, $\text{N}(\text{알킬})_3$), 치환된 알킬 아민(즉, NH_2 (치환된 알킬)), 이중(치환된 알킬) 아민(즉, $\text{HN}(\text{치환된 알킬})_2$), 삼중(치환된 알킬) 아민(즉, $\text{N}(\text{치환된 알킬})_3$), 알케닐 아민(즉, NH_2 (알케닐)), 다이알케닐 아민(즉, $\text{HN}(\text{알케닐})_2$), 트라이알케닐 아민(즉, $\text{N}(\text{알케닐})_3$), 치환된 알케닐 아민(즉, NH_2 (치환된 알케닐)), 이중(치환된 알케닐) 아민(즉, $\text{HN}(\text{치환된 알케닐})_2$), 삼중(치환된 알케닐) 아민(즉, $\text{N}(\text{치환된 알케닐})_3$), 모노-, 다이- 또는 트라이- 사이클로알킬 아민(즉, NH_2 (사이클로알킬), $\text{HN}(\text{사이클로알킬})_2$, $\text{N}(\text{사이클로알킬})_3$), 모노-, 다이- 또는 트라이- 아릴아민(즉, NH_2 (아릴), $\text{HN}(\text{아릴})_2$, $\text{N}(\text{아릴})_3$), 고리형 아민(예컨대, 피페리딘, 피페라진, 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄), 방향족 아민(예컨대, 피리딘, 퀴놀린), 또는 혼합 아민, 등이 포함된다. 적합한 아민의 구체적인 예로는, 단지 예를 들면, 아이소프로필아민, 트라이메틸 아민, 다이에틸 아민, 트라이(아이소-프로필) 아민, 트라이(n-프로필) 아

민, 에탄올아민, 2-다이메틸아미노에탄올, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, N-에틸피페리딘, 등을 들 수 있다.

[0068] 본원에 기술된 일부 화합물은 호변 이성질체로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 화합물이 아마이드를 포함하는 것으로 유도되는 경우, 화합물은 이미드산 호변 이성질체로서 존재할 수 있고, 화합물이 케톤을 포함하는 것으로 유도되는 경우, 화합물은 또한 에놀 호변 이성질체로서 존재할 수 있다. 어떤 호변 이성질체가 제시되는지에 관계없이 그리고 호변 이성질체 사이의 평형의 본질에 관계없이, 화합물은 기술분야에 통상적인 지식을 가진 사람에게서는 호변 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 이해된다. 그러므로, 예를 들어, 아마이드 함유 화합물은 그것의 이미드산 호변 이성질체를 포함하는 것으로 이해되고, 이미드산 함유 화합물은 그것의 아마이드 호변 이성질체를 포함하는 것으로 이해된다.

[0069] 본원에 기술된 화합물은 비대칭 센터를 포함할 수 있고 그러므로 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 절대입체화학의 측면에서, 아미노산의 경우 (R)- 또는 (S)-로서, 또는 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 다른 입체 이성질체를 유발할 수 있다. 본원에 기술된 화합물은 모든 그러한 가능한 이성질체, 뿐만 아니라 그것들의 라세미 혼합물 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것을 의미한다. 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 키랄 신포닉 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 또는 종래 기법, 예를 들어, 크로마토그래피 및 분별 결정화를 사용하여 분해될 수 있다. 개별 거울상 이성질체의 제조/분리를 위한 종래 기법에는 예를 들어, 키랄 고정상 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 적합한 광학적으로 순수한 전구체 또는 라세미 혼합물의 분해로부터의 키랄 합성이 포함된다. 본원에 기술된 화합물이 이중 결합 또는 다른 기하학적 비대칭 센터를 함유할 때, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 화합물에는 시스- 및 트랜스- 또는 E- 및 Z-기하학적 이성질체가 모두 포함되는 것으로 의도된다.

[0070] "입체 이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 구성되지만 상이한 삼차원 구조를 가지는 화합물 세트 중 하나를 지칭한다. 서로 겹치지 않는 거울 이미지인 입체 이성질체 화합물을 지칭하는 "거울상 이성질체"를 포함하여 다양한 입체 이성질체 및 그것의 혼합물이 고려된다.

[0071] "부분입체 이성질체"는 서로 거울 이미지가 아닌 적어도 2개의 비대칭 원자를 가지는 입체 이성질체 세트 중 하나이다.

[0072] "전구약물"은 그러한 전구약물이 포유류 대상체에게 투여될 때 생체내에서 본원에 기술된 화합물에 따르는 추정되는 활성 모 약물을 방출하는 임의의 분자이다. 전구약물은 변형이 생체내에서 절단되어 모 화합물을 방출할 수 있도록 하는 방식으로 변형된 본원에 기술된 화합물의 형태일 수 있다. 전구약물은 본원에 기술된 화합물에 존재하는 작용기를, 변형이 일상적인 조작으로 또는 생체내에서 모 화합물로 절단되도록 하는 방식으로 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 전구약물에는 본원에 기술된 화합물의 하이드록시, 아미노, 카르복실, 또는 설프하이드릴 기가 생체내에서 절단되어 각각 자유 하이드록시, 아미노, 카르복실, 또는 설프하이드릴 기를 재생할 수 있는 임의의 기에 결합되어 있는 본원에 기술된 화합물이 포함된다. 전구약물의 예에는, 한정하는 것은 아니지만, 본원에 기술된 화합물의 하이드록시 작용기의 에스테르(예컨대, 아세테이트, 포르메이트, 및 벤조에이트 유도체), 아마이드, 구아니딘, 카바메이트(예컨대, N,N-다이메틸아미노카르보닐) 등이 포함된다. 전구약물의 제조, 선택 및 사용은 문헌[T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에서 논의되고, 이들 문헌의 각각은 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0073] 본원에서 사용되는 바, 용어 "기", "모이어티", "라디칼", "치환기", 및 "단편"은 동의어이며 예컨대, 표시된 부착 지점 또는 결합을 통해 분자의 다른 부분에 부착할 수 있는 분자의 부분을 나타내는 것으로 의도된다.

[0074] 용어 "활성제"는 질환 또는 병태의 치료, 개선, 또는 예방에서 생물학적 활성을 가지는 화합물을 나타내기 위해 사용된다. 일부 구체예에서, "활성제"는 제약학적 유용성을 갖는 화합물 또는 그것의 동위원소 표지된 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 전구약물, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이다. 예를 들어, 활성제는 항-신경퇴행성 치료제일 수 있다.

[0075] 용어 "유효량"은, 예를 들어, 개체 또는 환자에서 원하는 반응을 생성하기에 충분한 본원에 기술된 화합물의 양을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은 인간 또는 비인간 환자에게 투여되었을 때, 증상의 개선, 질환 진행의 둔화, 또는 질환의 예방과 같은 치료적 이익을 제공하기에 효과적인 양을 의미하며, 예컨대 치료적 유효량은 본원에 기술된 질환의 증상을 감소시키기에 충분한 양일 수 있다. (치료적) 유효량은 대상체, 치료되는 질환 또는 병태, 대상체의 체중 및 연령, 질환 또는 병태의 중증도, 및 투여 방식에 따라 달라질 수 있고, 그것은 기술분

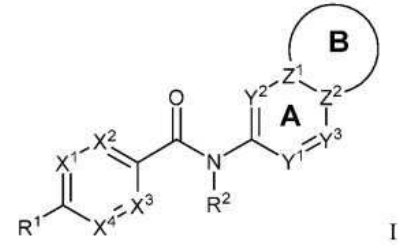
아에 통상적인 지식을 가진 사람에 의해 결정될 수 있다.

- [0076] 용어 "헌팅틴 단백질" 또는 "HTT 단백질"은 본원에서 사용되는 바, 위치 16.3에서 염색체 4의 짧은(p) 아암에 위치한 인간 헌팅틴 유전자(HTT 유전자)에 의해 암호화된 단백질을 지칭한다. 보다 정확하게는, HTT 단백질을 코딩하는 IT₁₅ 유전자는 염색체 4 상에서 염기쌍 3,076,407 내지 염기쌍 3,245,686에 위치한다.
- [0077] 용어 "단백질 응집체"는, 본원에서 사용되는 바, 예를 들어, 잘못 접혀진 HTT 단백질 분자("HTT 단백질 응집체") 또는 잘못 접혀진 β 아밀로이드 단백질 분자("β-아밀로이드 응집체")를 포함하는 불용성 섬유상 아밀로이드일 수 있는 단백질의 응집을 지칭한다. "신경퇴행성 질환에 연루된 단백질"은 야생형으로나 돌연변이된 형태로 그러한 응집체를 형성하는 단백질이거나, 또는 신경퇴행성 질환과 관련된 병리적 과정에 참여하는 단백질일 수 있다.
- [0078] 일부 구체예에서, 용어 "신경퇴행성 질환"은 대상체의 신경계 기능이 손상되어가는 질환 또는 병태를 지칭한다. 신경퇴행성 질환의 예로는 본원에 기술된 것들을 들 수 있다.
- [0079] "치료" 또는 "치료하는"은 환자의 질환 상태의 임의의 치료를 의미하며,
- [0080] a) 질환의 억제(예컨대, 질환 또는 병태로부터 초래된 하나 이상의 증상을 감소시키고/거나, 질환 또는 병태의 정도를 감소시키는 것);
- [0081] b) 질환 또는 병태와 관련된 임상 증상의 발달의 둔화 또는 지체(예컨대, 질환 또는 병태를 안정화시키고/거나, 질환 또는 병태의 악화 또는 진행을 방지 또는 지연시키고/거나, 질환 또는 병태의 확산(예컨대, 전이)을 예방 또는 지연시키는 것); 및/또는
- [0082] c) 질환의 완화, 즉, 임상 증상의 퇴행 유발(예컨대 질환 상태의 개선, 질환 또는 병태의 부분적 또는 전체적인 관해의 제공, 또 다른 약물치료의 효과 향상, 질환 진행의 지연, 삶의 질 증가 및/또는 생존 연장)을 포함한다.
- [0083] "예방" 또는 "예방하는"은 질환 또는 병태의 임상 증상이 발생하지 않도록 하는 질환 또는 병태의 임의의 치료를 의미한다. 일부 구체예에서, 화합물은 질환 또는 병태가 발생할 위험이 있거나(예컨대, 질환 또는 병태와 관련된 유전적 또는 후생적 마커를 보유하거나, 활동에 참여하였거나, 또는 환경적 조건에 노출되었던) 또는 가족력이 있는 대상체(인간 포함)에게 투여될 수 있다.
- [0084] "대상체" 또는 "환자"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이었거나 대상이 될 동물, 예컨대 포유류를 지칭한다. 본원에 기술된 방법은 인간 요법 및 수의학적 적용 모두에 유용할 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체 또는 환자는 포유류이다. 일부 구체예에서 대상체 또는 환자는 인간이다.
- [0085] 본원에 기술된 방법은 생체내에서 또는 생체외에서 세포 집단에 적용될 수 있다. "생체내에서"는 동물 또는 인간 내에서와 같이 살아있는 개체 내에서를 의미한다. 이런 맥락에서, 본원에 기술된 방법은 개체에서 치료적으로 사용될 수 있다. "생체외에서"는 살아있는 개체 외부에서를 의미한다. 생체의 세포 집단의 예로는 시험관내 세포 배양 및 개체로부터 얻어진 유체 또는 조직 샘플을 포함한 생물학적 샘플을 들 수 있다. 그러한 샘플은 기술분야에 잘 알려져 있는 방법에 의해 얻어질 수 있다. 예시의 생물학적 유체 샘플에는 혈액, 뇌척수액, 소변 및 타액이 포함된다. 이런 맥락에서, 본원에 기술된 화합물 및 조성물은 치료 및 실험 목적을 포함하여 다양한 목적에 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 화합물 및 조성물은 주어진 적응증, 세포 유형, 개체, 및 다른 매개변수에 대해 본 개시의 화합물의 투여의 최적 스케줄 및/또는 용량을 결정하기 위해 생체외에서 사용될 수 있다. 그러한 사용으로부터 수집된 정보는 실험 목적으로 또는 임상에서 생체내 치료를 위한 프로토콜을 설정하기 위하여 사용될 수 있다. 본원에 기술된 화합물 및 조성물이 적합할 수 있는 다른 생체의 용도가 아래에서 기술되거나 기술분야에 숙련된 사람들에게 분명해질 것이다. 선택된 화합물은 인간 또는 비인간 대상체에서 안전성 또는 허용 투여량을 조사하기 위하여 추가로 특성화될 수 있다. 그러한 특성은 기술분야에 숙련된 사람들에게 일반적으로 알려져 있는 방법을 사용하여 조사될 수 있다.
- [0086] 별도의 구체예의 맥락에서 명료성을 위해 기술된, 본원에 기술된 특정 특징이 또한 단일 구체예로 조합되어 제공될 수 있는 것이 인정된다. 역으로, 단일 구체예의 맥락에서 간결성을 위해 기술된, 본원에 기술된 다양한 특징이 또한 별도로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공될 수 있다. 식 I 내에 함유된 변수로 표시된 화학적 기에 속하는 구체예의 모든 조합은 그러한 조합이 안정적인 화합물을 초래하는 정도로 각각의 및 모든 조합이 개별적이고 분명하게 열거되는 것처럼 본원에서 구체적으로 포함된다(즉, 화합물은 생물학적 활성을 위해 분리되고, 특성화되고, 테스트될 수 있다). 더불어, 그러한 변수를 기술하는 구체예에서 열거된 화학적 기의 모든 하위조합, 뿐만 아니라 본원에 기술된 용도 및 의학적 적응증의 모든 하위조합이 또한 화학적 기의 각각의 및

모든 하위조합 및 용도 및 의학적 적응증의 하위조합이 개별적이고 분명하게 본원에 열거되는 것처럼 본원에 구체적으로 포함된다. 더불어, 일부 구체예는 각각의 및 모든 조합이 개별적이고 분명하게 열거된 것처럼 본원에 개시된 하나 이상의 추가 작용제의 모든 조합을 포함한다.

화합물

본원에는 HTT를 조절하기 위한 화합물이 제공된다. 특정 구체예에서, 식 I의 화합물:



또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이 제공되며, 식에서:

X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 는 CR^4 또는 N이고, X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 중 적어도 2개, 그러나 3개 이하는 N이며;

각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

Y^1 은 CR^5 또는 N이며;

R^5 는 수소, 헤테로사이클릴옥시, 또는 C_{2-6} 알킬닐, 아릴, C_{1-6} 알콕시, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 또는 시아노로 치환된 C_{1-6} 알콕시이고;

Y^2 는 없거나, CR^6 , 또는 N이며;

R^6 는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 헤테로 사이클릴, $-NH_2$, $-NHR^{17}$, 또는 $-N(R^{17})_2$ 이고, 이용 가능한 질소 원자 상에서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로 선택적으로 치환되며; 그리고

Y^3 은 CR^3 또는 N이며;

R^3 는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 헤테로 사이클릴, $-NH_2$, $-NHR^{17}$, 또는 $-N(R^{17})_2$ 이고, 이용 가능한 질소 원자 상에서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로 선택적으로 치환되며;

각각의 R^{17} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 2개의 R^{17} 은 결합하여 임의의 개재 원자와 함께 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

Z^1 및 Z^2 의 각각은 C 또는 N이며;

고리 A 및 고리 B는 함께 1 내지 3개의 고리 질소 원자를 함유하는 9- 또는 10-원 쌍환식 헤테로아릴을 형성하고;

고리 B는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하며, 이용 가능한 탄소 원자(들) 상에서 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 C_{1-6} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 이용 가능한 질소 원자 상에서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로 선택적으로 치환되며;

[0103] R^1 은 $-L^1-R^{11}$ 이고, L^1 은 $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^{12})-$, $-C_{1-3}$ 알킬렌-, $-O-C_{1-3}$ 알킬렌-, $-N(R^{12})-C_{1-3}$ 알킬렌-이거나, 또는 없으며, R^{11} 은 C_{2-6} 알킬닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고, R^{11} 은 1 내지 4개의 R^{13} 기로 선택적으로 치환되며;

[0104] R^{12} 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0105] 각각의 R^{13} 은 할로, 시아노, 하이드록시, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬, OR^{14} , $-NH_2$, $-NHR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C_{1-6}$ 알킬렌- NH_2 , $-C_{1-6}$ 알킬렌- NHR^{14} , $-C_{1-6}$ 알킬렌- $N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NHR^{15}$, $-C(O)N(C_{1-4}$ 알킬) R^{15} , $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-NHC(O)R^{15}$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $C(O)R^{15}$, $-NHS(O)R^{15}$, $-N(C_{1-4}$ 알킬) $S(O)R^{15}$, $-NHS(O)_2R^{15}$, 및 $-N(C_{1-4}$ 알킬) $S(O)_2R^{15}$ 로부터 독립적으로 선택되며;

[0106] 각각의 R^{14} 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{14} 는 1 내지 6개의 할로, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{3-10} 사이클로알킬, 또는 $-NHSO_2$ -아릴- $N(CH_3)_2$ 로 선택적으로 치환되며;

[0107] 각각의 R^{15} 는 독립적으로 수소, $-OH$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고;

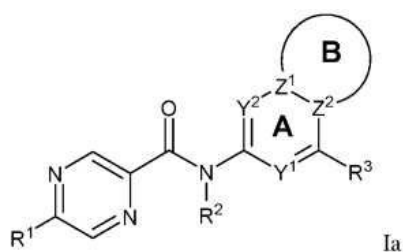
[0108] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 할로, 시아노, 하이드록시, $-NH_2$, $-NHR^{21}$, $-N(R^{21})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, OR^{21} , 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이며;

[0109] 각각의 R^{21} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 및 $-CH_2C(O)NHR^{22}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{21} 은 1 내지 6개의 할로 또는 C_{1-3} 알콕시로 선택적으로 치환되며 R^{22} 는 헤테로사이클릴 및 N_3 으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고; 그리고

[0110] R^2 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;

[0111] 단 R^5 가 수소일 때, R^1 은 $-OCH_2C(O)NHR^{22}$ 로 치환된 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬로 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0112] 특정 구체예에서, 식 Ia의 화합물:

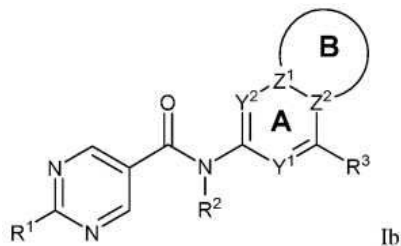


[0113]

[0114] 또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체,

또는 입체 이성질체의 혼합물이 제공되며, 식에서 고리 A, 고리 B, R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Z^1 , 및 Z^2 는 본원에서 정의된 것과 같다.

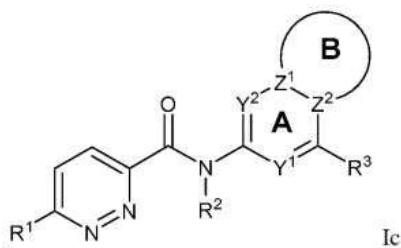
[0115] 특정 구체예에서, 식 Ib의 화합물:



[0116]

[0117] 또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이 제공되며, 식에서 고리 A, 고리 B, R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Z^1 , 및 Z^2 는 본원에서 정의된 것과 같다.

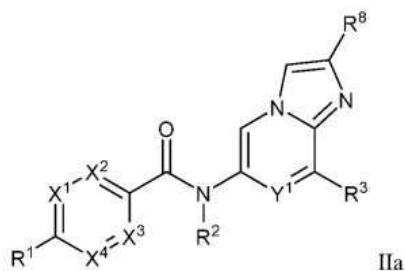
[0118] 특정 구체예에서, 식 Ic의 화합물:



[0119]

[0120] 또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이 제공되며, 식에서 고리 A, 고리 B, R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Z^1 , 및 Z^2 는 본원에서 정의된 것과 같다.

[0121] 특정 구체예에서, 식 IIa의 화합물:

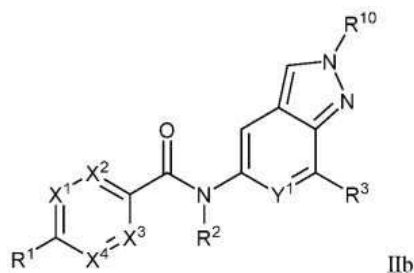


[0122]

[0123] 또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이 제공되며, 식에서 R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , 및 Y^1 은 본원에서 정의된 것과 같고, R^8 은 수소, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 할로알콕시이다.

[0124] 특정 구체예에서, 식 IIa의 화합물이 제공되며, 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 는 본원에서 정의된 것과 같고, Y^1 은 CR^5 이며; R^5 는 본원에서 정의된 것과 같고; R^8 은 수소, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 할로알콕시이다.

[0125] 특정 구체예에서, 식 IIb의 화합물:

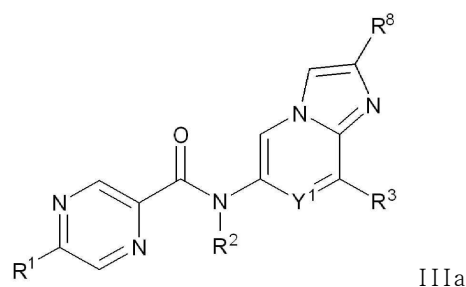


[0126]

[0127] 또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이 제공되며, 식에서 R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , 및 Y^1 은 본원에서 정의된 것과 같고, R^{10} 은 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 할로알킬이다.

[0128] 특정 구체예에서, 식 IIb의 화합물의 화합물이 제공되며, 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 는 본원에서 정의된 것과 같고, Y^1 은 CR^5 이며; R^5 는 헤테로사이클릴옥시 또는 C_{2-6} 알킬닐, 아릴, C_{1-6} 알콕시, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 또는 시아노로 치환된 C_{1-6} 알콕시이고; R^{10} 은 수소, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 할로알킬이다.

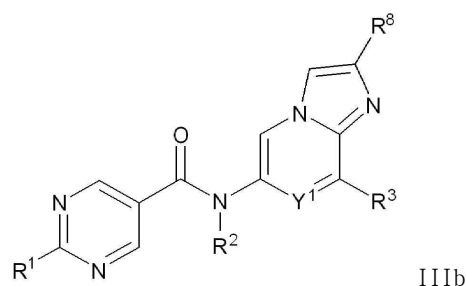
[0129] 특정 구체예에서, 식 IIIa의 화합물:



[0130]

[0131] 또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이 제공되며, 식에서 R^1 , R^2 , R^3 , 및 Y^1 은 본원에서 정의된 것과 같고, R^8 은 수소, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 할로알콕시이다.

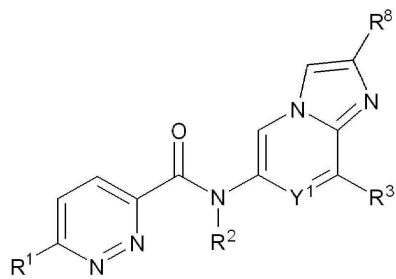
[0132] 특정 구체예에서, 식 IIIb의 화합물:



[0133]

[0134] 또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이 제공되며, 식에서 R^1 , R^2 , R^3 , 및 Y^1 은 본원에서 정의된 것과 같고, R^8 은 수소, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 할로알콕시이다.

[0135] 특정 구체예에서, 식 IIIc의 화합물:



IIIc

[0136]

[0137]

또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이 제공되며, 식에서 R^1 , R^2 , R^3 , 및 Y^1 은 본원에서 정의된 것과 같고, R^8 은 수소, 할로, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 또는 C_{1-6} 할로알콕시이다.

[0138]

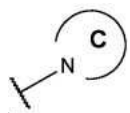
특정 구체예에서, R^{11} 은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬, $-NH_2$, $-NHR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C_{1-6}$ 알킬렌- NH_2 , $-C_{1-6}$ 알킬렌- NHR^{14} , $-C_{1-6}$ 알킬렌- $N(R^{14})_2$, 및 $-C(O)OR^{15}$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이고; 각각의 R^{14} 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며, 각각의 R^{14} 는 1 내지 3개의 할로로 선택적으로 치환되고; R^{15} 는 C_{1-6} 알킬이다.

[0139]

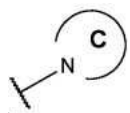
특정 구체예에서, R^{11} 은 C_{1-6} 알킬, R^{16} 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴- C_{1-6} 알킬, 및 $-NHR^{14}$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이며; 각각의 R^{14} 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-10} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0140]

특정 구체예에서, R^{11} 은 사이클로프로필아미노, 메틸, (3-(2-((2-(3-(2-아지도에틸)-3H-다이아지린-3-일)에틸)아미노)-2-옥소에톡시)아세트딘-1-일)메틸, 및 메틸아미노로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기로 선택적으로 치환된다.



[0141]

특정 구체예에서, R^{11} 은  이고, 여기서 고리 C는 1 내지 4개의 R^{13} 기로 선택적으로 치환된 0, 1 또는 2개의 추가 고리 질소 원자를 함유한 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴이다.

[0142]

특정 구체예에서, 고리 C는 1 내지 4개의 R^{13} 기로 선택적으로 치환된 하나의 추가 고리 질소 원자를 함유한 5- 내지 10-원 쌍환식 헤테로사이클릴이다.

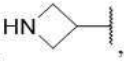
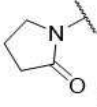
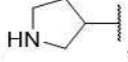
[0143]

특정 구체예에서, 고리 C는 1 내지 4개의 R^{13} 기로 선택적으로 치환된 하나의 추가 고리 질소 원자를 함유한 5- 내지 10-원 스피로쌍환식 헤테로사이클릴이다.

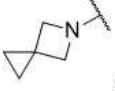
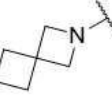
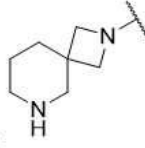
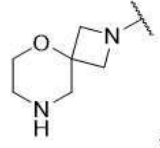
[0144]

특정 구체예에서, 고리 C는 1 내지 4개의 R^{13} 기로 선택적으로 치환된 하나의 추가 고리 질소 원자를 함유한 5- 내지 10-원 융합된 쌍환식 헤테로사이클릴이다.

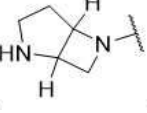
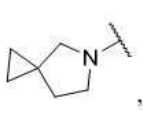
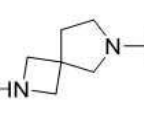
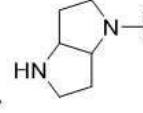
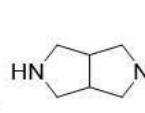
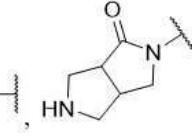
[0145]

특정 구체예에서, R^{11} 은 , , , , ,

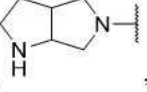
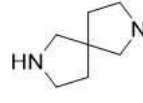
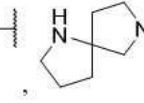
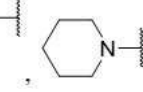
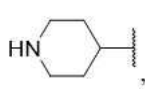
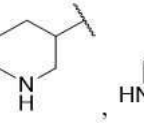
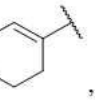
[0146]

, , , , , ,

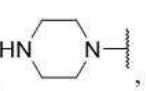
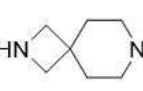
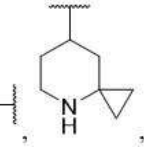
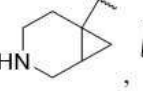
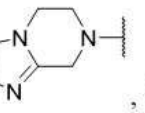
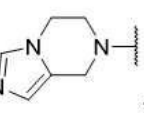
[0147]

, , , , , ,

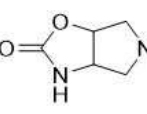
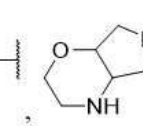
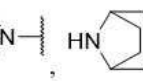
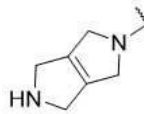
[0148]

, , , , , , ,

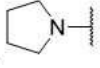
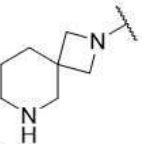
[0149]

, , , , , ,

[0150]

, , , , , 및 로부터 선택되고, 이들의 각
각은 1 내지 4개의 R^{13} 기로 선택적으로 치환된다.

[0151]

특정 구체예에서, R^{11} 은  및 로부터 선택되고, 이들의 각각은 1 내지 4개의 R^{13} 기로 선택적으로 치환된다.

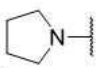
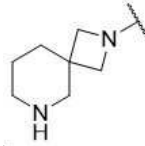
[0152]

특정 구체예에서, R^3 은 할로이다. 특정 구체예에서, R^3 은 수소이다.

[0153]

특정 구체예에서, 각각의 R^4 는 수소이다.

[0154]

특정 구체예에서, R^{11} 은  또는 이고, 이들의 각각은 1 내지 4개의 R^{13} 기로 선택적으로 치환되며; R^5 는 헤테로사이클릴옥시, 또는 C_{2-6} 알킬닐, 아릴, C_{1-6} 알콕시, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 또는 시아노로 치환된 C_{1-6} 알콕시이다.

[0155]

특정 구체예에서, R^5 는 헤테로사이클릴옥시 또는 C_{2-6} 알킬닐, 아릴, C_{1-6} 알콕시, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 또는 시아노로 치환된 C_{1-6} 알콕시이다.

[0156]

특정 구체예에서, R^5 는 헤테로사이클릴옥시이다.

[0157] 특정 구체예에서, R^5 는 C_{2-6} 알킬닐, 아릴, C_{1-6} 알콕시, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 또는 시아노로 치환된 C_{1-6} 알콕시이다.

[0158] 특정 구체예에서, R^5 는 수소이다.

[0159] 특정 구체예에서, R^2 는 수소이다.

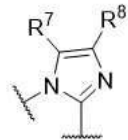
[0160] 특정 구체예에서, L^1 은 없다.

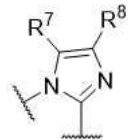
[0161] 특정 구체예에서, Y^1 은 CR^5 이다. 특정 구체예에서, Y^1 은 N이다.

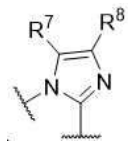
[0162] 특정 구체예에서, Y^2 는 CR^6 이다.

[0163] 특정 구체예에서, Y^3 은 CR^3 이다.

[0164] 특정 구체예에서, 고리 B는 1 내지 3개의 질소 원자를 함유한 5-원 헤테로아릴이다.



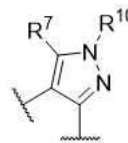
[0165] 특정 구체예에서, 고리 B는  이고; R^7 은 수소이며; R^8 은 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구체예에서, 고리 B는



이고; R^7 은 수소이며; R^8 은 C_{1-3} 알킬이다.



[0166] 특정 구체예에서, 고리 B는  이고; R^7 은 수소이며; R^{10} 은 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구체예에서, 고리 B는



이고; R^7 은 수소이며; R^{10} 은 C_{1-3} 알킬이다.

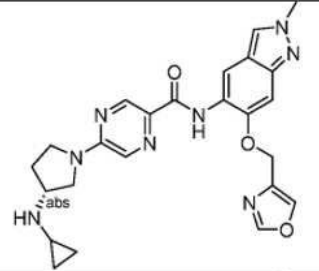
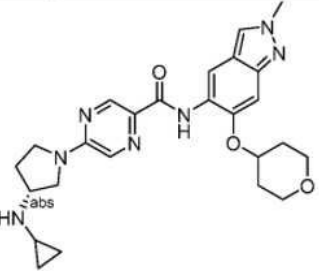
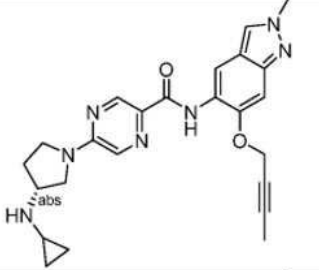
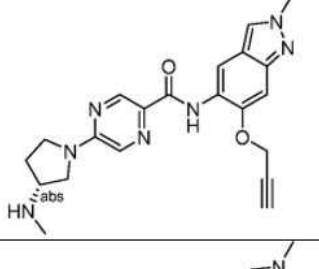
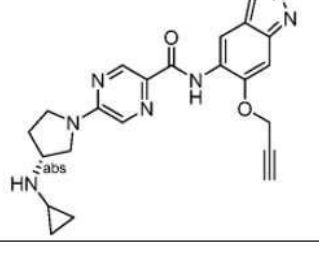
[0167] 특정 구체예에서, 본원에 기술된 화합물, 또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물, 및 제약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 제약학적 조성물이 제공된다.

[0168] 특정 구체예에서, 환자에게 치료적 유효량의 본원에 기술된 화합물 또는 제약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자에서 헌팅턴병을 치료하는 방법이 제공된다.

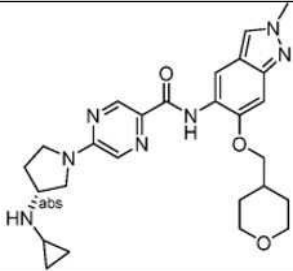
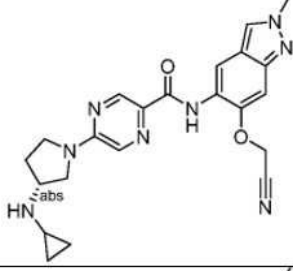
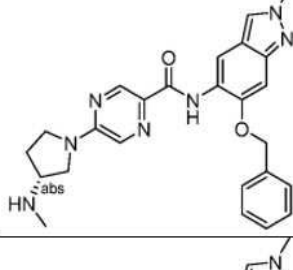
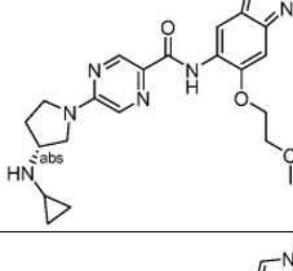
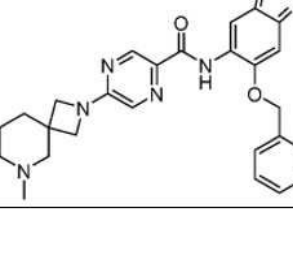
[0169] 특정 구체예에서, 환자에게 치료적 유효량의 본원에 기술된 화합물 또는 제약학적 조성물을 제2 활성제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자에서 헌팅턴병을 치료하는 방법이 제공된다.

[0170] 또한 표 1로부터 선택된 화합물, 또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이 제공된다:

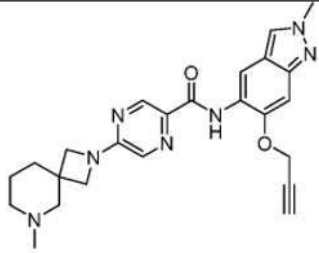
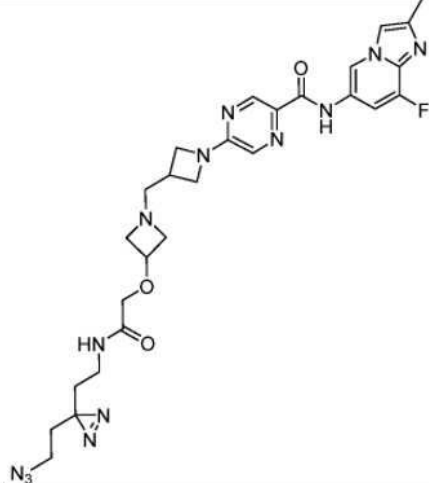
표 1

실시예	구조	검출된 MS
1		475.2
2		478.2
3		446.2
4		406.2
5		432.2

[0171]

6		492.5
7		433.5
8		458.2
9		452.5
10		498.2

[0172]

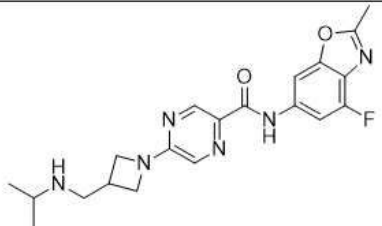
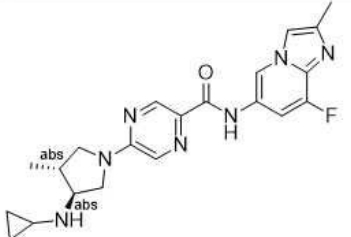
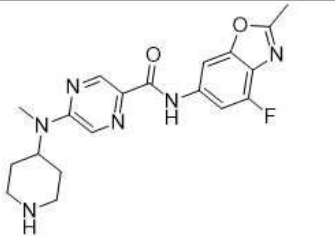
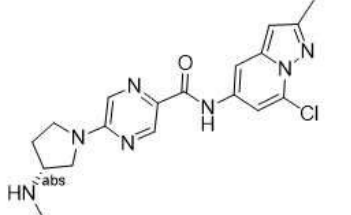
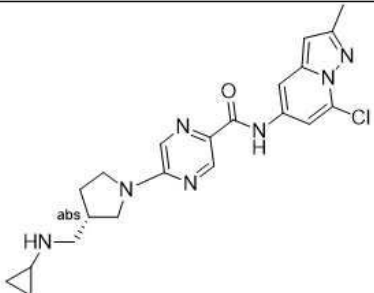
11		446.2
45		606.2

[0173]

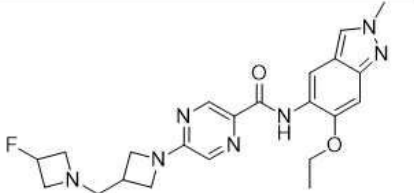
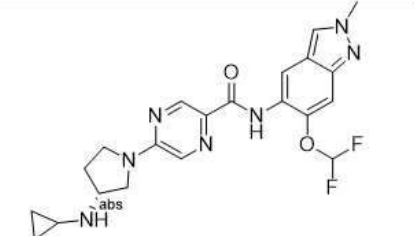
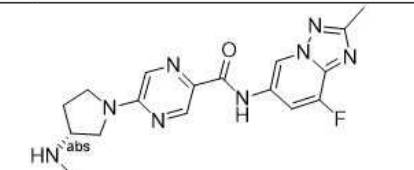
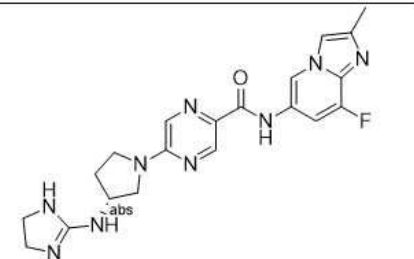
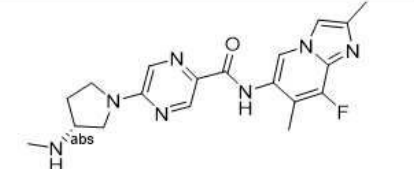
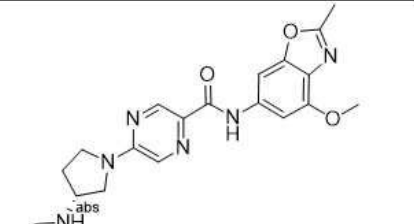
[0174]

또한 표 2로부터 선택된 화합물, 또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이 제공된다:

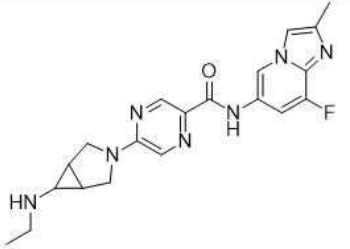
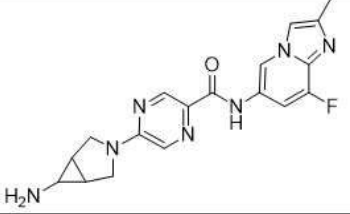
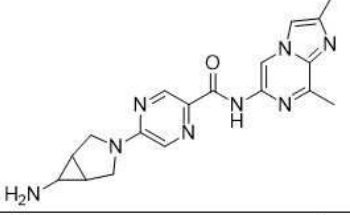
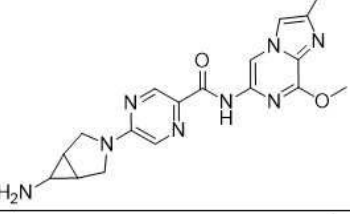
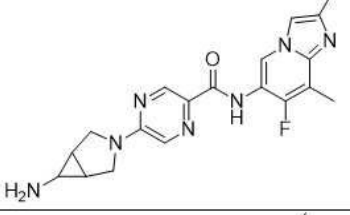
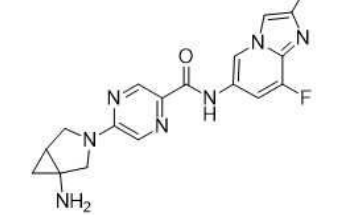
표 2

실시예	구조	검출된 MS
12		399.5
13		410.4
14		385.4
15		386.2
16		426.2

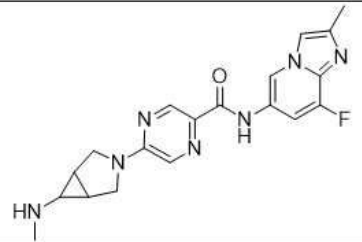
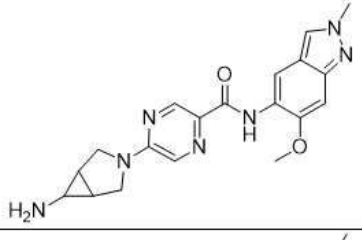
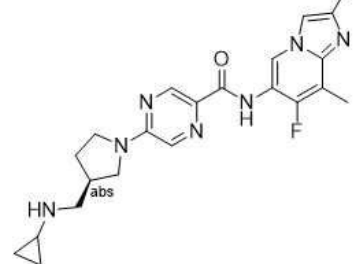
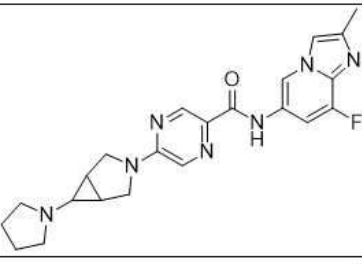
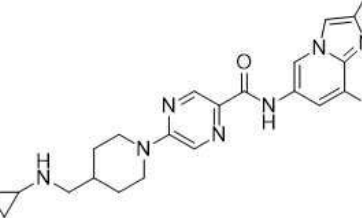
[0175]

17		440.2
18		444.2
19		371.4
20		424.5
21		384.2
22		383.2

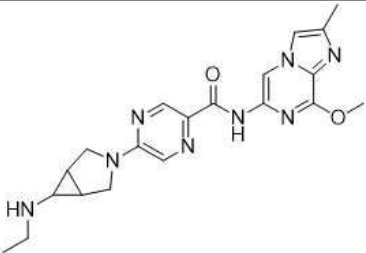
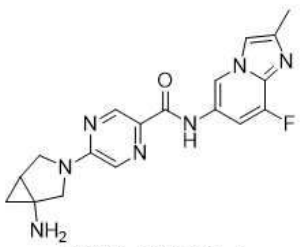
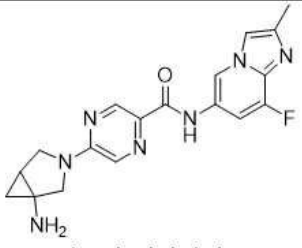
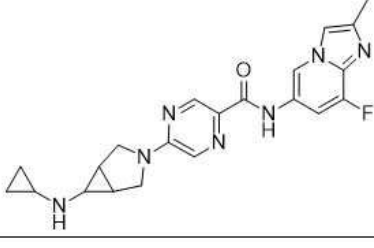
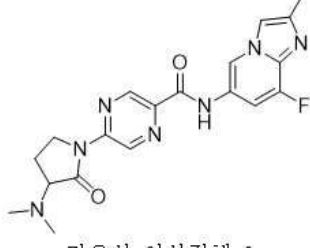
[0176]

23		396.2
24		368.2
25		365.4
26		381
27		382.2
28	 거울상 이성질체 1 + 거울상 이성질체 2	368

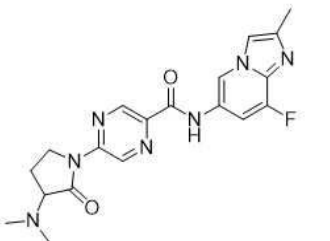
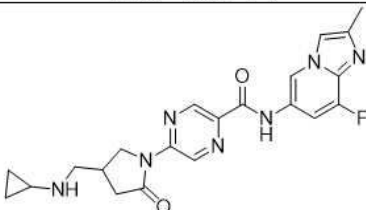
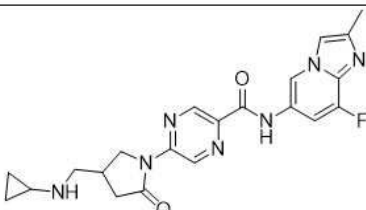
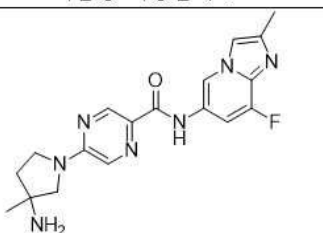
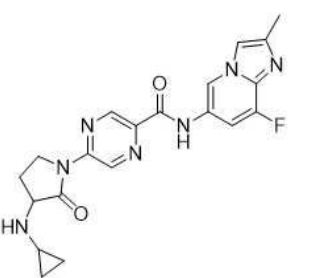
[0177]

29		382.4
30		380.4
31		424.4
32		422.2
33		424.4

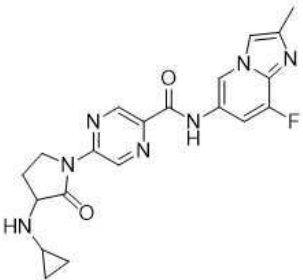
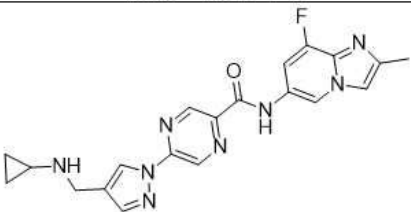
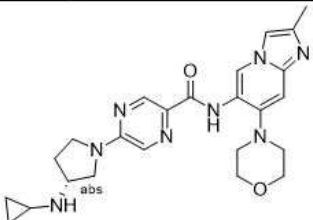
[0178]

34		409.2
35	 거울상 이성질체 2	368.2
36	 거울상 이성질체 1	368.4
37		408.2
38	 거울상 이성질체 2	398.2

[0179]

39	 거울상 이성질체 1	398.2
40	 거울상 이성질체 1	424.2
41	 거울상 이성질체 2	424.2
42	 거울상 이성질체 1 + 거울상 이성질체 2	370.5
43	 거울상 이성질체 1	410.3

[0180]

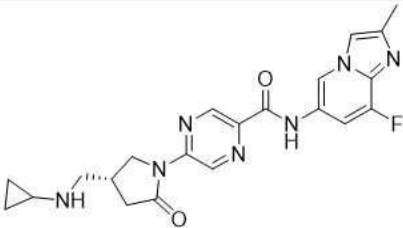
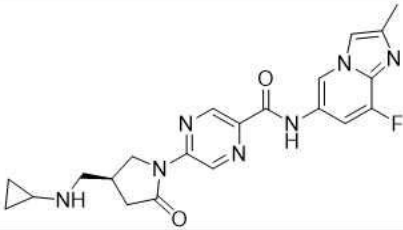
44	 거울상 이성질체 2	410.4
46		407.4
47	 abs	463.5

[0181]

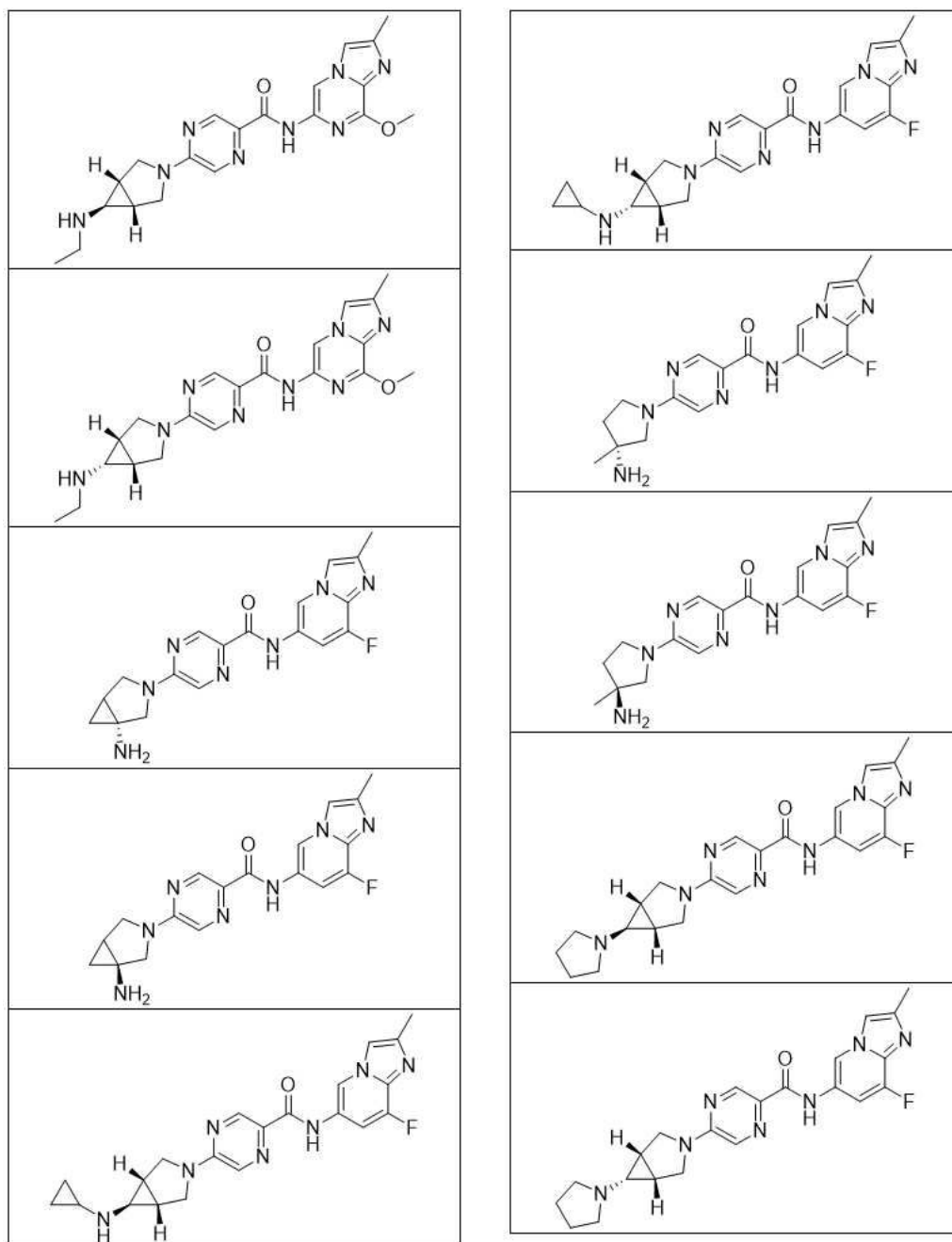
[0182]

또한 표 2A로부터 선택된 화합물, 또는 그것의 동위원소 풍부 유사체, 제약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 호변 이성질체, 입체 이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물이 제공된다:

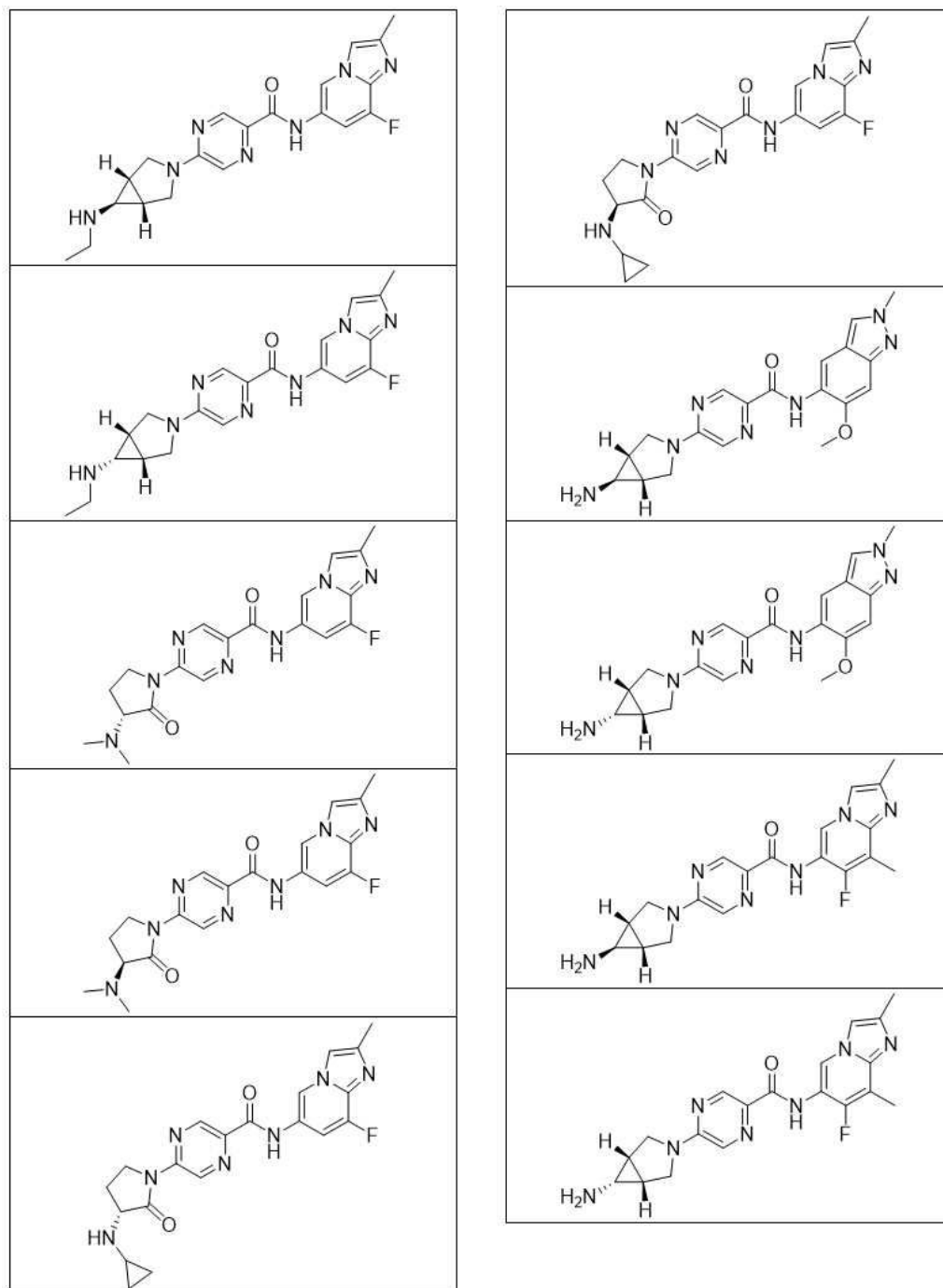
【표 2A】

구조
 

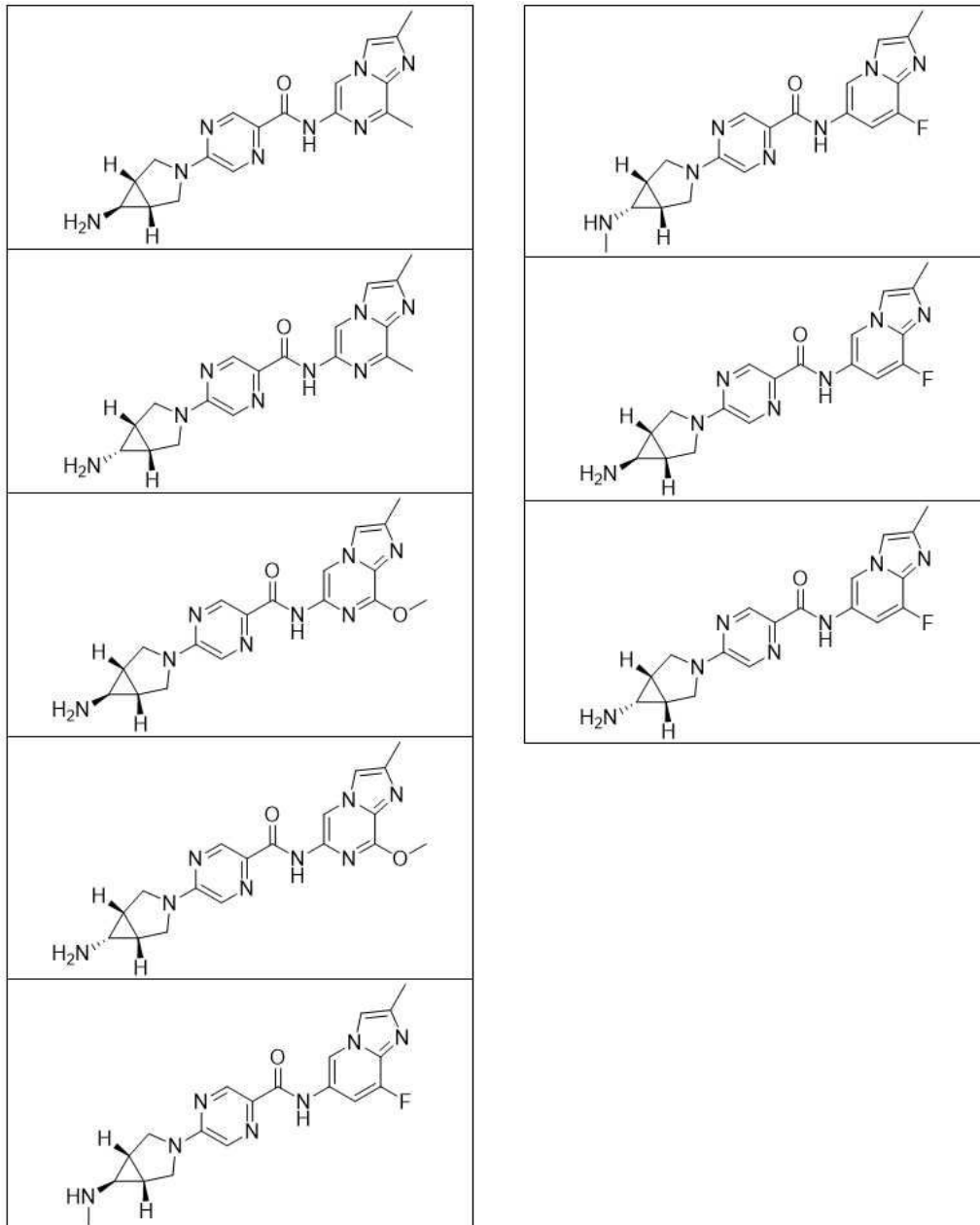
[0183]



[0184]



[0185]



[0186] 적응증 및 치료 방법

[0187] 본원에 기술된 화합물은 적어도 부분적으로 신경퇴행성 질환에 연루된 단백질에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는데 유용할 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 적어도 부분적으로 HTT 단백질에 의해 매개된 질환 또는 병태를 검출하는데 유용하다. 일부 구체예에서, 적어도 부분적으로 신경퇴행성 질환에 연루된 단백질에 의해 매개된 질환 또는 병태의 치료는 본원에 기술된 화합물의 투여를 포함할 수 있다. 치료에는 본원에 기술된 화합물 및 하나 이상의 다른 활성제 및/또는 치료법의 공동 투여가 포함될 수 있다.

[0188] 일부 구체예에서, 치료적 유효량의 본원에 기술된 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자에서 적어도 부분적으로 신경퇴행성 질환에 연루된 단백질에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0189] 예시의 질환 또는 병태는 다음과 같다.

[0190] 헌팅턴병(HD)

[0191] 헌팅턴병(HD)은 신경퇴행 및 뇌 위축뿐만 아니라 운동, 인지, 및 정신적 결함을 특징으로 하는 유전성 진행성 신경퇴행성 병태이다. 위축은 선조체 및 피질에서 시작하여 다른 피질하 뇌 영역으로 확장될 수 있다. HD는 확장된 CAG 반복 트랙이 암호화된 단백질에서 폴리글루타민(폴리Q)의 긴 구간을 초래하는 신경퇴행성 질환 계열에

속한다. 이 계열에는 또한 치상핵적 핵담창구 시상하핵 위축증(dentatorubral-pallidoluysian atrophy, DRPLA), 척추 및 구근 근위축증(spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA) 및 척수소뇌성 운동실조증(spinocerebellar ataxia, SCA)이 포함된다. HD에서, 선조체의 γ -아미노부티르산 방출 가시 돌출 뉴런의 선택적 신경퇴행이 관찰되었지만, 다른 많은 뇌 영역에서 뉴런 손실이 또한 보고되었다. HD의 증상에는 운동 제어의 손실, 정신적 증상, 기억, 및/또는 인지 손상이 포함된다.

[0193] 헌팅턴 단백질(HTT 단백질)은 아미노 말단에 다형 글루타민/프롤린 풍부 도메인을 함유하는 348-kDa 다중도메인 단백질이다. 그것을 암호화하는 IT₁₅ 유전자에서 CAG 반복부의 수는 건강한 개인에서는 6 내지 35로 다양하며; 36개 이상의 반복부는 HD 대립유전자로 정의된다. CAG 확장의 길이는 질환 개시 연령과 역으로 상관관계가 있고, 청소년기 발병의 경우는 60개 이상의 반복부의 확장을 특징으로 한다. 감소된 침투는 36 내지 39개 반복부에서 볼 수 있다. 문헌[McColgan P, et al., Huntington's disease: a clinical review, Eur. J. Neurology, 2017, Vol. 25, 24-34]을 참고하며, 이 내용은 전체적으로 본원에 참조로 포함된다. 더 긴 폴리Q 도메인은 HTT 단백질의 형태적 변화를 유도하는 것으로 여겨지며, 이것은 HTT 단백질이 많은 경우 핵 봉입체로서 표시되는 세포내 응집체를 형성하게 한다. 그러나, 응집체는 또한 핵 외부에서도 형성될 수 있다. HTT 단백질은 뉴런의 핵, 세포체, 수상돌기 및 신경 말단에 존재하며, 또한 골지체, 소포체, 및 미토콘드리아를 포함한 많은 소기관과 관련되어 있다.

[0194] 헌팅턴병의 진단은 확인된 가족력 또는 양성 유전자 테스트 및 통합 HD 등급 척도(UHDRS) 총 운동 점수(TMS) 진단 신뢰도 점수에 의해 정의된 운동 장애의 시작을 토대로 한다. 이 점수 등급은 0부터 4의 범위이며, 4의 점수가 운동 개시 또는 '표시된' HD를 정의한다. 그러나, 미묘한 운동, 인지 및 정신적 결함은 표시된 질환의 개시 전에 최대 10-15년 전에 확인될 수 있고 이것은 질환의 사전 표시 단계로 언급된다.

[0195] 헌팅턴병(HD) 단계는 예컨대 문헌[Winder, J.Y. et al., Assessment Scales for Patients with Advanced Huntington's Disease: Comparison of the UHDRS and UHDRS-FAP, Mov Disord Clin Pract. 2018 Sep-Oct; 5(5): 527-533]에서 기술되며, 이 내용은 전체적으로 본원에 참조로 포함된다. HD는 초기 단계(단계 1 또는 2 총 기능 용량(TFC) 점수), 중기 단계(단계 3 TFC 점수), 또는 후기 단계(단계 4 또는 5 TFC 점수)로서 분류될 수 있다. 예컨대, 문헌[Shoulson, I. et al., Huntington disease: Clinical care and evaluation, Neurology, 1979, Vol. 29(1), 1; Shoulson, I., Huntington disease: functional capacities in patients treated with neuroleptic and antidepressant drugs, Neurology, 1981, Vol. 31(10), 1333-35]을 참고한다. 생물학적, 임상적, 및 기능적 평가를 토대로 한 새로운 프레임워크(HD-ISS)가 최근에 공개되었다(Tabrizi et al, Huntington's disease Regulatory Science Consortium(HD-RSC), A biological classification of Huntington's disease: the Integrated Staging System. Lancet Neurol. 2022, 21, 632-644). HD에 의해 가장 많이 영향을 받고, 그래서 HTT 단백질 비정상을 가장 많이 함유할 가능성이 있는 것으로 여겨지는 뇌의 부분은 종합적으로 기저핵으로 알려져 있는 뇌의 기저에 있는 신경 세포 그룹이다. 기저핵은 신체의 근육 유도된 움직임, 또는 "운동 움직임"을 조직한다. 기저핵의 주요 구성요소는 미상핵 및 조가비핵(함께 선조체로 알려짐) 및 담창구(외부 및 내부 영역)이다. 흑질 및 시상하핵이 또한 기저핵의 일부로서 종종 포함된다.

[0196] 기저핵은 주로 운동 제어, 뿐만 아니라 다른 역할, 예컨대 운동 학습, 실행 기능 및 행동, 및 감정을 담당하는 피질하 핵 그룹이다. 기저핵 네트워크의 붕괴는 여러 운동 장애에 기여하는 것으로 여겨진다. 기저핵의 정상적인 기능은 임의의 주어진 순간에 운동 촉진 또는 억제 정도를 결정하기 위해 각각의 핵 내에서 뉴런 흥분성을 미세하게 조정하는 것을 필요로 한다. 이것은 중간 가시 뉴런의 흥분성이 여러 시냅스전 및 시냅스후 메커니즘 뿐만 아니라 개재뉴런 활성화에 의해 제어되고, 여러 반복성 또는 내부 기저핵 회로에 의해 보호되는 선조체의 복잡한 조직에 의해 매개된다. 기저핵의 운동 회로는 2개의 진입 지점인 선조체 및 시상하 핵, 및 출구인 담창구 내측 부분을 가지며, 운동 시상을 통해 피질에 연결된다.

[0197] 본원에 기술된 화합물은 대상체에게 투여될 때 뉴런 퇴행을 억제할 수 있다. 일부 구체예에서, 뉴런 퇴행을 억제하는 것에는 뉴런에서 축삭돌기 또는 뉴런 퇴행을 억제하는 것이 포함될 수 있다. 그러한 억제는 전체 뉴런 또는 그것의 일부, 예컨대 뉴런 세포체, 축삭돌기 및 수상돌기와 관련된다. 이것은, 예를 들어, 기술분야에 알려져 있는 방법에 따라 신경학적 기능의 분석에 의해 평가될 수 있다.

[0198] 본원에 기술된 화합물의 투여는 본원에 기술된 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 구제, 예를 들어, 적어도 10% 감소(예컨대, 적어도 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 100%)를 초래할 수 있다. 질환 또는 병태는 질환, 병태, 또는 신경계의 외부에 일차 효과를 가지는 치료법; 물리적, 기계적 또는 화학적 외상에 의해 유발된 신경계에 대한 손상; 자가면역 신경 퇴행; 감염에 이

차적인 신경퇴행; 및/또는 눈의 신경퇴행에 이차적인 신경계의 장애일 수 있다. 신경 퇴행의 증상에는, 예컨대, 떨림, 움직임 둔화, 운동실조, 균형 상실, 우울증, 인지 기능 저하, 단기 기억 상실, 장기 기억 상실, 혼란, 성격 변화, 언어 장애, 감각 지각 상실, 촉각 과민증, 사지 마비, 근육 약화, 근육 마비, 근육 경련, 근육 경축, 식습관의 심각한 변화, 과도한 두려움이나 걱정, 불면증, 망상, 환각, 피로, 허리 통증, 흉통, 소화 장애, 두통, 빠른 심박수, 현기증, 시력 흐림, 시력의 그림자 또는 시야 부족, 변형시, 색각 장애, 밝은 빛에 노출된 후 시각 기능 회복 감소, 시각 대비 감도 상실이 포함된다.

[0199] 본원에 기술된 화합물의 투여는 하나 이상의 본원에 기술된 화합물이 투여되지 않은 뉴런 집단 또는 대상체에서 퇴행하는 뉴런(또는 그것의 뉴런체, 축삭돌기, 또는 수상돌기)의 수에 비교하여 뉴런 집단에서 또는 대상체에서 퇴행하는 뉴런(또는 그것의 뉴런체, 축삭돌기, 또는 수상돌기)의 수의 적어도 10% 감소(예컨대, 적어도 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%)를 초래할 수 있다.

[0200] 뉴런은 조직 및 기관으로부터 중추신경계(구심성 또는 감각 뉴런)로 정보를 전달할 수 있고 중추신경계로부터 이펙터 세포에 신호를 전송할 수 있다. 개재뉴런으로 표시된 다른 뉴런은 중추신경계(뇌 및 척추) 내에서 뉴런을 연결한다. 개시에 따른 치료가 적용될 수 있는 뉴런 유형의 구체적인 특정 예로는 소뇌 과립 뉴런, 등근 신경절 뉴런, PNS 뉴런(예컨대 감각 뉴런), 및 피질 뉴런을 들 수 있다. 개시에 따른 치료가 적용될 수 있는 뉴런 유형의 다른 예로는 성상세포 및 미세아교세포를 들 수 있다.

[0201] 신경퇴행성 질환은 대상체의 신경계 기능이 손상되어가는 질환 또는 병태이다. 신경퇴행성 질환의 예로는, 예컨대, 알렉산더병(Alexander's disease), 알퍼스병(Alper's disease), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 근위축성 측색 경화증(Amyotrophic lateral sclerosis), 모세혈관확장성 운동실조증(Ataxia telangiectasia), 바텐 병(Batten disease)(또한 스피클마이어-포그트-쇼그렌-바텐병(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten disease)으로도 불림), 소 해면상 뇌병증(Bovine spongiform encephalopathy, BSE), 카나반병(Canavan disease), 코케인 증후군(Cockayne syndrome), 피질기저 변성(Corticobasal degeneration), 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease), 전두측두엽 치매(frontotemporal dementia), 게르스트만-슈트로이스슬러-샤잉커 증후군(Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome), 헌팅턴병, HIV 관련 치매, 케네디병(Kennedy's disease), 크라베병(Krabbe's disease), 쿠루병(kuru), 로이소체 치매(Lewy body dementia), 마카도-조셉병(Machado-Joseph disease)(척수소뇌성 실조증 3형(Spinocerebellar ataxia type 3)), 다발성 경화증(Multiple sclerosis), 다계통 위축증(Multiple System Atrophy), 기면병(Narcolepsy), 신경보렐리아증(Neuroborreliosis), 파킨슨병(Parkinson's disease), 펠리제우스-메르츠바하병(Pelizaeus-Merzbacher disease), 픽병(Pick's disease), 원발성 측색 경화증(Primary lateral sclerosis), 프리온병(Prion disease), 레프섬병(Refsum's disease), 샌드호프병(Sandhoff disease), 쉴더병(Schilder's disease), 악성빈혈에 따른 척수의 아급성 복합 변성(Subacute combined degeneration of spinal cord secondary to Pernicious Anaemia), 조현병(Schizophrenia), 척수소뇌성 운동실조증(Spinocerebellar ataxia), 척수 근위축증(Spinal muscular atrophy), 스틸-리차드슨-올세프스키병(Steele-Richardson-Olszewski disease), 인슐린 저항(insulin resistance), 또는 척수 매독(Tabes dorsalis)을 들 수 있다.

[0202] 일부 구체예에서, 질환 또는 병태는 헌팅턴병(HD), 치상핵적핵담창구시상하핵 위축증(dentatorubropallidolusian atrophy), 척추 및 구근 근위축증, 척수소뇌성 운동실조증, 척추 및/또는 뇌 손상, 만성 폐 고혈압(chronic pulmonary hypertension), 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증, 대뇌 해면 기형(cerebral cavernous malformation), 심혈관 질환(cardiovascular disease), 알츠하이머병(AD), 녹내장(glaucoma), 다발성 경화증(MS), 각막 병변(corneal lesions), 당뇨병(diabetes), 만성 및/또는 신경병성 통증(neuropathic pain), 뇌졸중(stroke), 허혈(ischemia), 망막병증(retinopathy), 척추 근위축증(SMA), 발기부전(erectile dysfunction), 신장병증(nephropathy)(비고혈압성), 고혈압성 신장병증(hypertensive nephropathy), 고혈압(hypertension(높은 혈압)), 광신경 병변(optic nerve lesion), 간 섬유증(hepatic fibrosis), 루푸스(lupus), 이식 후 간 부전(liver failure after transplant), 뇌척수염(encephalomyelitis), 간질(epilepsy), 및 교모세포종(glioblastoma)으로부터 선택된다.

[0203] 추가로, 본원에 기술된 화합물은 기억 상실의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다. 상실의 영향을 받을 수 있고, 따라서 개시에 따라 치료될 수 있는 기억의 유형에는 일화성 기억, 의미 기억, 단기 기억, 및 장기 기억이 포함된다.

[0204] 일부 구체예에서, 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증, 헌팅턴병, 파킨슨병, 프리온병 및 척

수소뇌성 운동실조증으로부터 선택된 신경퇴행성 질환이다. 일부 구체예에서, 신경퇴행성 질환은 트라이뉴클레오타이드 반복 장애로서 분류된다. 일부 구체예에서, 트라이뉴클레오타이드 반복 장애는 범주 I, 범주 II, 범주 III에 속하는 것으로 분류된다.

[0205] 일부 구체예에서, 신경퇴행성 질환은 헌팅턴병이다.

[0206] 또한 본원에 기술된 질환 또는 병태의 진단, 예방, 또는 치료에 사용하기 위한 약물의 제조를 위한 본원에 기술된 화합물의 용도가 제공된다. 예를 들어, 질환 또는 병태는 헌팅턴병일 수 있다.

[0207] 제약학적 조성물 및 그것의 투여

[0208] 본원에 제공된 화합물은 제약학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 그러므로, 본원에는 또한 본원에 기술된 화합물 및 제약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는 제약학적 조성물이 제공된다.

[0209] 적합한 제약학적으로 허용 가능한 부형제로는, 예를 들어, 비활성 고체 희석제 및 충전제, 멸균 수성 용액 및 다양한 유기 용매를 포함한 희석제, 침투 향상제, 가용화제 및 보조제를 들 수 있다. 그러한 조성물은 제약 기술분야에 잘 알려져 있는 방식으로 제조된다. 예컨대, 문헌[Remington's 제약학적 Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed.(1985); 및 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)]을 참고한다.

[0210] 제약학적 조성물은 예를 들어, 경구, 직장, 협측, 비강내, 및 경피 경로를 포함한 다양한 방법에 의해 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 특정 구체예에서, 제약학적 조성물은 동맥내 주사에 의해, 정맥내로, 복강내로, 비경구적으로, 근육내로, 피하로, 경구로, 국소적으로, 또는 흡입제로서 투여될 수 있다.

[0211] 제약학적 조성물은 주사에 의해 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 본원에 기술된 제약학적 조성물이 주사에 의해 투여하기 위해 포함될 수 있는 형태로는, 예를 들어, 수성 또는 참기름, 옥수수유, 면실유, 또는 땅콩 오일을 사용한 유성 현탁액, 또는 에멀전, 뿐만 아니라 엘릭서, 만니톨, 텍스트로스, 또는 멸균 수성 용액, 및 유사한 제약학적 부형제를 들 수 있다.

[0212] 제약학적 조성물은 멸균된 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이런 현탁액은 알려진 기술에 따라 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 제형화될 수 있다. 멸균된 주사 가능한 제제는 또한 비독성 비경구적으로 허용 가능한 비히클, 예를 들어 1,3-부탄다이올 중의 멸균된 주사 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 중에, 물, 링거액, 및 등장성 염화 나트륨 용액이 있다. 더불어, 멸균된, 고정된 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 편리하게 사용된다. 이 목적에 대해, 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 포함한 임의의 혼합된 고정 오일이 사용될 수 있다. 더불어, 올레산과 같은 지방산이 주사 가능한 제제에 유용할 수 있다. 그러한 용액은 적절한 염을 사용하여 0.01% -10% 등장성 용액, pH 5-7로서 제형화될 수 있다.

[0213] 본원에 기술된 화합물은 멸균 매질에 담겨 비경구적으로 투여될 수 있다. 비경구 투여에는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 척수강내 주사, 또는 주입 기술이 포함된다. 본원에 기술된 화합물은 사용된 비히클 및 농도에 따라 비히클에 현탁되거나 용해될 수 있다. 유리하게, 국소 마취제, 보존제, 및 완충제와 같은 보조제가 비히클에 용해될 수 있다. 비경구 투여를 위한 많은 제약학적 조성물에서 담체는 총 조성물의 중량 기준으로 적어도 90%를 포함한다. 일부 구체예에서, 비경구 투여를 위한 담체는 프로필렌 글리콜, 에틸 올레에이트, 피롤리돈, 에탄올, 및 참기름으로부터 선택된다.

[0214] 예를 들어, 주사용 제약학적 조성물은 사이클로텍스트린을 포함할 수 있다. 사이클로텍스트린은, 예를 들어, 하이드록시프로필 사이클로텍스트린 또는 설포부틸에테르 사이클로텍스트린일 수 있다. 사이클로텍스트린은, 예를 들어, α -사이클로텍스트린, β -사이클로텍스트린, 또는 γ -사이클로텍스트린일 수 있다.

[0215] 본원에 기술된 화합물은 또한 미소구, 리포솜, 다른 미세미립자 전달 시스템 또는 혈액을 포함한 특정 조직에 배치된 지속성 방출 제형을 통해 투여될 수 있다. 지속성 방출 담체의 적합한 예로는 공유 물품 형태의 반투과성 중합체 매트릭스, 예컨대, 좌약 또는 미소캡슐을 들 수 있다. 이들의 예는 예컨대, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Gennaro, A. R., Lippincott Williams & Wilkins; 20th edition (Dec. 15, 2000) ISBN 0-912734-04-3 and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems; Ansel, N. C. et al. 7th Edition ISBN 0-683305-72-7]에서 찾아볼 수 있고, 문헌의 전체 개시 내용은 참조로 본원에 포함된다.

[0216] 제약학적 조성물은 경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 제약학적 조성물은, 예를 들어, 캡슐 또는 정제의 형태

일 수 있다. 경구 제형에는 장용 코팅이 포함될 수 있다. 제약학적 조성물의 제조시 본원에 기술된 화합물은 보통 부형제에 의해 희석되고/거나 캡슐, 사세, 종이 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 그러한 담체 내에 동봉될 수 있다. 부형제가 희석제로서 작용할 때, 그것은 고체, 반고체, 또는 액체 물질의 형태일 수 있고, 활성 성분을 위한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용한다. 그러므로, 조성물은 정제, 알약, 분말, 로젠지, 사세, 엘릭서, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 중의), 예를 들어 중량 기준으로 최대 10%의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사 가능한 용액, 및 멸균 포장된 분말의 형태일 수 있다.

[0217] 적합한 부형제의 일부 예로는, 예컨대, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산 칼슘, 알긴산염, 트라가칸트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 멸균수, 시럽, 및 메틸 셀룰로스를 들 수 있다. 제약학적 조성물에는 추가적으로 탈크, 스테아르산 마그네슘, 및 미네랄 오일과 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 메틸 및 프로필하이드록시-벤조에이트와 같은 보존제; 감미제; 및 향미제가 포함될 수 있다.

[0218] 제약학적 조성물은 기술분야에 알려져 있는 과정을 사용함으로써 대상체에게 투여된 후 활성 성분의 빠르거나, 지속적이거나 지연된 방출을 제공하기 위해 제형화될 수 있다. 경구 투여를 위한 제어된 방출 약물 전달 시스템에는 삼투압 펌프 시스템 및 중합체 코팅 저장소 또는 약물-중합체 매트릭스 제형을 포함한 용해 시스템이 포함된다. 본원에서 개시된 방법에 사용하기 위한 또 다른 제형은 경피 전달 장치("패치")를 사용한다. 그러한 경피 패치는 제어된 양의 본원에 기술된 화합물의 연속적이거나 비연속적인 주입을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 제약학적 작용제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 사용은 기술분야에 잘 알려져 있다. 그러한 패치는 제약학적 작용제의 연속적, 박동성, 또는 요구가 있을 때의 전달을 위해 구성될 수 있다.

[0219] 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위하여, 본원에 기술된 화합물은 균질한 혼합물을 함유하는 고체 사전제형 조성물을 형성하기 위하여 제약학적 부형제와 혼합될 수 있다. 이들 사전제형 조성물을 균질한 것으로 언급할 때, 화합물은 조성물이 정제, 알약 및 캡슐과 같은 동등하게 효과적인 단위 투여 형태로 쉽게 세분화될 수 있도록 조성물 전체에 고르게 분배될 수 있다.

[0220] 본원에 기술된 화합물의 정제 또는 알약은 연장된 작용의 장점을 부여하는 투여 형태를 제공하기 위해, 또는 위의 산 조건으로부터 보호하기 위해 코팅되거나 또는 다르게는 혼성될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 알약은 내부 투여 및 외부 투여 구성요소를 포함할 수 있고, 후자는 전자 위에 덮개 형태로 있을 수 있다. 두 구성요소는 위에서의 분해에 저항하고 내부 구성요소가 장으로 온전하게 통과하는 것을 허용하거나, 방출이 지연되도록 작용하는 장용 층(enteric layer)에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 그러한 장용 층 또는 코팅에 사용될 수 있고, 그러한 물질에는 많은 산 및 중합체 산과 셀락, 세틸 알코올, 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질의 혼합물이 포함된다.

[0221] 본원에 기술된 화합물은 예를 들어 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 에멀전, 시럽, 또는 엘릭서와 같은 경구용 액체 제제에 포함될 수 있다. 나아가, 본원에 기술된 화합물을 함유한 제약학적 조성물은 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클로 구성하기 위한 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 그러한 액체 제제는 종래의 첨가제, 예컨대 현탁제(예컨대, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 글루코스/당, 시럽, 젤라틴, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 스테아르산 알루미늄 젤, 및 수소화된 식용 지방), 유화제(예컨대, 레시틴, 소르비탄 모노올레이트, 또는 아카시아), 식용 오일(예컨대, 아몬드유, 분별된 코코넛 오일, 실틸 에스테르, 프로필렌 글리콜 및 에틸 알코올)을 포함할 수 있는 비수성 비히클, 및 보존제(예컨대, 메틸 또는 프로필 *p*-하이드록시벤조에이트 및 소르브산)를 함유할 수 있다.

[0222] 흡입 또는 취입을 위한 조성물에는 제약학적으로 허용 가능한, 수성 또는 유기 용매, 또는 그것의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말이 포함될 수 있다. 액체 또는 고체 조성물은 본원에 기술된 적합한 제약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 경로에 의해 투여된다. 다른 구체예에서, 제약학적으로 허용 가능한 용매 중의 조성물은 비활성 가스의 사용에 의해 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 흡입되거나 또는 분무 장치는 페이스마스크 텐트, 또는 간헐적 양압 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터 바람직하게 경구로 또는 비강을 통해 투여될 수 있다.

[0223] 본원에 기술된 화합물, 또는 그것의 제약학적 조성물은 정통한 의사에 의해 결정된 적절한 용량으로 투여될 수 있다. 화합물 또는 제약학적 조성물은 단일 투여량으로 또는 다중 투여량으로, 그리고 단일 투여 형태로 또는 복수의 투여 형태(예컨대, 2개의 정제 또는 3개의 캡슐)로 투여될 수 있다. 임의의 특정 대상체에 대해, 적절한

용량은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식단, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 조합에 사용된 활성제, 및 대상체의 특정 질환 또는 병태의 중증도를 포함한 다양한 요인에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 용량은 1일당 대상체의 체중 킬로그램당 본원에 기술된 화합물의 밀리그램 수(mg/kg)로서 표시될 수 있다. 약 0.1 내지 약 150 mg/kg의 용량이 적절할 수 있다. 일부 구체예에서, 약 0.1 내지 약 100 mg/kg의 용량이 적절할 수 있다. 일부 구체예에서, 1일당 체중 kg당 약 0.0001 내지 약 100 mg, 체중 kg당 약 0.001 내지 약 50 mg의 화합물, 또는 체중 kg당 약 0.01 내지 약 10 mg의 화합물의 용량이 적절할 수 있다. 일부 구체예에서, 용량은 1일당 다수의 투여로, 예를 들어, 1일당 1회 투여, 1일당 2회 투여, 또는 1일당 3회 투여로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 용량은 2일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 또는 1주에 1회 투여될 수 있다. 대상체 체중에 따라 표준화하는 것은 예컨대 어린이와 성인 모두에서 약물을 사용할 때 또는 개와 같은 비인간 대상체에서 효과적인 투여량을 인간 대상체에 적합한 투여량으로 전환할 때 발생하는 것과 같이, 매우 상이한 크기의 대상체 간 투여량을 조정할 때 특히 유용하다.

[0224] **키트**

[0225] 본원에는 또한 본원에 기술된 화합물 및 적합한 포장을 포함하는 키트가 제공된다. 특정 구체예에서, 키트는 사용 지침서를 추가로 포함한다. 한 측면으로, 키트에는 본원에 기술된 화합물, 및 라벨 및/또는 본원에 기술된 질환 또는 병태의 치료에 화합물을 사용하기 위한 지침이 포함된다.

[0226] 또한 본원에는 적합한 용기에 본원에 기술된 화합물을 포함하는 제조 물품이 제공된다. 용기는 바이알, 단지, 앰플, 사전 로딩된 주사기 및/또는 정맥내 주머니일 수 있다.

[0227] **병용 요법**

[0228] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 추가 활성제와 조합되어 투여된다.

[0229] 본원에 기술된 방법에는 대상체에게 본원에 기술된 화합물 및 하나 이상의 추가 활성제를 동시에 또는 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는, 본원에 기술된 질환 또는 병태, 예를 들어, 헌팅턴병을 검출, 치료 또는 예방하는 방법이 포함된다. 동시 투여를 사용하는 방법에서, 작용제는 조합된 조성물에 존재하거나 별도로 투여될 수 있다. 하나 이상의 추가 활성제와 조합되어 사용될 때, 본원에 기술된 화합물은 추가 활성제의 투여 전에, 동시에, 또는 후에 투여될 수 있다. 투여는 동일한 경로에 의하거나 상이한 경로에 의해 이루어질 수 있다.

[0230] 또한 한정하는 것은 아니지만, 카바마제핀, 클로나제팜, 다이아제팜, 플루옥세틴, 에스시탈로프람, 발프로에이트, 라모트리진, 아미트리프틸린, 이미프라민, 데시프라민, 노르트리프틸린, 파록세틴, 플루옥세틴, 세르트랄린, 테트라벤자인, 할로페리돌, 클로르프로마진, 티오리다진, 설피라이드, 퀘티아핀, 클로자핀, 및 리스페리돈과 같은 헌팅턴병의 치료에 사용된 본원에 기술된 화합물 및 하나 이상의 추가 제약학적 작용제를 포함하는 제약학적 조성물이 제공된다. 유사하게, 본원에 기술된 화합물을 포함하는 제약학적 조성물, 및 한정하는 것은 아니지만, 카바마제핀, 클로나제팜, 다이아제팜, 플루옥세틴, 에스시탈로프람, 발프로에이트, 라모트리진, 아미트리프틸린, 이미프라민, 데시프라민, 노르트리프틸린, 파록세틴, 플루옥세틴, 세르트랄린, 테트라벤자인, 할로페리돌, 클로르프로마진, 티오리다진, 설피라이드, 퀘티아핀, 클로자핀, 및 리스페리돈과 같은 헌팅턴병의 치료에 사용된 하나 이상의 추가 제약학적 작용제를 포함하는 또 다른 조성물을 함유하는 포장된 제약학적 조성물이 또한 제공된다. 일부 구체예에서, 활성제는 카바마제핀, 클로나제팜, 다이아제팜, 플루옥세틴, 에스시탈로프람, 발프로에이트, 라모트리진, 아미트리프틸린, 이미프라민, 데시프라민, 노르트리프틸린, 파록세틴, 플루옥세틴, 세르트랄린, 테트라벤자인, 할로페리돌, 클로르프로마진, 티오리다진, 설피라이드, 퀘티아핀, 클로자핀, 및 리스페리돈이다.

[0231] 또한 대상체에게 본원에 기술된 화합물 및 하나 이상의 추가 작용제를 동시에 또는 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병과 관련된 기억 및/또는 인지 장애를 치료하는 것을 포함하는, 알츠하이머병을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 활성제는 레미닐®, 코그넥스®, 아리셉트®, 엑셀론®, 아카티놀®, 네오토토프®, 엘데프릴®, 에스트로젠, 또는 클리오퀴놀이다.

[0232] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 파킨슨병을 치료하기 위한 활성제와 함께, 예를 들어, L-도파, 도파민 작용물질(예컨대, 브로모크립틴, 페르글라이드, 프라미펙솔, 로피니롤, 카베르골린, 아포모르핀, 및 리수라이드), 도파 탈카르복실화효소 억제제(예컨대, 레보도파, 벤세라지드, 및 카르비도파), 및/또는 MAO-B 억제제(예컨대, 셀레질린 및 라사질린)와 함께 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 알츠하이머병을 치료하기 위한 활성제와 함께, 예를 들어, 아세틸콜린에스테라제 억제제(예컨대, 도네페질, 갈란타민, 및

리바스티그민) 및/또는 NMDA 수용체 길항물질(예컨대, 메만틴)과 함께 투여될 수 있다.

[0233] 화합물의 합성

[0234] 본원에 기술된 화합물은 본원에 개시된 방법 및 그것의 일상적인 변형을 사용하여 제조될 수 있고, 이것은 본원의 개시 및 기술분야에 잘 알려져 있는 방법을 감안할 때 명백할 것이다. 종래의 및 잘 알려져 있는 합성 방법이 본원의 개시 외에 사용될 수 있다. 전형적인 본원에 기술된 화합물의 합성은 다음의 실시예에서 기술되는 것과 같이 이루어질 수 있다. 이용 가능하다면, 시약은 상업적으로, 예컨대, Sigma Aldrich 또는 다른 화학물질 공급처로부터 구입될 수 있다.

[0235] 본원에 기술된 화합물은 쉽게 이용 가능한 출발 물질로부터, 예를 들어, 다음의 일반적 방법 및 과정을 사용하여 제조될 수 있다. 전형적이거나 바람직한 과정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력, 등)이 주어지는 경우, 달리 표시되지 않는 한 다른 과정 조건이 또한 사용될 수 있는 것이 인정될 것이다. 최적 반응 조건은 특정 반응물 또는 사용된 용매에 따라 달라질 수 있지만, 그러한 조건은 일상적인 최적화 과정에 의해 기술분야에 숙련된 사람에게 의해 결정될 수 있다.

[0236] 추가적으로, 기술분야에 숙련된 사람들에게 분명해지는 것과 같이, 특정 작용기가 원치 않는 반응을 진행하는 것을 방지하기 위해 종래의 보호기가 필요할 수 있다. 다양한 작용기에 적합한 보호기뿐만 아니라 특정 작용기를 보호 및 탈보호하기에 적합한 조건이 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 수많은 보호기가 문헌[Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006), *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience]과, 이 문헌에서 인용된 참고문헌에 기술되어 있다.

[0237] 나아가, 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 비대칭("키랄") 중심을 함유할 수 있다. 따라서, 필요하다면, 그러한 화합물은 순수한 입체 이성질체로서, 즉, 개별적인 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체로서 또는 입체 이성질체 풍부 혼합물로서 제조되거나 분리될 수 있다. 모든 그러한 입체 이성질체(및 풍부한 혼합물)는 달리 표시되지 않는 한 본 개시의 범주 내에 포함된다. 순수한 입체 이성질체(또는 풍부한 혼합물)는, 예를 들어, 기술분야에 잘 알려져 있는 광학 활성 출발 물질 또는 입체선택성 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 대안적으로, 그러한 화합물의 라세미 혼합물은, 예를 들어, 키랄 칼럼 크로마토그래피, 초임계 유체 크로마토그래피, 키랄 분해 시약, 등을 사용하여 분리될 수 있다. 거울상 이성질체적으로 순수하거나 풍부해진 화합물이 바람직할 때, 키랄 크로마토그래피 및/또는 거울상 이성질체적으로 순수하거나 풍부해진 출발 물질이 기술분야에서 종래 사용되는 것과 같이 또는 실시예에서 기술되는 것과 같이 사용될 수 있다.

[0238] 다음 반응을 위한 출발 물질은 일반적으로 알려져 있는 화합물이거나 공지 과정 또는 그것의 명백한 변형에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 출발 물질 중 많은 것이 Sigma Aldrich, Alfa Aesar, 등과 같은 상업적 공급처로부터 이용 가능하다. 다른 것들은 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), 및 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)]과 같은 표준 참고 교재에서 기술된 과정 또는 그것의 분명한 변형에 의해 제조될 수 있다.

[0239] 용어 "용매", "비활성 유기 용매" 및 "비활성 용매"는 그것과 연계되어 기술되는 반응 조건 하에서 비활성인 용매(예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란("THF"), 다이메틸포름아미드("DMF"), 클로로포름, 염화 메틸렌(또는 다이클로로메탄), 다이에틸 에테르, 메탄올, 피리딘 등 포함)를 지칭한다. 일반적으로, 용매와 관련하여 본원에서 사용되는 용어 비활성은 탄소-탄소 결합 형성 반응을 통해 관심 있는 표적 화합물을 형성하기 위해 반응이 진행되지 않는 물질을 지칭한다. 반대로 명시되지 않는 한, 본 개시의 반응에 사용된 용매는 비활성 유기 용매이며, 반응은 비활성 기체, 바람직하게는 질소 또는 아르곤 하에서 수행된다.

[0240] 용어 "q.s."는 표시된 기능을 달성하기 위해, 예컨대 용액을 원하는 부피(즉, 100%)로 만들기 위해 충분한 양을 첨가하는 것을 의미한다.

[0241] 또한 아래의 각각의 도식에서, 임의의 치환기의 첨가는 많은 이성질체 생성물(한정하는 것은 아니지만, 거울상 이성질체 또는 하나 이상의 부분입체 이성질체 포함)의 생성을 초래할 수 있고, 그것들은 전부 또는 임의의 것이 종래 기법을 사용하여 분리 및 정제될 수 있는 것이 인정될 것이다.

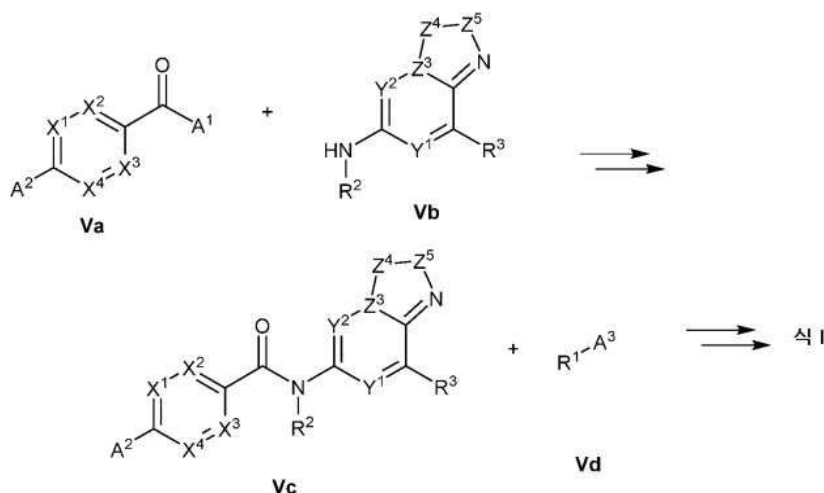
[0242] 동위원소 표지, 예컨대, 중수소 원자를 본원에 기술된 화합물에 포함시키는 것은 적절한 출발 물질(들)을 방사성 동위원소를 포함한 시약과 반응시킴으로써 수행될 수 있다. 방법은 전형적으로 표준 유기 화학 반응과 동일

한 원칙을 따르며, 본 개시에 제공된 방법을 포함하여 기술분야에 숙련된 사람들에게 알려져 있는 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0243] 도식 1은 본원에서 제공된 화합물(예컨대, 식 I의 화합물)의 합성에 대한 예시의 합성 경로를 제공한다. 식 I의 화합물, 또는 본원에서 개기된 다른 식 또는 화합물은 전형적으로 먼저 식 Va 및 Vb를 제공한 후 적합한 조건(예컨대, 아마이드 결합 형성, 친핵성 방향족 치환, 또는 교차 커플링)을 사용하여 원하는 치환기를 부착시킴으로써 제조된다.

[0244] 일부 구체예에서, 식 I의 화합물의 합성은 도식 1을 따라 진행된다. 식 I의 화합물의 합성은 화합물 Va를 화합물 Vb와 커플링시켜 화합물 Vc를 형성하고, 화합물 Vc를 화합물 Vd와 커플링시키고, 하나 이상의 후속 단계에 의해 식 I의 화합물을 제조함으로써 진행될 수 있다.

[0245] 도식 1



[0246]

[0247] 도식 1에서, R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Y^1 , 및 Y^2 는 본원에서 정의된 것과 같다. A^1 , A^2 , 및 A^3 은 아래에서 정의된 것과 같으며, $Z^3-Z^4-Z^5$ 는 $N-CR^7=CR^8$ 또는 $C=CR^7-NR^{10}$ 이다.

[0248] 도식 1에서, 화합물 Va는 A^1 에서 및 화합물 Vb에서는 아민(도식 1에서 나타난 것과 같이)에서 이탈기를 통해 아마이드 결합 형성에 의해 화합물 Vb와 결합될 수 있다. A^1 은 예를 들어, 할로젠화물, 위(pseudo)할로젠화물, 카르복실산, 또는 카르복실레이트와 같은 적합한 이탈기일 수 있다. 화합물 Va는 선택적으로 염기(예컨대, 1-메틸피리다졸, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민)의 존재하에, 및 적합한 용매(예컨대, 아세토니트릴, DMF, 또는 다이클로로메탄과 같은 극성 비양자성 용매) 중에서 A^1 에서 카르복실레이트 기를 활성화시키기 위한 활성화제(예컨대, 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트, HATU, HBTU)에 의해 활성화될 수 있다. 대안적으로, A^1 에서 카르복실레이트는 먼저 활성화제(예컨대, 염화 옥살릴)에 의해 활성화된 후 염기(예컨대, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민)의 존재 하에 화합물 Vb와 조합될 수 있다. 그러한 구체예에서, 화합물 Va의 활성화 형태(예컨대, A^1 이 염화물과 같은 할로젠화물임)는 분리될 필요가 없으며, 반응은 한 포트(pot)에서 수행될 수 있다.

[0249] 도식 1에서, 식 I의 화합물이 제조될 수 있다. 그러므로, 화합물 Vc는 커플링 반응으로, 예컨대, A^2 에서 화합물 Vc에 대한 친핵성 방향족 치환과 같은 친핵성 첨가에 의해 화합물 Vd와 결합될 수 있다. 그러한 구체예에서, A^2 는 적합한 이탈기(예컨대, 염화물 또는 불소화물과 같은 할로젠화물, 또는 설포닐과 같은 위할로젠화물)일 수 있고, A^3 은 수소 원자이거나, R^1 이 음이온으로서 존재하는 경우 양이온(예컨대, 나트륨 이온, 칼륨 이온)일 수 있다. 친핵성 방향족 치환은 염기(예컨대, 트라이에틸아민, 탄산 세슘, NaH, 탄산 칼륨, 피리딘)의 존재 하에, 적합한 용매(예컨대, 다이옥산, DMF, 아세토니트릴, DMSO) 중에서 가열되어(예컨대, 50 내지 200°C의 온도로 가열됨) 수행될 수 있다. 다르게는, 화합물 Vc는 커플링 반응(예컨대, 금속 촉매 커플링 반응)으로 화합물 Vd와 결합될 수 있다. 그러한 구체예에서, 예를 들어, A^2 는 이탈기(예컨대, 염화물 또는 브롬화물과 같은 할로젠화물,

또는 설폰과 같은 위할로젠화물)일 수 있고, R^1 은 적합한 커플링 기능(예컨대, 탄소-탄소 이중 결합)을 포함할 수 있으며 A^3 은 A^2 에 대한 상보적 커플링 파트너(예컨대, 수소 원자 또는 주석- 또는 붕소-함유 기)일 수 있다. 반응은 촉매(예컨대, 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 이염화물)와 함께, 선택적으로 염기(예컨대, 탄산 나트륨)의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0250] 일부 구체예에서, A^2 는 R^1 일 수 있고, 화합물 Vc는 식 I의 화합물로 직접(화합물 Vd와의 반응 없이) 변환될 수 있다.

[0251] 화합물 Va, Vb, Vc, 및/또는 Vd에서, R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Y^1 , Y^2 , Z^4 , 및 Z^5 중 어느 것이든지, 예를 들어 아민 또는 하이드록실 기에서 보호된 형태로 존재할 수 있다. 아민 보호기에는 예를 들어, *tert*-부톡시카르보닐 기를 포함하여 기술분야에 알려지고 본원에 기술된 것들이 포함된다. 그러한 구체예에서, 탈보호의 추가 단계가 필요할 수 있다. 예를 들어, 보호기가 *tert*-부톡시카르보닐 기인 경우, 식 I의 화합물을 제조하기 위하여 산성 탈보호 단계(예컨대, 이옥산 또는 TFA 중에서 HCl을 사용함)가 필요할 수 있다.

[0252] 기술분야에 숙련된 사람은 화합물 Va, Vb, Vc, 또는 Vd 중 어느 것이든지 특정 구체예에 대해 상업적 공급처로부터 이용 가능한 것을 인정할 것이다. 화합물 Va, Vb, Vc, 또는 Vd의 대체 합성은 본원에 기술된 것과 같거나 또는 기술분야에 숙련된 사람들에게 알려진 것과 같을 수 있다.

[0253] 실시예

[0254] 다음의 실시예는 개시의 특정 구체예를 입증하기 위해 포함된다. 기술분야에 숙련된 사람들은 다음의 실시예에서 개시된 기법이 개시의 실시에서 잘 기능하는 기법을 나타내며, 그로써 실시를 위해 특정 방식을 구성하는 것으로 간주될 수 있음을 인정해야 한다. 그러나, 기술분야에 숙련된 사람들은 본 개시에 비추어볼 때, 개시된 특정 구체예에서 많은 변화가 이루어질 수 있고 개시의 사상 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 여전히 유사하거나 같은 결과를 얻을 수 있다는 것을 인정해야 한다.

[0255] 분석 방법

[0256] 산성 QC 방법

[0257] AcHSSC18 - 표준 산성 UPLC-MS

수단	UPLC + Waters DAD + Waters SQD2, 단일 사중극자 UPLC-MS		
MassLynx 파일			
칼럼	Acquity UPLC HSS C18 1.8 μ m 100 x 2.1 mm. (가드 카트리지가 포함), 온도에서 유지됨		
이동상 A	0.1% 포름산이 포함된 물(PureLab Option 장치를 통해 고순도)		
이동상 B	0.1%(부피/부피) 포름산이 포함된 아세토니트릴 (원적외선 등급)		
유량	0.4 mL/분		
구배 프로그램	시간(분)	% A	% B
	0.0	95	05
	0.4	95	05
	6.0	05	95
	6.8	05	95
	7.0	95	05
	8.0	95	05
샘플	0.5-2 μ L (농도 약 0.2 -1 mg/mL).		
검출기	UV, 다이오드 어레이 210 nm-400 nm 분해 1.2 nm 다른 파장 흔적은 DAD 데이터로부터 추출됨		
	MS, ES+ & ES-(MS에 대해 300 μ L/분 스플릿)에서 질량 100-700(또는 HM 방법의 경우 -1500)		

[0258]

[0259] 10 cm_포름산_AQ - 표준 산성 UPLC-MS

수단	UPLC + Waters DAD + Waters SQD2, 단일 사중극자 UPLC-MS		
MassLynx 파일			
칼럼	Acquity UPLC HSS C18 1.8 μ m 100 x 2.1 mm. (가드 카트리지가 포함), 온도에서 유지됨		
이동상 A	0.1% 포름산이 포함된 물(PureLab Option 장치를 통해 고순도)		
이동상 B	0.1%(부피/부피) 포름산이 포함된 아세토니트릴 (원적외선 등급)		
유량	0.5 mL/분		
구배 프로그램	시간(분)	% A	% B
	0.0	95	05
	1.2	95	05
	3.5	0	100
	4.9	0	100
	5	95	05
	6	95	05
샘플	0.5-2 μ L (농도 약 0.2 -1 mg/mL).		
검출기	UV, 다이오드 어레이 210 nm-400 nm 분해 1.2 nm 다른 파장 흔적은 DAD 데이터로부터 추출됨		
	MS, ES+ & ES-(MS에 대해 300 μ L/분 스프릿)에서 질량 100-700(또는 HM 방법의 경우 -1500)		

[0260]

[0261] 산성 1 - 표준 산성 UPLC-MS

수단	UPLC + Shimadzu SQD2, 단일 사중극자 UPLC-MS		
칼럼	Phenomenex C18 Kinetex 칼럼, 5 μ m (4.6 x 150 mm) (가드 카트리지 포함), 온도에서 유지됨		
이동상 A	0.1% 부피/부피 트라이플루오로아세트산이 포함된 물		
이동상 B	0.1% 부피/부피 트라이플루오로아세트산이 포함된 아세토니트릴		
유량	2.0 mL/분		
구배 프로그램	시간(분)	% A	% B
	0.0	95	5
	10.0	0	100
	13.0	0	100
	14.0	95	5
샘플	0.5-2 μ L (농도 약 0.2 -1 mg/mL).		
검출기	UV, 254 nm 및 215 nm		
	MS, ES+ & ES-(MS에 대해 300 μ L/분 스프릿)에서 질량 100-700		

[0262]

[0263] 염기성 QC 방법

[0264] BicarbBEHC18 - 표준 염기성 UPLC-MS

수단	UPLC + Waters DAD + Waters SQD2, 단일 사중극자 UPLC-MS		
MassLynx 파일			
칼럼	Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7 μ m 100 x 2.1 mm. (가드 카트리지가 포함), 온도에서 유지됨		
이동상 A	10 mM 중탄산 암모늄 (탄산 수소 암모늄)이 포함된 물(PureLab Option 장치를 통해 고순도)		
이동상 B	아세트오닐리트릴 (원적외선 등급)		
유량	0.4 mL/분		
구배 프로그램	시간(분)	% A	% B
	0.0	95	05
	0.4	95	05
	6.0	05	95
	6.8	05	95
	7.0	95	05
	8.0	95	05
샘플	0.5-2 μ L (농도 약 0.2 -1 mg/mL).		
검출기	UV, 다이오드 어레이 210 nm-400 nm 분해 1.2 nm 다른 파장 흔적은 DAD 데이터로부터 추출됨		
	MS, ES+ & ES-(MS에 대해 300 μ L/분 스플릿)에서 질량 100-700(또는 HM 방법의 경우 -1500)		

[0265]

[0266] 10 cm_Bicarb_AQ - 표준 염기성 UPLC-MS

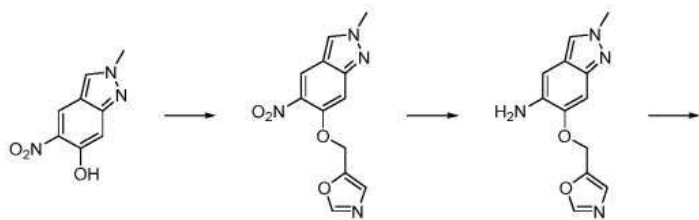
수단	UPLC + Waters DAD + Waters SQD2, 단일 사중극자 UPLC-MS		
MassLynx 파일			
칼럼	Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7 μ m 100 x 2.1 mm. (가드 카트리지가 포함), 온도에서 유지됨		
이동상 A	10 mM 중탄산 암모늄 (탄산 수소 암모늄)이 포함된 물(PureLab Option 장치를 통해 고순도)		
이동상 B	아세트오닐리트릴 (원적외선 등급)		
유량	0.5 mL/분		
구배 프로그램	시간(분)	% A	% B
	0.0	95	05
	1.2	95	05
	3.5	0	100
	4.9	0	100
	5	95	05
	6	95	05
샘플	0.5-2 μ L (농도 약 0.2 -1 mg/mL).		
검출기	UV, 다이오드 어레이 210 nm-400 nm 분해 1.2 nm 다른 파장 흔적은 DAD 데이터로부터 추출됨		
	MS, ES+ & ES-(MS에 대해 300 μ L/분 스플릿)에서 질량 100-700(또는 HM 방법의 경우 -1500)		

[0267]

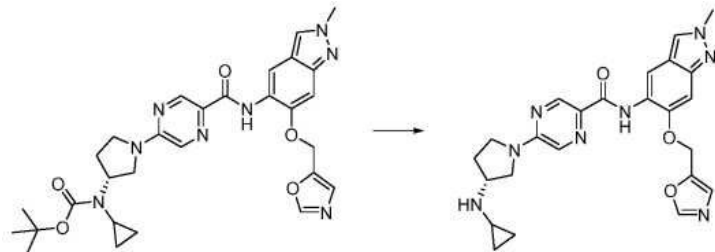
[0268] 일반 과정

[0269] 화합물을 Chemdraw 18.1 구조 명명 도구를 사용하여 명명하였다. 공기- 또는 수분- 민감성 시약을 포함하는 모든 반응을 건조된 용매 및 유리 제품을 사용하여 질소 분위기 하에서 수행하였다.

[0270] **실시예 1:** (R)-5-(3-(사이클로프로필아미노)피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-(옥사졸-5-일메톡시)-2H-인다졸-5-일)피라진-2-카복사미드



[0271]



[0272]

[0273]

테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 2-메틸-5-니트로-인다졸-6-올(500 mg, 2.59 mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(1018 mg, 3.88 mmol) 및 옥사졸-4-일메탄올(256 mg, 2.59 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고 다이아이소프로필 아조다이카르복실레이트(0.76 mL, 3.88 mmol)를 한 방울씩 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다.

[0274]

LCMS 증거는 반응이 약 60% 완료된 것을 나타냈다. 추가 트라이페닐포스핀(339 mg, 1.29 mmol)을 첨가한 후 다이아이소프로필 아조다이카르복실레이트(0.25 mL, 1.29 mmol)를 실온에서 첨가하고 반응을 실온에서 3시간 동안 교반하였다.

[0275]

LCMS 증거는 반응이 완료된 것을 나타냈다. 반응 혼합물을 실리카 위로 농축하고 실리카 크로마토그래피(40 g, EtOAc/사이클로헥산 0-100%로 용출함)에 의해 정제하여 5-((2-메틸-5-니트로-2H-인다졸-6-일)옥시)메틸)옥사졸을 얻었다.

[0276]

실온의 에틸 아세테이트(10 mL) 및 다이클로로메탄(10 mL) 중의 5-((2-메틸-5-니트로-2H-인다졸-6-일)옥시)메틸)옥사졸(300 mg, 1.09 mmol)의 용액에 염화 주석(II) 이수화물(987 mg, 4.38 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다.

[0277]

LCMS는 혼합물이 주로 출발 물질인 것을 나타냈다. 대량의 불용성 물질이 관찰되었다. MeOH(3 mL)를 첨가하여 용해도를 보조하였다. 추가 염화 주석(II) 이수화물(987 mg, 4.38 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다.

[0278]

LCMS는 반응이 완료된 것을 나타냈다. 반응을 셀라이트를 통해 여과하고 셀라이트를 DCM/MeOH(3:1)로 세척하였다. 용매를 진공에서 제거하여 미정제 물질을 얻었고, 실리카 크로마토그래피(25 g, EtOAc/MeOH 0-10%로 용출함)에 의해 정제하여 LCMS에 의해 약 75% 순수하고 Ph_3PO 로 오염된 2-메틸-6-(옥사졸-5-일메톡시)-2H-인다졸-5-아민을 얻었다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0279]

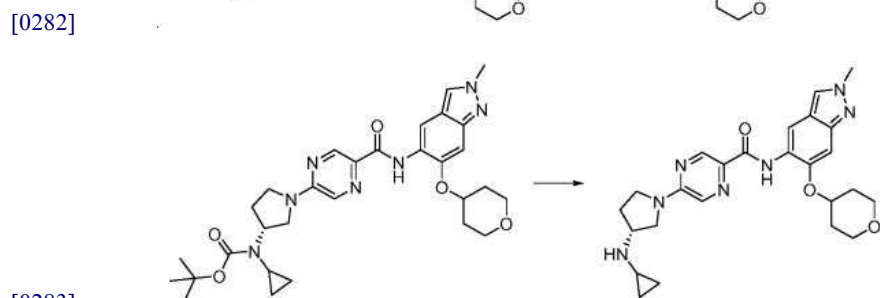
2-메틸-6-(옥사졸-5-일메톡시)-2H-인다졸-5-아민(50 mg, 0.205 mmol) 및 5-[(3R)-3-[*tert*-부톡시카르보닐(사이클로프로필)아미노]피롤리딘-1-일]피라진-2-카르복실산(76 mg, 0.218 mmol)을 아세트니트릴(2 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(0.049 mL, 0.614 mmol)을 첨가한 후 클로로-*N,N,N',N'*-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(86 mg, 0.307 mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 *tert*-부틸(*R*)-사이클로프로필(1-(5-((2-메틸-6-(옥사졸-5-일메톡시)-2H-인다졸-5-일)카바모일)피라진-2-일)피롤리딘-3-일)카바메이트를 얻었다.

[0280]

tert-부틸 (*R*)-사이클로프로필(1-(5-((2-메틸-6-(옥사졸-5-일메톡시)-2H-인다졸-5-일)카바모일)피라진-2-일)피롤리딘-3-일)카바메이트(32 mg, 0.0557 mmol)를 다이클로로메탄(3 mL)에 용해시키고 트라이플루오로아세트산(1.0 mL, 13.1 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류 오일을 진공 오븐에서 밤새 건조시켰다. 잔류물을 SCX 칼럼을 통과시킴으로써(1 g, MeOH로 용출한 후 MeOH 중의 10% 7 M NH_3/MeOH 로 용출함) 염기를 배제하였다. 암모니아 분획을 조합하고 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS(ES+) 475.2(M+H)⁺, RT 2.48분(분석 방법 AcHSSC18); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) d 10.06 (s, 1H), 8.73 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 0.42 (m, 2H), 0.29 - 0.23 (m, 2H).

[0281] **실시예 2:** (*R*)-5-(3-(사이클로프로필아미노)피롤리딘-1-일)-*N*-(2-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-2H-인다졸-5-일)피라진-2-카르복사미드



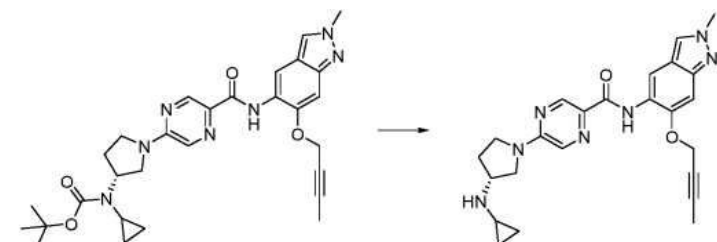
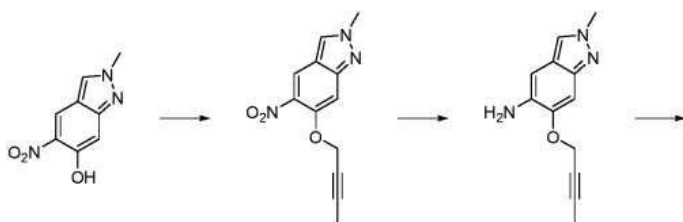
[0284] 테트라하이드로피란(20 mL) 중의 2-메틸-5-니트로-인다졸-6-올(300 mg, 1.55 mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(611 mg, 2.33 mmol) 및 테트라하이드로-4-피라놀(0.15 mL, 1.55 mmol)을 첨가하고 결과로 생성된 혼합물을 0 °C에서 교반하였다. 다이아이소프로필 아조다이크아르복실레이트(0.46 mL, 2.33 mmol)를 한 방울씩 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 실리카 크로마토그래피(25 g, EtOAc/사이클로헥산 0-100%로 용출함)로 정제하여 2-메틸-5-니트로-6-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-2H-인다졸을 얻었다.

[0285] 2-메틸-5-니트로-6-테트라하이드로피란-4-일옥시-인다졸(192 mg, 0.692 mmol) 및 염화 주석(II) 이수화물(625 mg, 2.77 mmol)을 에틸 아세테이트(10 mL), 다이클로로메탄(10 mL) 및 아세트산(1 mL)에 현탁하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었고, 그것을 MeOH에 용해시키고 SCX 칼럼 위로 로딩하였다(10 g, MeOH로 용출한 후 MeOH 중의 10% 7 M NH_3/MeOH 로 용출함). 암모니아 분획을 조합하고 용매를 진공에서 제거하여 2-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-2H-인다졸-5-아민을 얻었다.

[0286] 2-메틸-6-테트라하이드로피란-4-일옥시-인다졸-5-아민(100 mg, 0.404 mmol)을 아세토니트릴(5 mL)에 용해시키고 5-[(3*R*)-3-[*tert*-부톡시카르보닐(사이클로프로필)아미노]피롤리딘-1-일]피라진-2-카르복실산(150 mg, 0.431 mmol) 및 1-메틸이미다졸(0.097 mL, 1.21 mmol)을 첨가하였다. 클로로-*N,N,N',N'*-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(170 mg, 0.607 mmol, 1.50 당량)를 첨가하고 반응을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R*)-사이클로프로필(1-(5-((2-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-2H-인다졸-5-일)카바모일)피라진-2-일)피롤리딘-3-일)카바메이트를 얻었다.

[0287] *tert*-부틸
(*R*)-사이클로프로필(1-(5-((2-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-2H-인다졸-5-일)카바모일)피라진-2-일)피롤리딘-3-일)카바메이트(63 mg, 0.109 mmol)를 다이클로로메탄(3 mL)에 용해시키고 트라이플루오로아세트산(1.0 mL, 13.1 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 잔류 오일을 얻었고, 이것을 진공 오븐에서 밤새 건조시켰다. 잔류물을 SCX 칼럼을 통과시킴으로써(1 g, MeOH로 용출한 후 MeOH 중의 10% 7 M NH_3/MeOH 로 용출함) 염기를 배제하였다. 암모니아 분획을 조합하고 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS(ES+) 478.2(M+H)⁺, RT 2.67분(분석 방법 AchS18); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) d 10.26 (s, 1H), 8.74 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.71 - 3.49 (m, 6H), 3.44 - 3.41 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 4H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 0.41 (m, 2H), 0.27 - 0.21 (m, 2H) NH는 관찰되지 않음.

실시예 3: (*R*)-*N*-(6-(부트-2-인-1-일옥시)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-(3-(사이클로프로필아미노)피롤리딘-1-일)피라진-2-카르복사미드



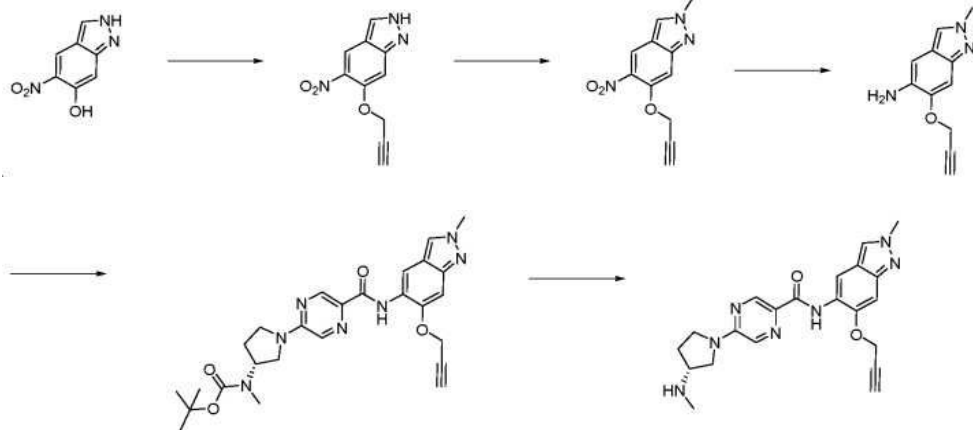
2-메틸-5-니트로-인다졸-6-올(200 mg, 1.04 mmol)을 테트라하이드로퓨란(20 mL)에 용해시키고 트라이페닐포스핀(543 mg, 2.07 mmol) 및 2-부틴-1-올(0.085 mL, 1.14 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 다이아이소프로필 아조다카르복실레이트(0.41 mL, 2.07 mmol)를 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 실리카 크로마토그래피(25g, EtOAc/사이클로헥산 0-100%로 용출함)에 의해 정제하여 6-(부트-2-인-1-일옥시)-2-메틸-5-니트로-2H-인다졸을 얻었다. 물질은 LCMS에 의해 60% 순수하였고 트라이페닐포스핀 옥사이드 불순물이 포함되었다. 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

6-(부트-2-인-1-일옥시)-2-메틸-5-니트로-2H-인다졸(490 mg, 1.20 mmol)을 에틸 아세테이트(10 mL) 및 다이클로로메탄(10 mL)에 용해시키고 염화 주석(II) 이수화물(1082 mg, 4.80 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었고, 이것을 MeOH에 용해시켜서 SCX 칼럼 위로 로딩하였다(10 g, MeOH로 용출한 후 MeOH 중의 10% 7 M NH₃/MeOH로 용출함). 암모니아 분획을 조합하고 용매를 진공에서 제거하여 6-(부트-2-인-1-일옥시)-2-메틸-2H-인다졸-5-아민을 얻었다.

6-(부트-2-인-1-일옥시)-2-메틸-2H-인다졸-5-아민(168 mg, 0.780 mmol)을 아세트니트릴(5 mL)에 용해시키고 5-[(3*R*)-3-[*tert*-부톡시카르보닐(사이클로프로필)아미노]피롤리딘-1-일]피라진-2-카르복실산(272 mg, 0.780 mmol) 및 1-메틸이미다졸(0.19 mL, 2.34 mmol)을 첨가하였다. 클로로-*N,N,N'*-테트라 메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(328 mg, 1.17 mmol)를 첨가하고 반응을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었고, 이것을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (*R*)-(1-(5-((6-(부트-2-인-1-일옥시)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)카바모일)피라진-2-일)피롤리딘-3-일)(사이클로프로필)카바메이트를 얻었다.

tert-부틸 (*R*)-(1-(5-((6-(부트-2-인-1-일옥시)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)카바모일)피라진-2-일)피롤리딘-3-일)(사이클로프로필)카바메이트(97 mg, 0.179 mmol)를 다이클로로메탄(3 mL)에 용해시키고 트라이플루오로아세트산(1 mL)을 실온에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었고, 이것을 진공 오븐에서 밤새 건조시켰다. 잔류물을 SCX 칼럼을 통과시킴으로써(1 g, MeOH로 용출한 후 MeOH 중의 10% 7 M NH₃/MeOH로 용출함) 염기를 배제하였다. 암모니아 분획을 조합하고 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS(ES+) 446.2(M+H)⁺, RT 4.09분(분석 방법 BicarbBEHC18); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.00 - 4.97 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.72 - 3.50 (m, 4H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.85 (m, 3H), 0.43 - 0.39 (m, 2H), 0.28 - 0.22 (m, 2H) NH는 관찰되지 않음.

실시예 4: (*R*)-*N*-(2-메틸-6-(프로프-2-인-1-일옥시)-2H-인다졸-5-일)-5-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)피라진-2-카르복사미드



[0296]

[0297]

[0298]

테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 5-니트로-2H-인다졸-6-올(500 mg, 2.79 mmol, 1.00 당량), 트라이페닐포스핀(1098 mg, 4.19 mmol, 1.50 당량), 프로파르길 알코올(0.16 mL, 2.79 mmol, 1.00 당량)을 0℃에서 교반하였다. 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트(0.82 mL, 4.19 mmol, 1.50 당량)를 한 방울씩 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 소수성 프리팅 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 사이클로헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 조합하고 감압 하에 농축하여 5-니트로-6-프로프-2-인옥시-1H-인다졸을 얻었다. LCMS: ES+ 218.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.49 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.39 (1H, s), 5.11 (2H, d, *J*=2.4 Hz), 3.76 (1H, t, *J*=2.4 Hz).

[0299]

에틸 아세테이트(10.00 mL) 중의 5-니트로-6-프로프-2-인옥시-1H-인다졸(480 mg, 2.21 mmol, 1.00 당량)을 0℃에서 교반하였다. 트라이메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트(327 mg, 2.21 mmol, 1.00 당량)를 일부씩 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 교반하면서 실온으로 가온되도록 하였다. 물을 첨가하고 유기 상을 분리하였다. 유기 상을 소수성 프리팅 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 사이클로헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 조합하고 감압 하에 농축하여 2-메틸-5-니트로-6-프로프-2-인옥시-인다졸을 얻었고, 그것을 미정제인 상태로 다음 단계에서 사용하였다.

[0300]

에틸 아세테이트(10 mL) 및 다이클로로메탄(10 mL) 중의 2-메틸-5-니트로-6-프로프-2-인옥시-인다졸(460 mg, 1.99 mmol, 1.00 당량), 염화 주석(II) 이수화물(1796 mg, 7.96 mmol, 4.00 당량)을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 감압 하에 농축하여 2-메틸-6-프로프-2-인옥시-인다졸-5-아민을 얻었다. LCMS: ES+ 202.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.86 (1H, s), 6.98 (1H, s), 6.71 (1H, s), 4.90 (2H, d, *J*=2.7 Hz), 4.63 (2H, s), 4.05 (3H, s), 3.65 (1H, t, *J*=2.7 Hz).

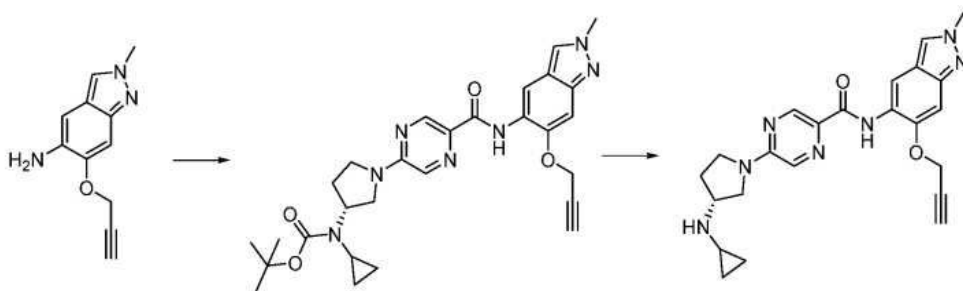
[0301]

아세트ونی트릴(2 mL) 중의 2-메틸-6-프로프-2-인옥시-인다졸-5-(50 mg, 0.248 mmol, 1.00 당량), 5-[(3R)-3-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]피롤리딘-1-일]피라진-2-카복실산(80 mg, 0.248 mmol, 1.00 당량), 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(105 mg, 0.373 mmol, 1.50 당량), 1-메틸이미다졸(0.059 mL, 0.745 mmol, 3.00 당량)을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하고, 유기 상을 분리하고, 소수성 프리팅 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 *tert*-부틸 N-메틸-N-[(3R)-1-[5-[(2-메틸-6-프로프-2-인옥시-인다졸-5-일)카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]카바메이트를 얻었다. LCMS: ES+ 506.5.

[0302]

tert-부틸 N-메틸-N-[(3R)-1-[5-[(2-메틸-6-프로프-2-인옥시-인다졸-5-일)카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]카바메이트(80 mg, 0.158 mmol, 1.00 당량), 트라이플루오로아세트산(0.12 mL, 1.58 mmol, 10.0 당량)을 다이클로로메탄(2 mL)에서 조합하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 이 과정으로 (R)-N-(2-메틸-6-(프로프-2-인-1-일옥시)-2H-인다졸-5-일)-5-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)피라진-2-카복사미드를 얻었다. LCMS(ES+) 406.2(M+H)+, RT 2.74분(분석 방법 AchSSC18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.02 (1H, s), 8.76 (1H, d, *J*=1.4 Hz), 8.71 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.04 (1H, d, *J*=1.4 Hz), 7.23 (1H, s), 5.08 - 5.03 (2H, m), 4.12 - 4.10 (3H, m), 3.71 - 3.56 (5H, m), 3.48 - 3.40 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.19 - 2.10 (1H, m), 1.93 (1H, d, *J*=5.6 Hz).

[0303] **실시예 5:** (R)-5-(3-(사이클로프로필아미노)피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-(프로프-2-인-1-일옥시)-2H-인다졸-5-일)피라진-2-카르복사미드



[0304]

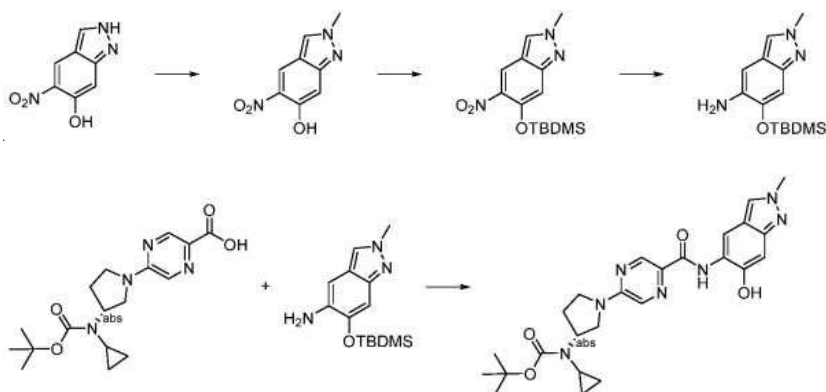
[0305] 2-메틸-6-프로프-2-인옥시-인다졸-5-아민(50 mg, 0.248 mmol, 1.00 당량) 및 5-[(3R)-3-[*tert*-부톡시카르보닐(사이클로프로필)아미노]피롤리딘-1-일]피라진-2-카르복실산(75 mg, 0.215 mmol, 0.866 당량)을 실온에서 아세트ونی트릴(2 mL)에 용해시켰다. 클로로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(108 mg, 0.385 mmol, 1.55 당량) 및 1-메틸이미다졸(0.060 mL, 0.753 mmol, 3.03 당량)을 첨가하고 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 결과적으로 생성된 침전을 여과에 의해 수집하여 *tert*-부틸 N-사이클로프로필-N-[(3R)-1-[5-[(2-메틸-6-프로프-2-인옥시-인다졸-5-일)카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]카바메이트를 얻었다. LCMS(ES⁺) 532(M+H)⁺.

[0306]

tert-부틸 N-사이클로프로필-N-[(3R)-1-[5-[(2-메틸-6-프로프-2-인옥시-인다졸-5-일)카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]카바메이트(132 mg, 0.249 mmol, 1.00 당량)를 다이클로로메탄(5 mL)에 현탁시켰다. 트라이플루오로아세트산(1.5 mL, 19.6 mmol, 78.8 당량)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 80분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 킁치고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC와 이어서 아키랄 SFC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS(ES⁺) 432.2(M+H)⁺, RT 2.66분(분석 방법 AcHSSC18) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.08 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.76 - 3.51 (m, 6H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 0.43 - 0.39 (m, 2H), 0.28 - 0.19 (m, 2H).

[0307]

실시예 6: (R)-5-(3-(사이클로프로필아미노)피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-2H-인다졸-5-일)피라진-2-카르복사미드



[0308]

[0309]

[0310]

[0311] 5-니트로-1H-인다졸-6-올(2.00 g, 11.2 mmol, 1 당량), 트라이메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트(1.98 g, 13.4 mmol, 1.20 당량) 및 에틸 아세테이트(100 mL)를 조합하여 실온에서 4일 동안 교반하였다. 그런 후 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 2-메틸-5-니트로-인

다졸-6-올을 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10.45 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.02 (1H, s), 4.15 (3H, s).

[0312] 2-메틸-5-니트로-인다졸-6-올(405 mg, 2.10 mmol, 1 당량), *tert*-부틸다이메틸실릴 클로라이드(348 mg, 2.31 mmol, 1.1 당량), 수소화 나트륨(60%, 92 mg, 2.31 mmol, 1.1 당량) 및 테트라하이드로퓨란(10 mL)을 조합하여 실온에서 질소 분위기 하에서 90분 동안 교반하였다. 그런 후 혼합물을 진공에서 실리카 상에 농축하고 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸-다이메틸-(2-메틸-5-니트로-인다졸-6-일)옥시-실란을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.17 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.11 (1H, s), 4.21 (3H, s), 1.01 (9H, s), 0.29 (6H, s).

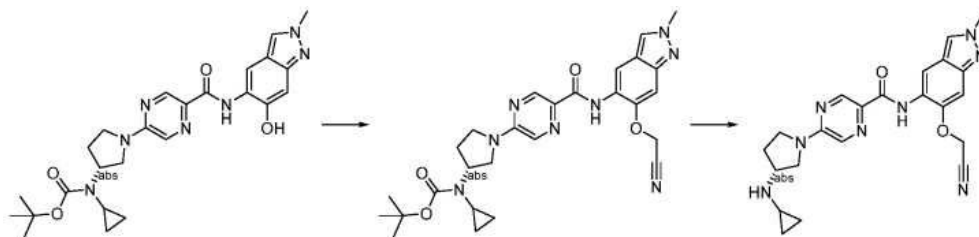
[0313] *tert*-부틸-다이메틸-(2-메틸-5-니트로-인다졸-6-일)옥시-실란(510 mg, 1.66 mmol, 1 당량), 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 탄소 상의 10% 팔라듐을 조합하여 수소 분위기 하에서 20시간 동안 교반하였다. 그런 후 촉매를 셀라이트 플러그를 통해 여과로 제거하고 혼합물을 진공에서 농축하여 6-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2-메틸-인다졸-5-아민을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.55 (1H, s), 6.98 (1H, s), 6.76 (1H, s), 4.09 (3H, s), 3.83 - 3.74 (2H, m), 1.04 (9H, s), 0.31 (6H, s).

[0314] 6-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2-메틸-인다졸-5-아민(200 mg, 0.721 mmol, 1 당량), 5-[(3R)-3-[*tert*-부톡시카르보닐(사이클로프로필)아미노]피롤리딘-1-일]피라진-2-카르복실산(251 mg, 0.721 mmol, 1 당량), HBTU(273 mg, 0.721 mmol, 1 당량), N,N-다이메틸포름아미드(4 mL) 및 트라이에틸아민(0.50 mL, 3.59 mmol, 4.98 당량)을 조합하여 실온에서 90분 동안 교반하였다. 그런 후 혼합물을 진공에서 실리카 상으로 농축하고 플래시 크로마토그래피에 의해 사이클로헥산 중의 0-100% EtOAc로 용출한 후 EtOAc 중의 10% MeOH로 용출하면서 정제하여 *tert*-부틸 N-사이클로프로필-N-[(3R)-1-[5-[(6-하이드록시-2-메틸-인다졸-5-일)카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]카바메이트를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10.49 (1H, s), 10.13 (1H, s), 8.77 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 8.64 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.09 (1H, s), 6.94 (1H, s), 4.40 (1H, dd, $J=7.8$, 7.8 Hz), 4.06 (3H, s), 3.87 - 3.80 (2H, m), 3.62 (1H, dd, $J=8.3$, 10.8 Hz), 3.54 - 3.46 (1H, m), 2.46 - 2.40 (2H, m), 2.29 - 2.23 (1H, m), 1.43 (9H, s), 0.79 - 0.74 (2H, m), 0.67 - 0.63 (2H, m).

[0315] *tert*-부틸 N-사이클로프로필-N-[(3R)-1-[5-[(6-하이드록시-2-메틸-인다졸-5-일)카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]카바메이트(120 mg, 0.243 mmol, 1 당량), 탄산 칼륨(40 mg, 0.292 mmol, 1.20 당량), 아세톤(20 mL) 및 4-(브로모메틸)테트라하이드로피란(44 mg, 0.243 mmol, 1 당량)을 조합하여 50°C로 3일 동안 고온 블록 가열하였다. 그런 후 칼륨 *tert*-부톡사이드(27 mg, 0.243 mmol, 1 당량)를 첨가하고 혼합물을 50°C에서 추가 24시간 동안 교반하였다. 그런 후 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 칼륨 염을 셀라이트 플러그를 통해 여과로 제거하고 용액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 부분적으로 정제된 *tert*-부틸 (R)-사이클로프로필(1-(5-((2-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-2H-인다졸-5-일)카바모일)피라진-2-일)피롤리딘-3-일)카바메이트를 얻었고, 그것을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0316] *tert*-부틸 N-사이클로프로필-N-[(3R)-1-[5-[[2-메틸-6-(테트라하이드로피란-4-일)메톡시]인다졸-5-일]카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]카바메이트(27 mg, 0.0448 mmol, 1.00 당량), 메틸 알코올(2 mL) 및 4 M 염화수소를 다이옥산(2.0 mL, 8.00 mmol, 179 당량)에서 조합하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 후 혼합물을 진공에서 농축하고 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (R)-5-(3-(사이클로프로필아미노)피롤리딘-1-일)-N-(2-메틸-6-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메톡시)-2H-인다졸-5-일)피라진-2-카르복사미드를 포르메이트 염으로서 얻었다. LCMS(ES+) 492.2(M+H)+, RT 2.82분(분석 방법 AcHSSC18) ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10.29 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 8.60 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.08 (1H, s), 4.08 (3H, s), 4.06 - 3.95 (5H, m), 3.70 - 3.53 (6H, m), 2.16 - 2.09 (3H, m), 1.97 - 1.94 (1H, m), 1.82 - 1.78 (2H, m), 1.58 - 1.49 (2H, m), 0.42 - 0.39 (2H, m), 0.27 - 0.21 (2H, m).

[0317] **실시예 7:** (R)-N-(6-(시아노메톡시)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-(3-(사이클로프로필아미노)피롤리딘-1-일)피라진-2-카르복사미드



[0318]

[0319]

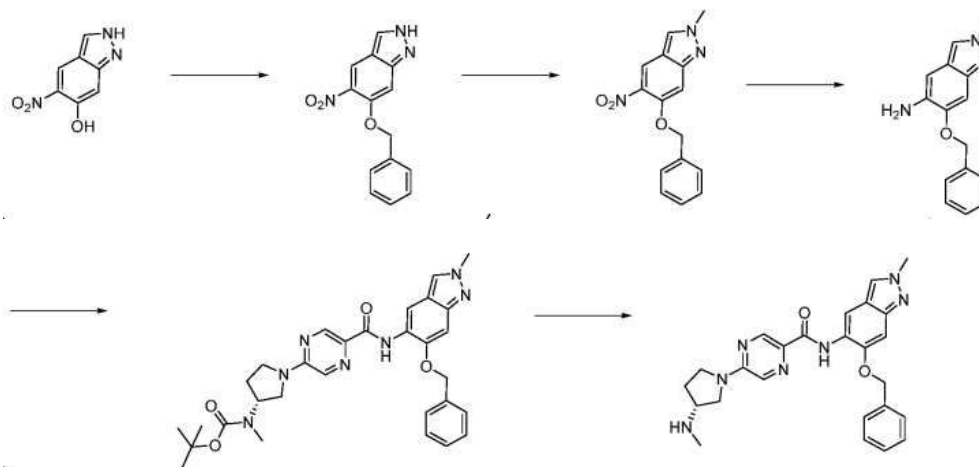
tert-부틸 N-사이클로프로필-N-[(3R)-1-[5-[(6-하이드록시-2-메틸-인다졸-5-일)카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]카바메이트(100 mg, 0.203 mmol, 1 당량, 실시예 6에서 기술된 것과 같이 합성됨), 탄산 칼륨(34 mg, 0.243 mmol, 1.20 당량), 아세톤(10 mL) 및 브로모아세트니트릴(0.014 mL, 0.203 mmol, 1.00 당량)을 밀봉된 튜브에서 조합하고 50℃로 고온 블록 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 칼륨 염을 여과로 제거하고 여과물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하고 중간체를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0320]

tert-부틸 N-[(3R)-1-[5-[[6-(시아노메톡시)-2-메틸-인다졸-5-일]카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]-N-사이클로프로필-카바메이트(23 mg, 0.0430 mmol, 1 당량), 다이클로로메탄(2 mL) 및 트라이플루오로아세트산(1 mL, 13.1 mmol, 304 당량)을 조합하고 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제한 후, 아키랄 SFC에 의해 정제하였다. LCMS(ES+) 433.2(M+H)⁺, RT 3.66분(분석 방법 BicarbBEHC18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.96 (1H, s), 8.80 (1H, d, *J*=1.3 Hz), 8.71 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.37 (1H, s), 5.44 (2H, s), 4.13 (3H, s), 3.86 - 3.81 (2H, m), 3.76 - 3.60 (3H, m), 2.95 - 2.91 (1H, m), 2.36 - 2.17 (2H, m), 1.17 (2H, t, *J*=7.3 Hz), 0.67 - 0.59 (3H, m).

[0321]

실시예 8: (*R*)-*N*-(6-(벤질옥시)-2-메틸-2*H*-인다졸-5-일)-5-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)피라진-2-카르복사미드



[0322]

[0323]

[0324]

테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 5-니트로-2*H*-인다졸-6-올(500 mg, 2.79 mmol, 1.00 당량), 트라이페닐포스핀(1098 mg, 4.19 mmol, 1.50 당량), 및 벤질 알코올(0.29 mL, 2.79 mmol, 1.00 당량)을 0℃에서 교반하였다. 다이이소프로필 아조다이카르복실레이트(0.82 mL, 4.19 mmol, 1.50 당량)를 한 방울씩 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가온시켰다. 물을 첨가하고 생성물을 에틸 아세테이트에 추출하였다. 유기 상을 소수성 프리트 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 사이클로헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하였다. 적절한 분획을 조합하고 감압 하에 농축하여 6-벤질옥시-5-니트로-1*H*-인다졸을 얻었다. LCMS: ES⁺ 268.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.04 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.12 (OH, s), 7.52 - 7.34 (5H, m), 7.05 (1H, s), 5.28 (2H, s).

[0325]

에틸 아세테이트(10 mL) 중의 6-벤질옥시-5-니트로-1*H*-인다졸(371 mg, 1.42 mmol, 1.00 당량)을 0℃에서 교반하였다. 트라이메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트(209 mg, 1.42 mmol, 1.00 당량)를 일부분씩 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 한 후 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고 유기 상을 분리하였다. 유기 상을 식염수로 세척하고, 소수성 프리트 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 6-벤질옥시-2-메틸-5-니트로-인다졸

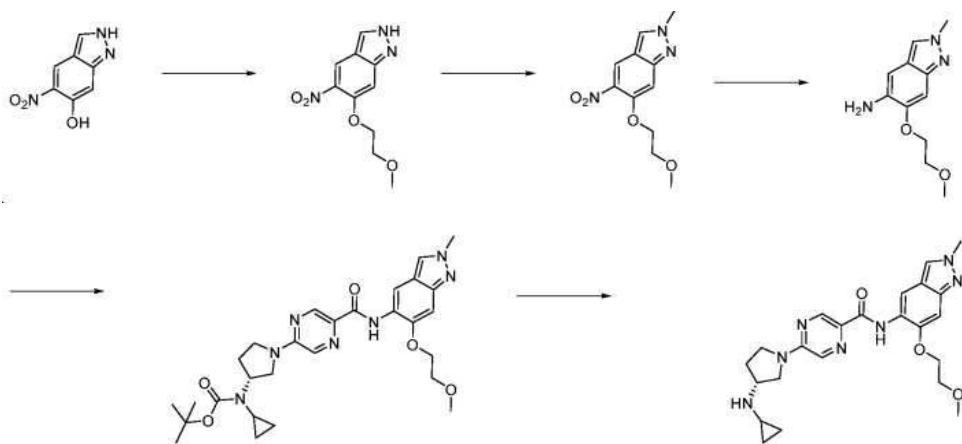
을 얻었다. LCMS: ES+ 284.1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.22 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.51 - 7.47 (2H, m), 7.41 - 7.31 (3H, m), 7.15 (1H, s), 5.25 (2H, s), 4.20 (3H, s).

[0326] 다이클로로메탄(10 mL) 및 에틸 아세테이트(10 mL) 중의 6-벤질옥시-2-메틸-5-니트로-인다졸(390 mg, 1.38 mmol, 1.00 당량) 및 염화 주석(II) 이수화물(1243 mg, 5.51 mmol, 4.00 당량)을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 감압 하에 농축하여 6-벤질옥시-2-메틸-인다졸-5-아민을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 미정제 상태로 사용하였다.

[0327] 아세토니트릴(2 mL) 중의 6-벤질옥시-2-메틸-인다졸-5-아민(50 mg, 0.197 mmol, 1.00 당량), 5-[(3R)-3-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]피롤리딘-1-일]피라진-2-카르복실산(80 mg, 0.248 mmol, 1.00 당량), 클로로-*N,N,N',N'*-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(105 mg, 0.373 mmol, 1.50 당량), 및 1-메틸이미다졸(0.059 mL, 0.745 mmol, 3.00 당량)을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기 상을 분리하고 소수성 프리트 상에서 건조시켰다. 유기 상을 감압 하에 농축하여 *tert*-부틸 *N*-[(3R)-1-[5-[(6-벤질옥시-2-메틸-인다졸-5-일)카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]-*N*-메틸-카바메이트를 얻었고, 이것을 다음 단계에서 미정제 상태로 사용하였다.

[0328] 다이클로로메탄(2 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[(3R)-1-[5-[(6-벤질옥시-2-메틸-인다졸-5-일)카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]-*N*-메틸-카바메이트(180 mg, 0.323 mmol, 1.00 당량) 및 트라이플루오로아세트산(0.25 mL, 3.23 mmol, 10.0 당량)을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 분취용 HPLC에 의해 정제한 후 아키랄 SFC에 의해 정제하여 (*R*)-*N*-(6-(벤질옥시)-2-메틸-2*H*-인다졸-5-일)-5-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)피라진-2-카르복사미드를 얻었다. LCMS(ES+) 458.2(M+H)⁺, RT 3.23분(분석 방법 AchSFC18). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10.30 (1H, s), 8.76 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 8.68 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.63 - 7.61 (2H, m), 7.53 - 7.48 (2H, m), 7.41 - 7.37 (1H, m), 7.22 (1H, s), 5.36 (2H, s), 4.10 (3H, s), 3.71 - 3.57 (3H, m), 3.44 - 3.39 (1H, m), 3.31 - 3.28 (1H, m), 2.35 - 2.31 (3H, m), 2.16 - 2.10 (1H, m), 1.95 - 1.87 (2H, m).

[0329] **실시예 9:** (*R*)-5-(3-(사이클로프로필아미노)피롤리딘-1-일)-*N*-(6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸-2*H*-인다졸-5-일)피라진-2-카르복사미드



[0331]

[0332] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중의 5-니트로-2*H*-인다졸-6-올(500 mg, 2.79 mmol, 1.00 당량), 2-메톡시에탄올(0.22 mL, 2.79 mmol, 1.00 당량), 및 에틸렌비스(다이페닐포스핀)(834 mg, 2.09 mmol, 0.750 당량)을 0°C에서 교반하였다. 다이아이소프로필 아조다이카르복실레이트(0.82 mL, 4.19 mmol, 1.50 당량)를 한 방울씩 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가온시켰다. 물을 첨가하고 생성물을 에틸 아세테이트에 추출하였다. 유기 상을 소수성 프리트 상에서 건조시키고 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카 상에서 사이클로헥산 중의 0-100% 에틸 아세테이트 구배를 사용하여 정제하였다. 적절한 분획을 조합하고 감압 하에 농축하여 *S*-(2-메톡시에톡시)-5-니트로-1*H*-인다졸을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 13.42 - 13.38 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.29 (1H, s), 4.38 - 4.34 (2H, m), 3.78 - 3.75 (2H, m), 3.37 (3H, s).

[0333] 6-(2-메톡시에톡시)-5-니트로-1*H*-인다졸(380 mg, 1.44 mmol, 1.00 당량) in 에틸 아세테이트(10.00 mL)를 0°C에서 교반하였다. 트라이메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트(213 mg, 1.44 mmol, 1.00 당량)를 일부분씩 첨가하

고 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고 생성물을 에틸 아세테이트에 추출하였다. 유기 상을 소수성 프리트 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸-5-니트로-인다졸을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.59 (1H, s), 8.45 - 8.44 (1H, m), 7.32 - 7.31 (1H, m), 4.32 - 4.29 (2H, m), 4.21 (3H, s), 3.76 - 3.73 (2H, m), 3.37 (3H, s).

[0334]

에틸 아세테이트(5 mL) 및 다이클로로메탄(5 mL) 중의 6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸-5-니트로-인다졸(340 mg, 1.35 mmol, 1.00 당량) 및 염화 주석(II) 이수화물(1221 mg, 5.41 mmol, 4.00 당량)을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 감압 하에 농축하여 6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸-인다졸-5-아민을 얻었다. LCMS(ES+) 222(M+H).

[0335]

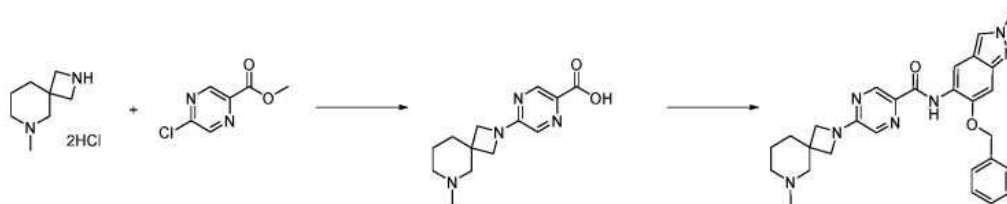
아세트니트릴(2 mL) 중의 6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸-인다졸-5-아민(50 mg, 0.226 mmol, 1.00 당량), [5-[(3R)-3-[*tert*-부톡시카르보닐(사이클로프로필)아미노]피롤리딘-1-일]피라진-2-카르보닐]옥시리튬(80 mg, 0.226 mmol, 1.00 당량), 클로로-*N,N,N',N'*-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(95 mg, 0.339 mmol, 1.50 당량), 및 1-메틸이미다졸(0.05 mL, 0.68 mmol, 3.0 당량)을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고 및 생성물을 에틸 아세테이트에 추출하였다. 유기 상을 소수성 프리트 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 *tert*-부틸 *N*-사이클로프로필-*N*-[(3R)-1-[5-[[6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸-인다졸-5-일]카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]카바메이트를 얻었다. LCMS(ES+) 552(M+H)+.

[0336]

1,4-다이옥산(2 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-사이클로프로필-*N*-[(3R)-1-[5-[[6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸-인다졸-5-일]카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]카바메이트(95 mg, 0.17 mmol, 1.0 당량) 및 1,4-다이옥산(0.43 mL, 1.72 mmol, 10.0 당량) 중의 4 M 염화 수소를 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, DMSO에 용해시키고 분취용 HPLC에 의해 정제하여 (*R*)-5-(3-(사이클로프로필아미노)피롤리딘-1-일)-*N*-(6-(2-메톡시에톡시)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피라진-2-카르복사미드를 얻었다. LCMS(ES+) 452.5(M+H)+, RT 2.51분(분석 방법 AchS18). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10.15 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 8.67 - 8.66 (1H, m), 8.21 - 8.20 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 7.11 (1H, s), 4.31 - 4.27 (2H, m), 4.08 (3H, s), 3.83 - 3.79 (2H, m), 3.72 - 3.47 (4H, m), 3.40 - 3.39 (4H, m), 2.13 - 2.09 (2H, m), 1.96 - 1.89 (1H, m), 0.42 - 0.38 (2H, m), 0.27 - 0.20 (2H, m). DMSO 또는 H_2O 와의 중복으로 인해 한 개의 피크를 볼 수 없다.

[0337]

실시예 10: *N*-(6-(벤질옥시)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-(6-메틸-2,6-다이아자스피로[3.5]노난-2-일)피라진-2-카르복사미드



[0338]

[0339]

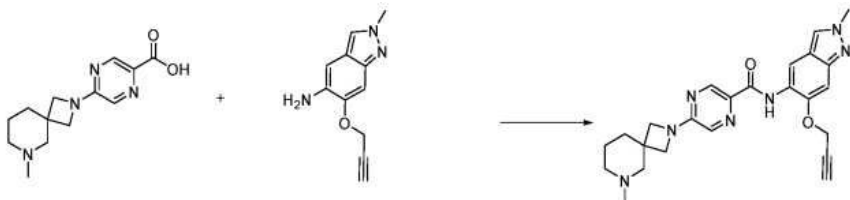
1,4-다이옥산(10 mL) 중의 6-메틸-2,6-다이아자스피로[3.5]노난-5-아민(500 mg, 2.83 mmol, 1.00 당량) 및 트라이에틸아민(1.2 mL, 8.49 mmol, 3.00 당량)의 현탁액에 메틸 5-클로로-2-피라진카르복실레이트(488 mg, 2.83 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C로 2시간 동안 가열하였다. 수산화 나트륨(170 mg, 4.24 mmol, 1.50 당량) 및 물(10 mL)을 첨가하고 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응을 1 M 수성 HCl로 산성화하고 SCX 카트리지를 위에 로딩하였다. 카트리지를 메탄올로 세척하고 생성물을 메탄올 중의 7 N 암모니아로 용출하였다. 용액을 감압 하에 농축하여 5-(8-메틸-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-2-일)피라진-2-카르복실산을 얻었다. LCMS(ES-) 261(M-H)-.

[0340]

아세트니트릴(2 mL) 중의 6-벤질옥시-2-메틸-인다졸-5-아민(100 mg, 0.395 mmol, 1.00 당량), 5-(8-메틸-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-2-일)피라진-2-카르복실산(104 mg, 0.395 mmol, 1.00 당량), 클로로-*N,N,N',N'*-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(166 mg, 0.592 mmol, 1.50 당량), 및 1-메틸이미다졸(0.094 mL, 1.18 mmol, 3.00 당량)을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 소수성 프리트 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 *N*-(6-(벤질옥시)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-(6-메틸-2,6-다이아자스피로[3.5]노난-2-일)피라진-

2-카르복사미드를 얻었다. LCMS(ES+) 498.2(M+H)⁺, RT 3.18분(분석 방법 AchHSSC18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10.30 (1H, s), 8.73 (1H, d, *J*=1.3 Hz), 8.67 (1H, s), 8.25 - 8.24 (1H, m), 7.84 (1H, d, *J*=1.4 Hz), 7.63 - 7.60 (2H, m), 7.53 - 7.48 (2H, m), 7.41 - 7.37 (1H, m), 7.23 (1H, s), 5.36 (2H, s), 4.10 (3H, s), 3.93 - 3.85 (4H, m), 2.47 - 2.44 (2H, m), 2.22 - 2.20 (5H, m), 1.69 - 1.65 (2H, m), 1.57 - 1.51 (2H, m).

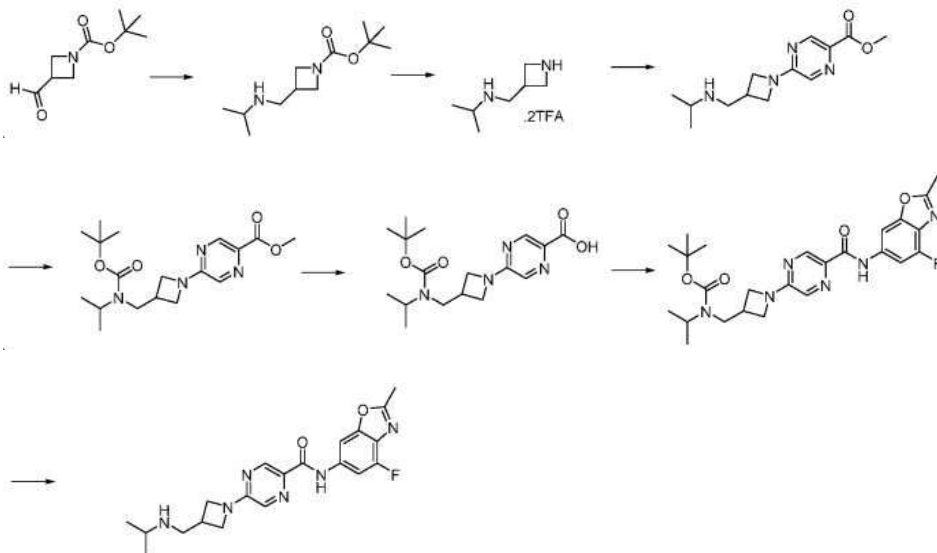
[0341] **실시예 11:** *N*-(2-메틸-6-(프로프-2-인-1-일옥시)-2H-인다졸-5-일)-5-(6-메틸-2,6-다이아자스피로[3.5]노난-2-일)피라진-2-카르복사미드



[0342]

[0343] 아세트니트릴(2 mL) 중의 2-메틸-6-프로프-2-인옥시-인다졸-5-아민(100 mg, 0.497 mmol, 1 당량), 5-(8-메틸-2,8-다이아자스피로[3.5]노난-2-일)피라진-2-카르복실산(130 mg, 0.497 mmol, 1 당량), 클로로-*N,N,N',N'*-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(209 mg, 0.745 mmol, 1.5 당량), 및 1-메틸이미다졸(0.12 mL, 1.49 mmol, 3 당량)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하였다. 유기 상을 분리하고, 소수성 프리트 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 *N*-(2-메틸-6-(프로프-2-인-1-일옥시)-2H-인다졸-5-일)-5-(6-메틸-2,6-다이아자스피로[3.5]노난-2-일)피라진-2-카르복사미드를 얻었다. LCMS(ES+) 446.2(M+H)⁺, RT 2.7분(분석 방법 AchHSSC18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10.00 (1H, s), 8.73 (1H, d, *J*=1.4 Hz), 8.70 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.92 (1H, d, *J*=1.4 Hz), 7.23 (1H, s), 5.06 (2H, d, *J*=2.4 Hz), 4.11 (3H, s), 3.91 - 3.83 (4H, m), 3.68 (1H, t, *J*=2.3 Hz), 2.50 - 2.39 (2H, m), 2.29 - 2.20 (5H, m), 1.65 - 1.65 (2H, m), 1.57 - 1.51 (2H, m).

[0344] **실시예 12:** *N*-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-5-(3-((아이소프로필아미노)메틸)아제티딘-1-일)피라진-2-카르복사미드



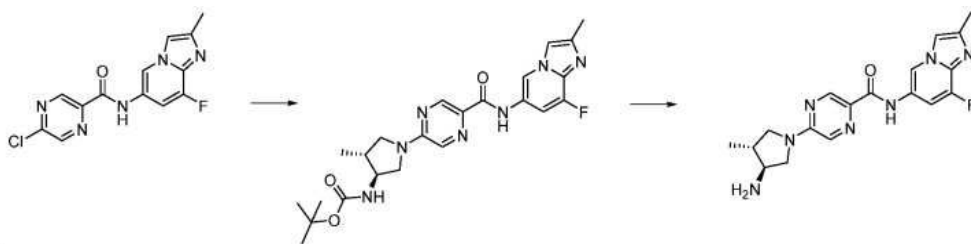
[0345]

[0346]

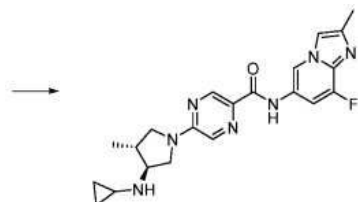
[0347]

[0348] *tert*-부틸 3-포르밀아제티딘-1-카르복실레이트(300 mg, 1.62 mmol)를 다이클로로메탄(15 mL)에 용해시키고 아이소프로필아민(0.14 mL, 1.62 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(755 mg, 3.56 mmol)를 첨가하고 반응을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 탄산수소 나트륨으로 퀀칭하고 20분 동안 교반하였다. 상 분리를 사용하여 층을 분리하고 수성 층을 DCM을 사용하여 추가로 3회 추출하였다. DCM을 진공에서 제거하여 *tert*-부틸 3-((아이소프로필아미노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트를 얻었다. 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

- [0349] *tert*-부틸 3-((아이소프로필아미노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트(350 mg, 1.53 mmol)를 다이클로로메탄(3 mL)에 용해시키고 트라이플루오로아세트산(1.0 mL, 13.1 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하고 용매를 진공에서 제거하여 *N*-(아제티딘-3-일메틸)프로판-2-아민; 비스-2,2,2-트라이플루오로아세트산을 얻었다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.
- [0350] 메틸 5-클로로-2-피라진카르복실레이트(140 mg, 0.814 mmol) 및 *N*-(아제티딘-3-일메틸)프로판-2-아민; 비스-2,2,2-트라이플루오로아세트산(290 mg, 0.814 mmol)을 아세트니트릴(10 mL)에 용해시키고 트라이에틸아민(0.45 mL, 3.26 mmol)을 첨가하였다. 반응을 45℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM에 용해시키고 포화 탄산수소 나트륨으로 세척하였다. DCM을 상분리기를 사용하여 분리하고 DCM 층을 진공에서 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피(10 g, 사이클로헥산 0-100% 중의 EtOAc로 용출함)에 의해 정제하여 메틸 5-(3-((아이소프로필아미노)메틸)아제티딘-1-일)피라진-2-카르복실레이트를 얻었다.
- [0351] 메틸 5-[3-[(아이소프로필아미노)메틸]아제티딘-1-일]피라진-2-카르복실레이트(215 mg, 0.814 mmol)를 다이클로로메탄(10 mL)에 용해시키고 다이-*tert*-부틸다이카보네이트(0.21 mL, 0.895 mmol) 및 4-(다이메틸아미노)피리딘(10 mg, 0.081 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 18시간 동안 교반하였다.
- [0352] 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 실리카 크로마토그래피(10 g, 사이클로헥산 0-100% 중의 EtOAc로 용출함)에 의해 정제하여 메틸 5-(3-(((*tert*-부톡시카르보닐)(아이소프로필)아미노)메틸)아제티딘-1-일)피라진-2-카르복실레이트를 얻었다.
- [0353] 메틸 5-[3-[[*tert*-부톡시카르보닐(아이소프로필)아미노]메틸]아제티딘-1-일]피라진-2-카르복실레이트(130 mg, 0.357 mmol)를 메틸 알코올(3 mL) 및 물(1.5 mL)에 용해시키고 수산화 리튬(9.4 mg, 0.392 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었다. 물(1 mL)을 잔류물에 첨가하고 pH를 1 M HCl을 사용하여 약 3으로 조정하였다. 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하고 유기 층을 소수성 프릿을 통과시킴으로써 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 5-(3-(((*tert*-부톡시카르보닐)(아이소프로필)아미노)메틸)아제티딘-1-일)피라진-2-카르복실산을 얻었다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.
- [0354] 5-[3-[[*tert*-부톡시카르보닐(아이소프로필)아미노]메틸]아제티딘-1-일]피라진-2-카르복실산(95 mg, 0.271 mmol) 및 4-플루오로-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-아민(45 mg, 0.271 mmol)을 아세트니트릴(3 mL)에 용해시켰다. 1-메틸이미다졸(0.065 mL, 0.813 mmol)을 첨가한 후 클로로-*N,N,N',N'*-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(84 mg, 0.298 mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 고체를 수집하고 고체를 아세트니트릴 및 물로 세척하여 *tert*-부틸((1-(5-((4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)카바모일)피라진-2-일)아제티딘-3-일)메틸)(아이소프로필)카바메이트를 얻었다. 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.
- [0355] *tert*-부틸 *N*-[[1-[5-[(4-플루오로-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일)카바모일]피라진-2-일]아제티딘-3-일]메틸]-*N*-아이소프로필-카바메이트(82 mg, 0.164 mmol)를 다이클로로메탄(3 mL)에 용해시키고 트라이플루오로아세트산(1.0 mL, 13.1 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 샘플 위로 질소를 불어넣어 용매를 제거하고, 샘플을 추가로 진공 오븐에서 밤새 건조시켰다. 결과적으로 생성된 잔류물을 DCM/MeOH 9:1(2 mL)에 용해시키고 MP-카보네이트를 첨가하고, 샘플을 18시간 동안 실온에서 방치하였다. MP-카보네이트를 여과에 의해 제거하고 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS(ES+) 399.2(M+H)+, RT 2.91분(분석 방법 AcHSSC18); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 2H), 4.23 (dd, *J*=8.3, 8.3 Hz, 2H), 3.88 (dd, *J*=5.1, 9.1 Hz, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.00 (d, *J*=6.3 Hz, 6H) NH는 관찰되지 않음); ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.11 (d, *J*=12.5 Hz, 1F).
- [0356] **실시예 13:** 5-((3*S*,4*R*)-3-(사이클로프로필아미노)-4-메틸피롤리딘-1-일)-*N*-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드



[0357]



[0358]

[0359]

tert-부틸 *N*[(3*S*,4*R*)-4-메틸피롤리딘-3-일]카바메이트(125 mg, 0.624 mmol) 및 5-클로로-*N*-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드(191 mg, 0.624 mmol)를 아세트니트릴(5 mL)에 용해시키고 트라이에틸아민(0.26 mL, 1.87 mmol)을 첨가하였다. 반응을 45℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었고, 이것을 실리카 크로마토그래피(10 g, EtOAc/사이클로헥산으로 용출함)에 의해 정제하여 *tert*-부틸((3*S*,4*R*)-1-(5-((8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)카바모일)피라진-2-일)-4-메틸피롤리딘-3-일)카바메이트를 얻었다.

[0360]

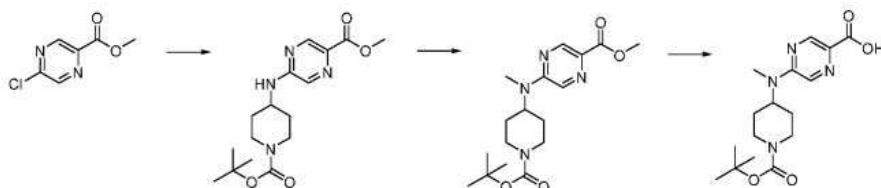
tert-부틸((3*S*,4*R*)-1-(5-((8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)카바모일)피라진-2-일)-4-메틸피롤리딘-3-일)카바메이트(220 mg, 0.469 mmol)를 다이클로로메탄(3 mL)에 용해시키고 트라이플루오로아세트산(1.0 mL)을 실온에서 첨가하고 반응을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 SCX 크로마토그래피(10 g, MeOH로 용출한 후 MeOH 중의 10% 7 M NH₃/MeOH로 용출함)에 의해 정제하였다. 암모니아 분획을 진공에서 농축하여 5-((3*S*,4*R*)-3-아미노-4-메틸피롤리딘-1-일)-*N*-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드를 얻었다.

[0361]

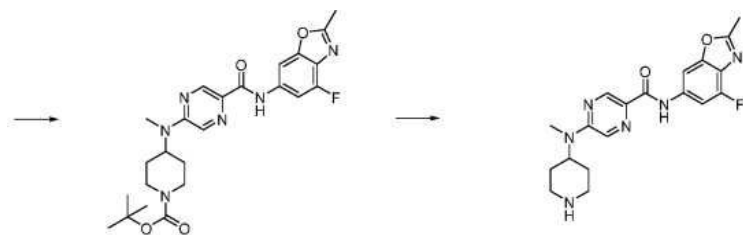
5-((3*S*,4*R*)-3-아미노-4-메틸피롤리딘-1-일)-*N*-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드(173 mg, 0.468 mmol)를 메틸 알코올(10 mL)에 용해시키고 아세트산(0.029 mL, 0.515 mmol)을 실온에서 첨가하였다. (1-에톡시사이클로프로폭시)트라이메틸실란(0.094 mL, 0.468 mmol)을 첨가하고 반응을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 나트륨 시아노보로하이드라이드(32 mg, 0.515 mmol)를 실온에서 첨가하고 반응을 추가로 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 포화 탄산수소 나트륨을 첨가하여 퀀칭하고 DCM으로 3회 추출하였다. 상 분리를 사용하여 층을 분리하고 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었고, 이것을 분취용 HPLC에 의해 정제한 후 아키랄 SFC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS(ES⁺) 410.2(M+H)⁺, RT 2.15분(분석 방법 AcHSSC18); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.18 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.73 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=1.6, 13.1 Hz, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 3.04 - 3.02 (m, 1H), 2.53 (dd, *J*=2.4, 6.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19 - 2.15 (m, 2H), 1.07 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.44 - 0.40 (m, 2H), 0.28 - 0.20 (m, 2H); ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -132.19 (dd, *J*= 3.5, 12.7 Hz, 1F).

[0362]

실시예 14: *N*-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-5-(메틸(피페리딘-4-일)아미노)피라진-2-카르복사미드



[0363]



[0364]

[0365]

4-아미노-1-Boc-피페리딘(671 mg, 3.35 mmol), 메틸 5-클로로-2-피라진카르복실레이트(578 mg, 3.35 mmol), 탄산 세슘(2194 mg, 6.73 mmol) 및 1,4-다이옥산(35 mL)을 조합하여 환류온도에서 18시간 동안 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고 고체를 셀라이트를 통한 여과에 의해 제거하였다. 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었고, 이것을 실리카 크로마토그래피(25g, EtOAc/사이클로헥산 0-100%로 용출함)에 의해 정제하여 메틸 5-((1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)피라진-2-카르복실레이트를 얻었다.

[0366]

메틸 5-[(1-*tert*-부톡시카르보닐-4-피페리딜)아미노]피라진-2-카르복실레이트(534 mg, 1.59 mmol)를 *N,N*-다이메틸포름아미드(15 mL)에 용해시키고 수소화 나트륨(60%, 95 mg, 2.38 mmol)을 실온에서 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 요오도메탄(0.15 mL, 2.38 mmol)을 첨가하고 반응을 추가로 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 MeOH(에스테르 가수분해를 피하기 위해 사용함)로 퀀칭하고 용매를 진공에서 제거하여 메틸 5-((1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)피라진-2-카르복실레이트를 얻었다. 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0367]

메틸 5-[(1-*tert*-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-메틸-아미노]피라진-2-카르복실레이트(556 mg, 1.59 mmol)를 메틸 알코올(12 mL)과 물(6 mL)에 용해시켰다. 수산화 리튬(57 mg, 2.38 mmol)을 첨가하고 반응을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 수성 용액을 얻었다. pH를 1 M HCl로 약 3으로 조정하여 고체를 얻었다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공 오븐에서 밤새 건조시켜서 5-((1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)피라진-2-카르복실산을 얻었다. 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0368]

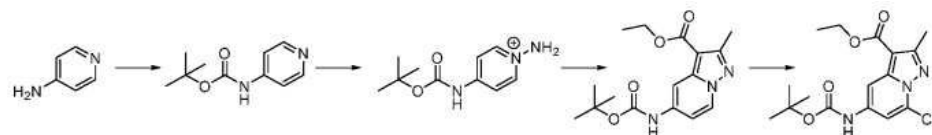
4-플루오로-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-아민(80 mg, 0.481 mmol), 5-[(1-*tert*-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-메틸-아미노]피라진-2-카르복실산(100 mg, 0.297 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.12 mL, 1.44 mmol)을 아세트니트릴(8 mL)에 현탁시키고, 클로로-*N,N,N',N'*-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(149 mg, 0.530 mmol)를 첨가하고 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 실리카 크로마토그래피(10 g, EtOAc/사이클로헥산 0-100%로 용출함)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-((5-((4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)카바모일)피라진-2-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트를 얻었다.

[0369]

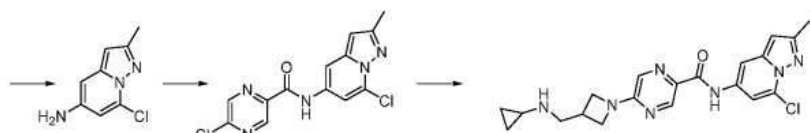
tert-부틸 4-[[5-[(4-플루오로-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일)카바모일]피라진-2-일]-메틸-아미노]피페리딘-1-카르복실레이트(82 mg, 0.169 mmol)를 다이클로로메탄(3 mL)에 용해시키고 트라이플루오로아세트산(1.0 mL, 13.1 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었고, 이것을 진공 오븐에서 밤새 건조시켰다. 결과적으로 생성된 잔류물을 DCM/MeOH 9:1(2 mL)에 용해시키고 MP-카보네이트를 첨가하고, 샘플을 18시간 동안 실온에 방치하였다. MP-카보네이트를 여과에 의해 제거하고 용매를 진공에서 제거하여 잔류물을 얻었고, 이것을 아키랄 SFC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS(ES+) 385.2(M+H)⁺, RT 2.69분(분석 방법 AchHSC18); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=1.7, 12.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 5H), 2.63 - 2.55 (m, 5H), 2.34 - 2.18 (m, 1H), 1.71 - 1.54 (m, 4H); ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.11 (d, *J*= 12.5 Hz, 1F).

[0370]

실시예 A: *N*-(7-클로로-2-메틸피라졸로[1,5-*a*]피리딘-5-일)-5-(3-((사이클로프로필아미노)메틸) 아제티딘-1-일)피라진-2-카르복사미드



[0371]



[0372]

[0373]

4-아미노피리딘(3 g, 31.9 mmol)을 EtOAc에 용해시키고 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(7.3 mL, 31.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 EtOAc와 물 사이에 분배되었다. 수성 상을 EtOAc로 추출하고(3회) 조합한 유기 상을 소수성 프리트를 통해 여과하였다. 용매를 진공에서 농축하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS(ES+) 195.3(M+H)⁺, R.T. 1.06분. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (dd, *J*=1.5, 4.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 1.53 (s, 9H).

[0374]

4-(Boc-아미노)피리딘(7.22 g, 37.1 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아미드(50.00 mL)에 용해시키고 *O*-(2,4-다이니트로페닐)하이드록실아민(8.14 g, 40.9 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS(ES+) 210(M+H)⁺, R.T. 1.05분(광역 신호).

[0375]

N,N-다이메틸포름아미드(50 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(1-아미노피리딘-1-이움-4-일)카바메이트 2,4-다이니트로페놀레이트(14 g, 35.6 mmol)에 에틸 2-부티노에이트(2.0 mL, 17.2 mmol) 및 탄산 칼륨(7.38 g, 53.4 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 침전을 EtOAc로 세척하였다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔류물을 얻었다. 미정제물을 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의하여 EtOAc/사이클로헥산 0-100%로 용출하여 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS(ES+) 319(M+H)⁺, R.T. 1.66분.

[0376]

에틸 5-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복실레이트(537 mg, 1.68 mmol)을 -80°C에서 건조 THF(10 mL)에서 교반하였다. 이것에, *n*-부틸리튬 용액(1.4 mL, 3.53 mmol, 2.5 M)을 한 방울씩 첨가하고, 반응을 -80°C에서 15분 동안 교반하였다. 건조 THF(1 mL) 중의 *p*-톨루엔설퍼닐 클로라이드(1.3 g, 6.73 mmol)를 -80°C에서 반응에 첨가하였다. 반응을 5분 동안 교반하고 얼음 수조를 제거하였다. 반응을 추가로 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 식염수로 세척하였다. 유기 층을 소수성 프리트를 통해 통과시키고 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. LCMS(ES+) 353(M+H)⁺, R.T. 1.75분.

[0377]

에틸 5-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-7-클로로-2-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-카르복실레이트(420 mg, 1.19 mmol) 및 브롬화 수소(48%, 1.8 mL, 15.9 mmol)를 함께 17시간 동안 재환류시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 5 g SCX 카트리지(MeOH로 사전 조정됨) 위로 로딩하였다. 잔류물을 MeOH로 용출한 후, MeOH 중의 NH₃(7 M)으로 용출하였다. 암모니아 분획을 진공에서 농축하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS(ES+) 181(M+H)⁺, R.T. 1.14분.

[0378]

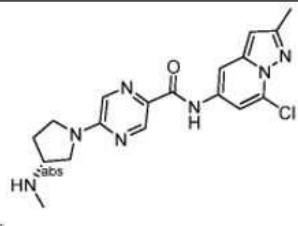
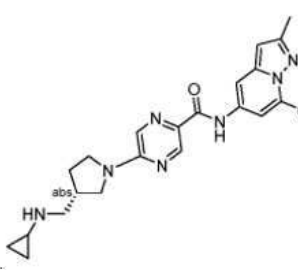
MeCN(8 mL) 중의 7-클로로-2-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리딘-5-아민(150 mg, 0.826 mmol), 5-클로로-2-피라진카르복실산(131 mg, 0.826 mmol), 클로로-*N,N,N',N'*-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(348 mg, 1.24 mmol), 및 1-메틸이미다졸(0.20 mL, 2.48 mmol)을 질소 분위기 하에서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, DCM으로 희석하고, 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 실리카 상으로 농축하고 칼럼 크로마토그래피에 의해, 사이클로헥산 및 EtOAc(0-35% 구배)로 용출하여 정제하였다. 적절한 분획을 조합하고 진공에서 농축하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS(ES+) 322(M+H)⁺, R.T. 1.52분. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (s, 1H), 9.28 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.55 (s, 3H).

[0379]

트라이에틸아민(0.035 mL, 0.251 mmol), 5-클로로-*N*-(7-클로로-2-메틸-피라졸로[1,5-*a*]피리딘-5-일)피라진-2-카르복사미드(27 mg, 0.0838 mmol), 및 *N*-(아제티딘-3-일메틸)사이클로프로판아민(11 mg, 0.0838 mmol)을 MeCN(6 mL)에서 조합하여 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 중단시키고 혼합물을 진공에서 농축하였다. 얻어진 미정제 물질을 정제를 위해 아키랄 SFC에 적용하였다. LCMS(ES+) 412(M+H)⁺, R.T. 2.86분(분석 방법 AcHSSC18. NMR: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.22 (dd, *J*=8.3, 8.3 Hz, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 2.89 - 2.84 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 0.39 - 0.34 (m, 2H), 0.22 - 0.18 (m, 2H).

[0380]

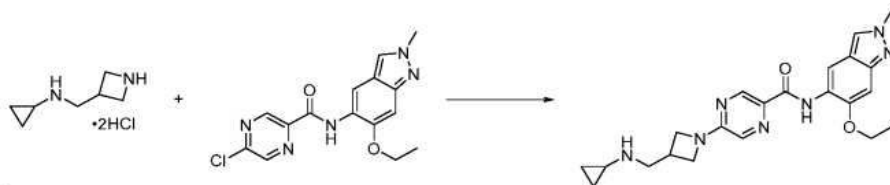
추가 유사체를 실시예 A에서 기술한 것과 동일한 화학을 사용하여, 상업적으로 이용 가능하거나 합성된 아민으로부터 제조하였다. 최종 생성물을 분취용 HPLC에 의해 분리하였다.

실시예	구조	분석 데이터
15		LCMS(ES+) 386.2(M+H)+, RT 2.85분(분석 방법 AcHSSC18) ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 3H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.11 (tt, <i>J</i> =6.5, 6.2 Hz, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 2H).
16		LCMS(ES+) 426.2(M+H)+, RT 3.21분(분석 방법 AcHSSC18). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.22 (dd, <i>J</i> =8.3, 8.3 Hz, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 2.89 - 2.84 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 0.39 - 0.34 (m, 2H), 0.22 - 0.18 (m, 2H).

[0381]

[0382]

실시예 B: 5-(3-((사이클로프로필아미노)메틸)아제티딘-1-일)-N-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피라진-2-카르복사미드



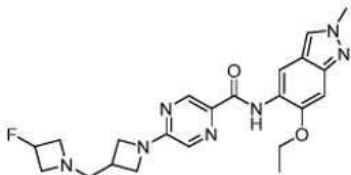
[0383]

[0384]

DMF(1.50 mL) 중의 5-클로로-N-(6-에톡시-2-메틸-인다졸-5-일)피라진-2-카르복사미드(50 mg, 0.151 mmol), N-(아제티딘-3-일메틸)사이클로프로판아민 이염산염(39 mg, 0.196 mmol) 및 탄산 세슘(196 mg, 0.603 mmol)의 현탁액을 100℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 여과하고 정제를 위해 아키탈 역상 HPLC(Xbridge 페닐 19x150 mm, 10 μm 40-100% MeOH/H₂O(10 mM NH₄CO₃), 20 mL/분, 실온)에 적용하여 5-[3-((사이클로프로필아미노)메틸)아제티딘-1-일]-N-(6-에톡시-2-메틸-인다졸-5-일)피라진-2-카르복사미드를 얻었다. LCMS(ES+) 422.4 [M+H]+, RT 2.70분(분석 방법 AcHSSC18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 4H), 4.08 (s, 3H), 3.84 (dd, *J*=4.8, 8.9 Hz, 2H), 2.89 - 2.84 (m, 3H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.46 (t, *J*= 6.9 Hz, 3H), 0.39 - 0.34 (m, 2H), 0.22 - 0.17 (m, 2H).

[0385]

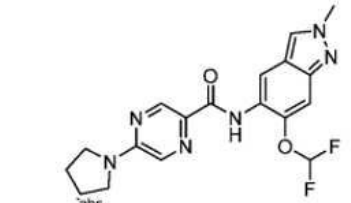
추가 유사체를 실시예 B에서 기술한 것과 동일한 화학을 사용하여, 1-(아제티딘-3-일메틸)-3-플루오로-아제티딘 이염산염을 사용하여 제조하였다. 최종 생성물을 분취용 HPLC에 의해 분리하였다.

실시예	구조	분석 데이터
17		LCMS(ES+) 440(M+H)+, RT 4.22분(분석 방법 BicarbBEHC18), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 11.54 - 11.13 (1H, m), 10.14 (1H, s), 8.73 (1H, d, <i>J</i> =1.3 Hz), 8.66 (1H, s), 8.24 - 8.22 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.09 - 7.07 (1H, m), 5.51 - 5.28 (1H, m), 4.32 - 4.17 (5H, m), 4.09 (3H, s), 4.04 - 3.98 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.61 (2H, td, <i>J</i> =6.3, 32.0 Hz), 3.13 - 3.03 (1H, m), 1.46 (3H, t, <i>J</i> =6.9 Hz); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) -176.1 - -176.5 (1F, m)

[0386]

[0387]

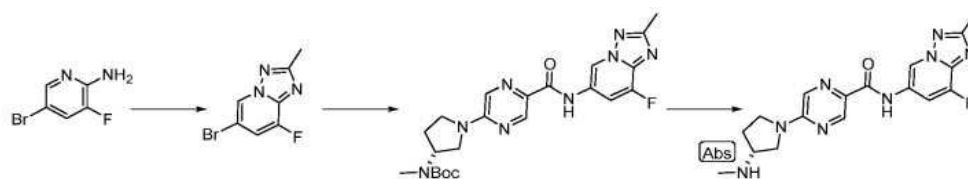
추가 유사체를 실시예 14에서 기술한 것과 동일한 화학을 사용하여, (*R*)-*N*-사이클로프로필피롤리딘-3-아민·2HCl을 사용하여 제조하였다. 최종 생성물을 분취용 HPLC에 의해 분리하였다.

실시예	구조	분석 데이터
18		LCMS(ES+) 444.2(M+H)+, RT 2.75분(분석 방법 AcHSSC18), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) d 9.92 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> =73.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.71 - 3.52 (m, 4H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 2.10 (dd, <i>J</i> =3.2, 5.7 Hz, 2H), 1.95 - 1.91 (m, 1H), 0.40 (dd, <i>J</i> =1.6, 6.7 Hz, 2H), 0.27 - 0.21 (m, 2H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) d -81.54 (d, <i>J</i> =73.8 Hz).

[0388]

[0389]

실시예 19: (*R*)-*N*-(8-플루오로-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)-5-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)피라진-2-카복사미드



[0390]

[0391]

N,N-다이메틸아세트아미드 다이메틸 아세탈(2.7 mL, 18.7 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아미드(10 mL)중의 5-브로모-3-플루오로-피리딘-2-아민(1.02 g, 5.34 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 16시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 미정제 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 MeOH(15 mL)에 용해시킨 후, 피리딘(5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고 하이드록실아민-O-설폰산(966 mg, 8.54 mmol)을 첨가하고, 얼음 수조를 제거하고, 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고 중탄산 나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 실리카 위로 농축하고 사이클로헥산 중의 에틸 아세테이트(0-70%)로 용출하면서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 조합하고 진공에서 농축하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS(ES+) 230.0(M+H)+, R.T. 1.31분. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) d 9.25 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=1.5, 10.1 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) d -128.54 (d, *J*=10.1 Hz, 1F). 주의: 30% 출발 물질을 NMR 특성화에 의해 확인하였다.

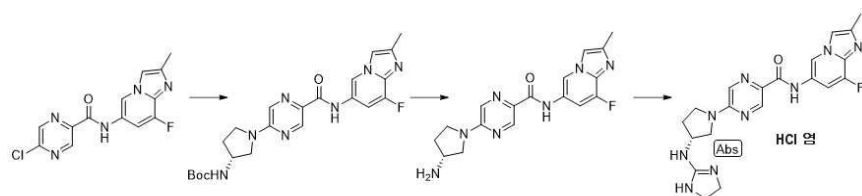
[0392]

tert-부틸 *N*-[(3*R*)-1-(5-카바모일피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-*N*-메틸-카바메이트(190 mg, 0.591 mmol), 6-브로모-8-플루오로-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘(177 mg, 0.769 mmol), 요오드화 구리(I)(11 mg,

0.0591 mmol), 탄산 칼륨(123 mg, 0.887 mmol) 및 *N,N'*-다이메틸에틸렌다이아민(0.013 mL, 0.118 mmol)을 톨루엔(3 mL)에서 조합하고 질소로 10분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통과시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 식염수로 세척하였다. 조합한 유기물을 실리카 위로 농축하고 생성물을 사이클로헥산/에틸 아세테이트(0-100%) 구배로 용출하면서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 조합하고 진공에서 농축하였다. LCMS(ES+) 471.4(M+H)⁺, R.T. 1.58분.

[0393] *tert*-부틸 *N*-[(3*R*)-1-[5-[(8-플루오로-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-6-일)카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]-*N*-메틸-카바메이트(125 mg, 0.266 mmol), 트라이플루오로아세트산(0.66 mL, 8.64 mmol) 및 DCM(5 mL)을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 SCX 카트리지를 통과시키고, MeOH 중의 NH₃(7 M)으로 용출하여 생성물을 회수하였다. 적절한 분획을 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 얻었고, 이것을 아키랄 역상 정제에 의해 정제하였다. LCMS(ES+) 371.2(M+H)⁺, RT 2.18분(분석 방법 AcHSSC18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.73 (s, 1H), 9.45 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.77 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J*=1.8, 12.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.56 (m, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -130.19 (d, *J*=12.5 Hz, 1F).

[0394] **실시예 20:** (*R*)-5-(3-((4,5-다이하이드로-1*H*-이미다졸-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)-*N*-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드



[0395]

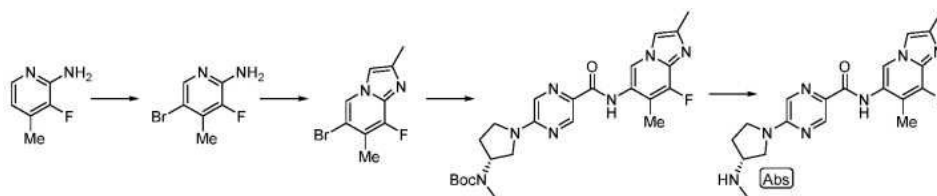
[0396] (*R*)-3-(Boc-아미노)피롤리딘(96 mg, 0.517 mmol), 트라이에틸아민(0.22 mL, 1.55 mmol), 및 5-클로로-*N*-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드(158 mg, 0.517 mmol)를 MeCN(6 mL)에서 조합하고 65℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 중단시키고 진공에서 농축하고, DCM에 용해시키고 식염수로 세척하였다. 유기 층을 진공에서 농축하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS(ES+) 456.5(M+H)⁺, R.T. 1.49분.

[0397] *tert*-부틸 *N*-[(3*R*)-1-[5-[(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]카바메이트(280 mg, 0.615 mmol), TFA(1.5 mL, 20.0 mmol) 및 DCM(5 mL)을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 SCX 카트리지를 통과시키고, MeOH 중의 NH₃(7 M)으로 용출하여 생성물을 회수하였다. 적절한 분획을 진공에서 농축하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS(ES+) 356(M+H)⁺, R.T. 1.10분.

[0398] 5-[(3*R*)-3-아미노피롤리딘-1-일]-*N*-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드(67 mg, 0.189 mmol), 4,5-다이하이드로-1*H*-이미다졸-2-설폰산(37 mg, 0.245 mmol)을 1-부탄올(5 mL)에서 조합하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 아키랄 SFC에 적용하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS(ES+) 423(M+H)⁺, R.T. 1.18분.

[0399] MeOH(1 mL) 중의 5-[(3*R*)-3-(4,5-다이하이드로-1*H*-이미다졸-2-일아미노)피롤리딘-1-일]-*N*-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드(18 mg, 0.0434 mmol) 및 HCl(0.011 mL, 0.0434 mmol, 4 M)을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 중단시키고, 질소를 샘플을 통해 2시간 동안 통과시켰다. 화합물을 추가로 고진공 오븐에서 24시간 동안 추가로 건조시켜서 원하는 HCl 염 생성물을 얻었다. LCMS(ES+) 424.2(M+H)⁺, RT 1.82분(분석 방법 AcHSSC18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.81 - 8.77 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 3.85 (dd, *J*=5.6, 11.5 Hz, 1H), 3.70 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.60 (dd, *J*=3.8, 11.9 Hz, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 3H), 2.12 - 2.06 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -132.11 (dd, *J*=3.0, 12.4 Hz, 1F).

[0400] **실시예 21:** (*R*)-*N*-(8-플루오로-2,7-다이메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)-5-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)피라진-2-카르복사미드



[0401]

[0402]

DCM(20 mL) 중의 3-플루오로-4-메틸-피리딘-2-아민(348 mg, 2.76 mmol) 및 *N*-브로모석신이미드(491 mg, 2.76 mmol)를 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 에틸 아세테이트를 잔류물에 첨가하고 침전을 여과물로부터 분리하여 원하는 생성물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (s, 1H), 6.40 - 6.33 (m, 2H), 2.26 (d, $J=2.5$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -138.44 (s, 1F).

[0403]

5-브로모-3-플루오로-4-메틸-피리딘-2-아민(500 mg, 2.44 mmol), 1-브로모-2,2-다이메톡시프로판(0.49 mL, 3.66 mmol), 피리디늄 *p*-톨루엔설포네이트(61 mg, 0.244 mmol), 및 2-프로판올(15 mL)을 밀봉된 튜브에서 조합하고 85°C로 고온 블록 가열하였다. 침전을 진공 여과를 통해 수집하여 원하는 생성물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 2.49 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 2.46 (d, $J=3.0$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -132.66 (s, 1F).

[0404]

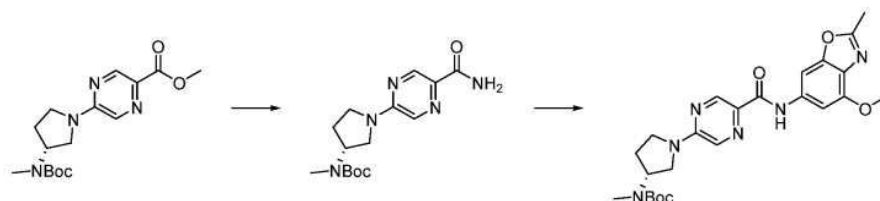
tert-부틸 *N*-[(3*R*)-1-(5-카바모일피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-*N*-메틸-카바메이트(111 mg, 0.345 mmol), 6-브로모-8-플루오로-2,7-다이메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘(109 mg, 0.449 mmol) 요오드화 구리(I)(6.6 mg, 0.0345 mmol), 탄산 칼륨(72 mg, 0.518 mmol), *N,N'*-다이메틸에틸렌다이아민(0.0074 mL, 0.0691 mmol), 및 톨루엔(3 mL)을 조합하고 반응 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하고 100°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 세척하였다(3회). 조합한 유기물을 실리카 상으로 농축하고 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해, 사이클로헥산/에틸 아세테이트(0-90%) 구배로 용출하면서 정제하였다. 적절한 분획을 조합하고 진공에서 농축하여 생성물을 얻었다. LCMS(ES+) 484.4(M+H)⁺, R.T. 1.56분.

[0405]

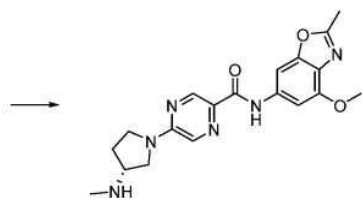
tert-부틸 *N*-[(3*R*)-1-[5-[(8-플루오로-2,7-다이메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]-*N*-메틸-카바메이트(86 mg, 0.178 mmol), DCM(5 mL), 및 TFA(34 mg, 0.534 mmol)를 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 중단시키고 SCX 카트리지를 통과시키고, MeOH 중의 NH₃(7 M)으로 용출하였다. 적절한 분획을 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 얻었고, 이것을 아키랄 정제에 의해 미정제 생성물을 얻었고 이것을 아키랄 정제에 의해 정제하여 원하는 화합물을 얻었다. LCMS(ES+) 384.2(M+H)⁺, RT 1.91분(분석 방법 AcHSSC18). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.72 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.03 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 3H), 3.40 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J=0.8$ Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (d, $J=2.5$ Hz, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -136.76 (s, 1F).

[0406]

실시예 22: (*R*)-*N*-(4-메톡시-2-메틸벤조[*d*]옥사졸-6-일)-5-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)피라진-2-카르복사미드



[0407]



[0408]

[0409]

메틸 5-[(3*R*)-3-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]피롤리딘-1-일]피라진-2-카르복실레이트(1.50 g, 4.46 mmol)를 메탄올(5 mL)에 용해시키고 암모니아(메탄올 중의 7 M, 34 mL, 0.237 mol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 튜브에 밀봉하고 80℃에서 3일 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응을 진공에서 농축하여 미정제 *tert*-부틸 *N*-[(3*R*)-1-(5-카바모일피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-*N*-메틸-카바메이트를 얻었고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0410]

tert-부틸 *N*-[(3*R*)-1-(5-카바모일피라진-2-일)피롤리딘-3-일]-*N*-메틸-카바메이트(106 mg, 0.330 mmol), 6-브로모-4-메톡시-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸(107 mg, 0.442 mmol), 요오드화 구리(I)(12 mg, 0.0604 mmol), 탄산 칼륨(66 mg, 0.478 mmol), 및 *N,N'*-다이메틸에틸렌다이아민(0.013 mL, 0.119 mmol)을 톨루엔(3 mL)에 현탁하고 N_2 로 10분 동안 스파징하였다. 혼합물을 튜브에 밀봉하고 100℃에서 4일 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 혼합물을 20 mL 물로 희석하고 30 mL EtOAc로 3회 추출하였다; 조합한 유기물을 20 mL 식염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 농축하였다. 잔류물을 SFC에 의해 정제하여 미정제 *tert*-부틸 *N*-[(3*R*)-1-[5-[(4-메톡시-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일)카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]-*N*-메틸-카바메이트를 얻었고, 이것을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0411]

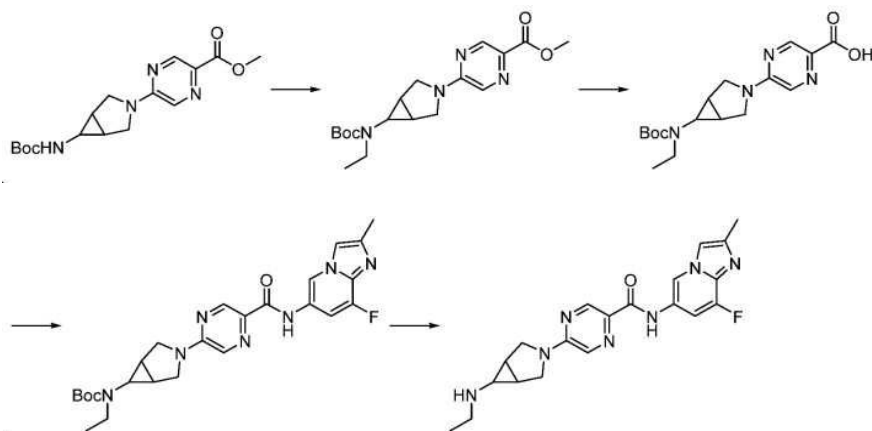
tert-부틸 *N*-[(3*R*)-1-[5-[(4-메톡시-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일)카바모일]피라진-2-일]피롤리딘-3-일]-*N*-메틸-카바메이트(22 mg, 0.0456 mmol)를 실온에서 다이클로로메탄(1.5 mL)에 용해시키고 트라이플루오로아세트산(0.47 mL, 6.14 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후 대부분의 TFA를 감압에서 증발에 의해 제거하고 잔류물을 5 mL MeOH에 용해시켰다.

[0412]

0.97 g MP-카보네이트 비드를 첨가하였다(3 mmol/g). 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 또 다른, 더 작은(절반 규모) 실험과 조합하고 SFC에 의해 정제하여 (*R*)-*N*-(4-메톡시-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-5-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)피라진-2-카르복사미드를 얻었다. LCMS(ES+) 383.2(M+H)+, RT 2.53분(분석 방법 AchSFC18); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.74 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.97 - 7.95 (m, 2H), 7.49 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.68 - 3.57 (m, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 2H). 한 개의 NH는 관찰되지 않음.

[0413]

실시예 23: 5-(6-(에틸아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-*N*-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드



[0414]

[0415]

[0416]

메틸 5-[6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르복실레이트(375 mg, 1.12 mmol, 1.00 당량), 수소화 나트륨(60%, 54 mg, 1.35 mmol, 1.20 당량), *N,N*-다이메틸포름아미드(10 mL), 및 요오도에탄(0.11 mL, 1.35 mmol, 1.20 당량)을 질소 분위기 하에 조합하고 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고(3회), 및 진공에서 농축하여 메틸 5-[6-[*tert*-부톡시카르보닐(에틸)아미노]

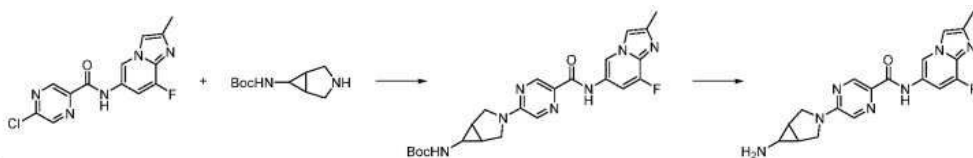
노]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르복실레이트를 얻었고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS(ES+) 363(M+H)+.

[0417] 메틸 5-[6-[*tert*-부톡시카르보닐(에틸)아미노]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르복실레이트 (이전 단계로부터의 미정제물, 1.12 mmol, 1.00 당량), 수산화 리튬 일수화물(56 mg, 1.35 mmol, 1.20 당량), 메틸 알코올(30 mL) 및 물(3 mL)을 조합하고 밤새 50℃로 고온 블록 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 MeOH를 제거하고 EtOAc와 물/AcOH 사이에 분배하였다. 유기물을 건조시키고(MgSO₄) 진공에서 농축하고 진공 오븐에서 건조시켜서 5-[6-[*tert*-부톡시카르보닐(에틸)아미노]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르복실산을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS(ES+) 349(M+H)+.

[0418] 5-[6-[*tert*-부톡시카르보닐(에틸)아미노]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르복실산(95 mg, 0.273 mmol, 1.00 당량), 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-아민(45 mg, 0.273 mmol, 1.00 당량), HBTU(103 mg, 0.273 mmol, 1.00 당량), N,N-다이메틸포름아미드(2 mL), 및 트라이에틸아민(0.50 mL, 3.59 mmol, 13.2 당량)을 조합하여 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 후 반응 혼합물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 N-에틸-N-[3-[5-[(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)카바모일]피라진-2-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일]카바메이트를 얻었고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS(ES+) 496(M+H)+.

[0419] *tert*-부틸 N-에틸-N-[3-[5-[(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)카바모일]피라진-2-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일]카바메이트(81 mg, 0.163 mmol, 1.00 당량), 메틸 알코올(2 mL) 및 다이옥산(2.0 mL, 8.00 mmol, 48.9 당량) 중의 4 M 염화수소를 조합하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS(ES+) 396.2(M+H)+, RT 1.8분(분석 방법 AcHSSC18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.19 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.74 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=1.6, 13.1 Hz, 1H), 3.78 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 2.61 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.90 (dd, *J*=2.2, 2.2 Hz, 1H), 1.72 (s, 2H), 1.02 (dd, *J*=7.2, 7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -132.17 (dd, *J* = 3.8 Hz, *J* = 13.5 Hz).

[0420] **실시예 24:** 5-(6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-N-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드



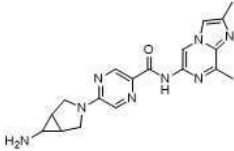
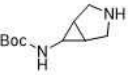
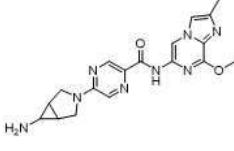
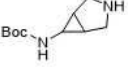
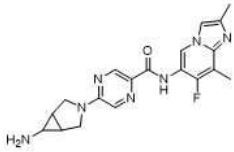
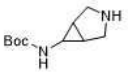
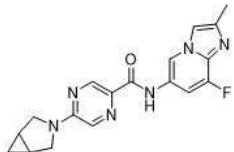
[0421]

[0422] 5-클로로-N-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드(120 mg, 0.393 mmol, 1.00 당량), 6-(Boc-아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산(198211-38-0)(78 mg, 0.393 mmol, 1.00 당량), 탄산 세슘(192 mg, 0.589 mmol, 1.50 당량), 및 N,N-다이메틸포름아미드(3 mL)를 밀봉된 튜브에서 조합하고 100℃로 1시간 동안 고온 블록 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고 여과하여 세슘 염을 제거하였다. 미정제물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 N-[3-[5-[(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)카바모일]피라진-2-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일]카바메이트를 얻었다. LCMS(ES+) 468(M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.19 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.75 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=1.6, 13.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 3.84 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 3.63 (d, *J*=11.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 - 2.25 (m, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.41 (s, 9H).

[0423] *tert*-부틸 N-[3-[5-[(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)카바모일]피라진-2-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일]카바메이트(100 mg, 0.214 mmol, 1.00 당량), 메틸 알코올(2 mL), 및 다이옥산(2.0 mL, 8.00 mmol, 37.4 당량) 중의 4 M 염화수소를 조합하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 분취용 HPLC에 의해 정제하여 5-(6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-N-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드를 얻었다. LCMS(ES+) 368.2(M+H)+, RT 1.98분(분석

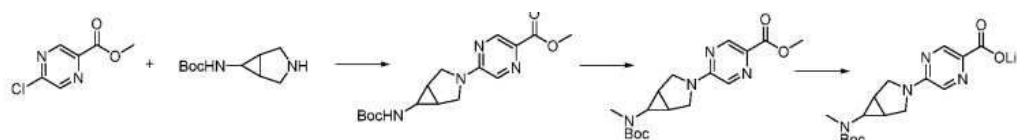
방법 AcHSSC18). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 (s, 1H), 9.19 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=1.7$, 13.0 Hz, 1H), 3.75 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 3.63 – 3.56 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.02 (dd, $J=2.1$, 2.1 Hz, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.66 (s, 2H).

[0424] 다음의 화합물을 적절한 출발 물질로부터 유사한 방식으로 합성하였다.

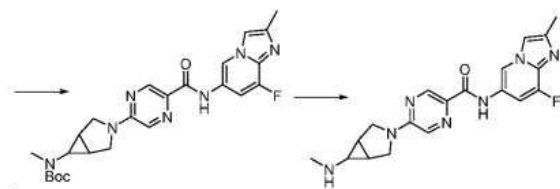
실시예	생성물	출발 물질	분석 데이터
25			LCMS (ES+) 365.2 (M+H)+, RT 1.9 분(분석 방법 AcHSSC18). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.66 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.74 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.01 – 7.98 (m, 2H), 3.75 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.68 – 1.67 (m, 2H).
26			LCMS (ES+) 381 (M+H)+, RT 1.96 분(분석 방법 AcHSSC18). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.82 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.91 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 3.75 – 3.69 (m, 3H), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 2.49 (s, 4H), 2.28 (s, 2H).
27			LCMS (ES+) 382.2 (M+H)+, RT 1.82 분(분석 방법 AcHSSC18). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.80 (s, 1H), 8.97 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.75 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 3.60 (dd, $J=2.3$, 8.8 Hz, 2H), 2.40 (d, $J=1.9$ Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.01 (dd, $J=2.2$, 2.2 Hz, 2H), 1.66 (s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -133.05
28	 거울상 이성질체 1 + 거울상 이성질체 2		LCMS (ES+) 368 (M+H)+, RT 1.73 분(분석 방법 AcHSSC18). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.43 (s, 1H), 9.19 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=1.8$, 13.1 Hz, 1H), 3.94 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.47 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 1.54 – 1.48 (m, 1H), 0.97 (dd, $J=5.0$, 7.7 Hz, 1H), 0.46 (dd, $J=4.5$, 4.5 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -132.17 (dd, $J = 2.7$ Hz, $J = 13.4$ Hz).

[0425]

[0426] 실시예 29: N-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-[6-(메틸아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르복사미드



[0427]



[0428]

[0429]

메틸 5-클로로-2-피라진카르복실레이트(223 mg, 1.29 mmol, 1.00 당량), 6-(Boc-아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산(256 mg, 1.29 mmol, 1.00 당량)(Cas no. 198211-38-0), 탄산 세슘(631 mg, 1.94 mmol, 1.50 당량), 및 아세트니트릴(15 mL)을 밀봉된 튜브에서 조합하고 80°C로 4시간 동안 고온 블록 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 실리카겔 위로 농축시키고 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 5-[6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르복실레이트를 얻었다. LCMS(ES⁺) 335(M+H)⁺.

[0430]

메틸 5-[6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르복실레이트(119 mg, 0.356 mmol, 1.00 당량), 수소화 나트륨(60%, 17 mg, 0.427 mmol, 1.20 당량), N,N-다이메틸포름아미드(3 mL), 및 요오도메탄(0.044 mL, 0.712 mmol, 2.00 당량)을 질소 분위기 하에 조합하여 실온에서 주말 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 진공에서 농축하여 메틸 5-[6-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르복실레이트를 얻었고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS(ES⁺) 349(M+H)⁺.

[0431]

메틸 5-[6-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르복실레이트(124 mg, 0.355 mmol, 1.00 당량), 수산화 리튬 일수화물(18 mg, 0.426 mmol, 1.20 당량), 메틸 알코올(10 mL), 및 물(1 mL)을 조합하고 50°C로 2일 동안 고온 블록 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 5-[6-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르보닐옥시리튬을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS(ES⁺) 산에 대해 335(M+H)⁺.

[0432]

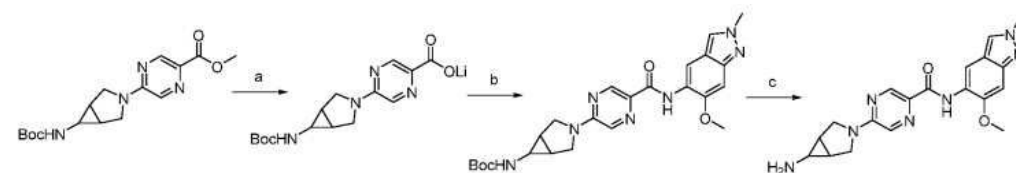
5-[6-[*tert*-부톡시카르보닐(메틸)아미노]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르복실산(45 mg, 0.135 mmol, 1.00 당량), 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-아민(22 mg, 0.135 mmol, 1.00 당량), HBTU(51 mg, 0.135 mmol, 1.00 당량), N,N-다이메틸포름아미드(1 mL), 및 트라이에틸아민(0.25 mL, 1.79 mmol, 13.3 당량)을 조합하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 N-[3-[5-[(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)카바모일]피라진-2-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일]-N-메틸-카바메이트를 얻었다. LCMS(ES⁺) 482(M+H)⁺.

[0433]

tert-부틸 N-[3-[5-[(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)카바모일]피라진-2-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일]-N-메틸-카바메이트(49 mg, 0.102 mmol, 1.00 당량), 메틸 알코올(1 mL), 및 다이옥산(1.0 mL, 4.00 mmol, 39.3 당량) 중의 4 M 염화수소를 조합하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 후 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS(ES⁺) 382.2(M+H)⁺, RT 1.74분(분석 방법 AcHSSC18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.19 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.74 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=1.9, 13.1 Hz, 1H), 3.77 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 2.35 (d, *J*=1.1 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 1H), 1.85 (dd, *J*=2.1, 2.1 Hz, 1H), 1.72 (s, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -132.18 (dd, *J* = 3 Hz, *J* = 13.6 Hz).

[0434]

실시예 30: 5-(6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-N-(6-메톡시-2-메틸-인다졸-5-일)피라진-2-카르복사미드



[0435]

[0436]

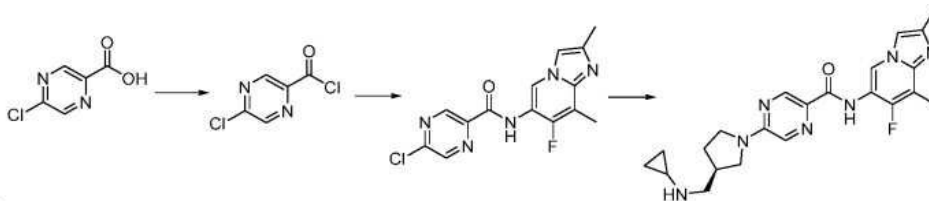
메틸 5-[6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르복실레이트(223 mg, 0.667 mmol, 1.00 당량), 수산화 리튬 일수화물(34 mg, 0.800 mmol, 1.20 당량), 메틸 알코올(20 mL), 및 물

(2 mL)을 조합하고 55℃로 밤새 고온 블록 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 [5-[6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르보닐]옥시리튬을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS(ES+) 산의 경우 321(M+H)+.

[0437] [5-[6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르보닐]옥시리튬(104 mg, 0.319 mmol, 1.00 당량), 6-메톡시-2-메틸-인다졸-5-아민(56 mg, 0.319 mmol, 1.00 당량), HBTU(121 mg, 0.319 mmol, 1.00 당량), *N,N*-다이메틸포름아미드(2 mL), 및 트리에틸아민(0.50 mL, 3.59 mmol, 11.3 당량)을 조합하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 물로 적정하고, 여과하고, 진공에서 건조시켜서 *tert*-부틸 *N*-[3-[5-[(6-메톡시-2-메틸-인다졸-5-일)카바모일]피라진-2-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일]카바메이트를 얻었고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS(ES+) 480(M+H)+.

[0438] *tert*-부틸 *N*-[3-[5-[(6-메톡시-2-메틸-인다졸-5-일)카바모일]피라진-2-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일]카바메이트(111 mg, 0.231 mmol, 1.00 당량), 메틸 알코올(2 mL), 및 다이옥산(2.0 mL, 8.00 mmol, 34.6 당량) 중의 4 M 염화수소를 조합하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 물을 첨가하고, 결과적으로 생성된 침전을 여과하고, 물로 세정하고, 진공 오븐에서 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다. LCMS(ES+) 380.2(M+H)+, RT 2.43분(분석 방법 AcHSSC18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.05 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.74 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 3.59 (dd, *J*=2.3, 9.0 Hz, 2H), 2.09 - 2.08 (m, 2H), 2.01 (dd, *J*=2.2, 2.2 Hz, 1H), 1.66 (s, 2H).

[0439] **실시예 31:** 5-[(3*R*)-3-[(사이클로프로필아미노)메틸]피롤리딘-1-일]-*N*-(7-플루오로-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드



[0440]

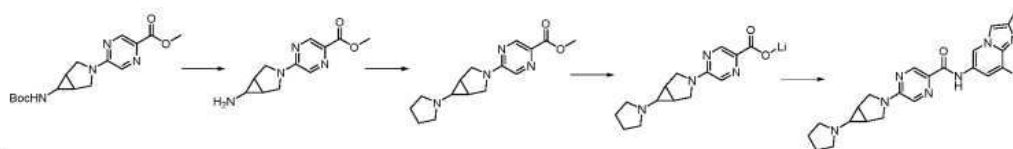
[0441] 5-클로로-2-피라진카르복실산(159 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량), 다이클로로메탄(5 mL), 옥살릴 클로라이드, GMP(0.17 mL, 2.00 mmol, 2.00 당량), 및 1 방울의 DMF를 조합하여 실온에서 질소 분위기 하에서 밤새 교반하였다. 그런 후 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 5-클로로피라진-2-카르보닐 클로라이드를 얻었고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0442] 5-클로로피라진-2-카르보닐 클로라이드(177 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량), 7-플루오로-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-아민(197 mg, 1.10 mmol, 1.10 당량), 다이클로로메탄(10 mL), 및 트리에틸아민(0.50 mL, 3.59 mmol, 3.59 당량)을 조합하여 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그런 후 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 5-클로로-*N*-(7-플루오로-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드를 얻었고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS(ES+) 320/322(M+H)+.

[0443] 5-클로로-*N*-(7-플루오로-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드(250 mg, 0.782 mmol, 1.00 당량), *N*-[(3*S*)-피롤리딘-3-일]메틸사이클로프로판아민(195 mg, 1.39 mmol, 1.78 당량), 탄산 세슘(510 mg, 1.56 mmol, 2.00 당량), 및 *N,N*-다이메틸포름아미드(4 mL)를 조합하고 100℃로 3시간 동안 고온 블록 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고 여과하여 세슘 염을 제거하였다. 미정제물을 분취용 HPLC에 의해 정제한 후 SFC에 의해 정제하여 5-[(3*R*)-3-[(사이클로프로필아미노)메틸]피롤리딘-1-일]-*N*-(7-플루오로-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드를 얻었다. LCMS(ES+) 424.2(M+H)+, RT 2.1분(분석 방법 AcHSSC18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.82 (s, 1H), 8.99 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.75 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.58 - 3.40 (m, 1H), 3.29 (dd, *J*=7.2, 11.2 Hz, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.42 (d, *J*=1.9 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.76 - 1.74 (m, 1H), 0.40 (dd, *J*=1.6, 6.5 Hz, 2H), 0.27 - 0.23 (m, 2H).

[0444] **실시예 32:** *N*-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)-5-(6-피롤리딘-1-일-3-아자바이사이클로[3.1.

0]헥산-3-일)피라진-2-카르복사미드



[0445]

[0446]

메틸 5-[6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르복실레이트(457 mg, 1.37 mmol, 1.00 당량), 메틸 알코올(5 mL), 및 다이옥산(5.0 mL, 20.0 mmol, 14.6 당량) 중의 4 M 염화수소를 조합하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 was 진공에서 농축하여 메틸 5-(6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피라진-2-카르복실레이트;염산염을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS(ES+) 235(M+H)+.

[0447]

메틸 5-(6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피라진-2-카르복실레이트;염산염(1.36 mmol, 1.00 당량), 1,4-다이브로모부탄(0.16 mL, 1.36 mmol, 1.00 당량), 아세트니트릴(30 mL), 및 트라이에틸아민(2 mL)을 조합하고 반응을 주말 동안 80℃로 고온 블록 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 여과하여 칼륨 염을 제거하고, 진공에서 농축하였다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 메틸 5-(6-피롤리딘-1-일-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피라진-2-카르복실레이트를 얻었고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS(ES+) 289(M+H)+.

[0448]

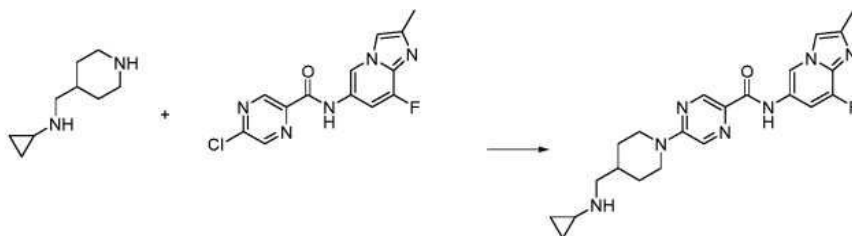
메틸 5-(6-피롤리딘-1-일-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피라진-2-카르복실레이트(49 mg, 0.170 mmol, 1.00 당량), 수산화 리튬 일수화물(7.8 mg, 0.187 mmol, 1.10 당량), 메틸 알코올(5 mL), 및 물(0.5000 mL)을 밀봉 튜브에서 조합하고 주말 동안 50℃로 고온 블록 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축하고, 진공 오븐에서 밤새 건조시켜서 [5-(6-피롤리딘-1-일-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피라진-2-카르보닐]옥시리튬을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS(ES+) 산으로서 275(M+H)+.

[0449]

[5-(6-피롤리딘-1-일-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피라진-2-카르보닐]옥시리튬(48 mg, 0.170 mmol, 1.00 당량), 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-아민(28 mg, 0.170 mmol, 1.00 당량), HBTU(64 mg, 0.170 mmol, 1.00 당량), *N,N*-다이메틸포름아미드(2 mL), 및 트라이에틸아민(0.024 mL, 0.170 mmol, 1.00 당량)을 조합하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS(ES+) 422.2(M+H)+, RT 1.86분(분석 방법 AchSSC18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.19 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.74 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J*=1.5, 13.3 Hz, 1H), 3.80 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 3.60 (dd, *J*=2.2, 9.0 Hz, 2H), 2.60 (s, 5H), 2.35 (s, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.68 (d, *J*=3.0 Hz, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -132.17 (dd, *J* = 3.9 Hz, *J* = 13.2 Hz).

[0450]

실시예 33: 5-(4-((사이클로프로필아미노)메틸)피페리딘-1-일)-*N*-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드



[0451]

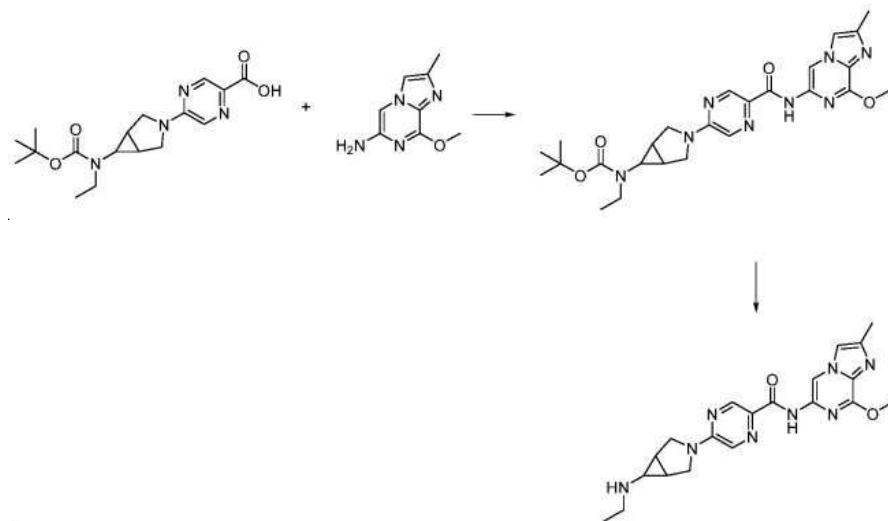
[0452]

N,N-다이메틸포름아미드(1mL) 중의 *N*-(4-피페리딜메틸)사이클로프로판아민(50 mg, 0.327 mmol), 5-클로로-*N*-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드(100 mg, 0.327 mmol), 및 탄산 세슘(213 mg, 0.654 mmol, 2.00 당량)을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO로 희석하고 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 이 과정으로 5-(4-((사이클로프로필아미노)메틸)피페리딘-1-일)-*N*-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드를 얻었다. LCMS(ES+) 424.2(M+H)+, RT 2.03분(분석 방법 AchSSC18); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10.41 (1H, s), 9.17 (1H, d, *J*=1.6 Hz), 8.71 (1H, d, *J*=1.3

Hz), 8.31 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J=0.6, 3.1$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=1.6, 13.1$ Hz), 4.55 - 4.47 (2H, m), 3.04 - 2.95 (2H, m), 2.48 - 2.46 (2H, m), 2.34 - 2.33 (4H, m), 2.08 - 2.01 (1H, m), 1.83 - 1.71 (3H, m), 1.18 - 1.07 (2H, m), 0.37 - 0.32 (2H, m), 0.21 - 0.16 (2H, m); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) d -132.19 (dd, $J = 12.5, 2.6$ Hz).

[0453]

실시예 34: 5-(6-(에틸아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-*N*-(8-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피라진-6-일)피라진-2-카르복사미드



[0454]

[0455]

[0456]

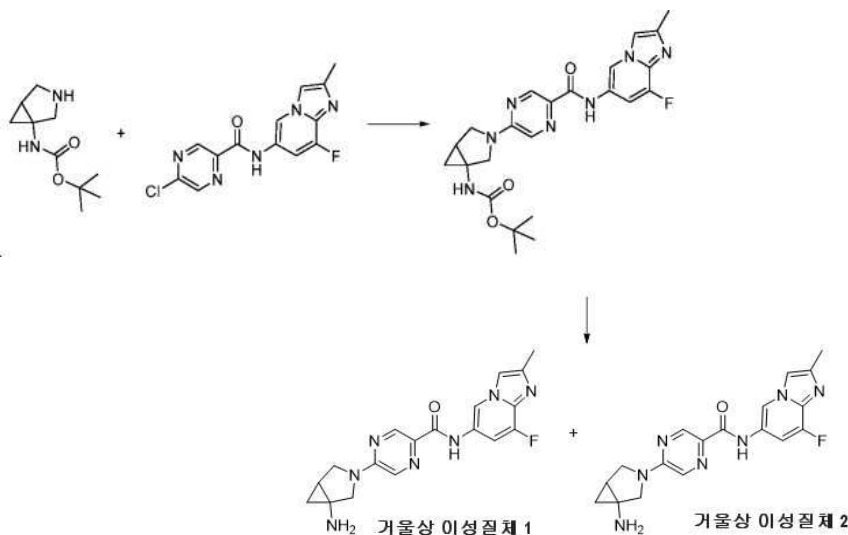
5-[6-[*tert*-부톡시카르보닐(에틸)아미노]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]피라진-2-카르복실산(102 mg, 0.293 mmol, 1.00 당량), 8-메톡시-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피라진-6-아민(52 mg, 0.293 mmol, 1.00 당량), HBTU(111 mg, 0.293 mmol, 1.00 당량), *N,N*-다이메틸포름아미드(2 mL), 및 트라이에틸아민(0.54 mL, 3.85 mmol, 13.2 당량)을 조합하여 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 후 혼합물을 실온으로 냉각하고 분취용 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 에틸(3-(5-((8-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피라진-6-일)카바모일)피라진-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)카바메이트를 얻었다. LCMS(ES+) 509.2(M+H)⁺, RT 4.45분(분석 방법 AchSSC18). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.52 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.76 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=0.9$ Hz), 4.07 (3H, s), 3.87 (2H, d, $J=11.4$ Hz), 3.70 - 3.66 (2H, m), 3.28 - 3.22 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.28 - 2.25 (1H, m), 2.09 (2H, bs), 1.45 (9H, s), 1.09 - 1.04 (3H, m).

[0457]

tert-부틸 *N*-에틸-*N*-[3-[5-[(8-메톡시-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피라진-6-일)카바모일]피라진-2-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일]카바메이트(21 mg, 0.0422 mmol, 1.00 당량), 메틸 알코올(2 mL), 및 다이옥산(2.0 mL, 8.00 mmol, 190 당량) 중의 4 M 염화수소를 조합하여 실온에서 90분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 분취용 HPLC에 의해 정제한 후 SFC에 의해 정제하여 5-(6-(에틸아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-*N*-(8-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피라진-6-일)피라진-2-카르복사미드를 얻었다. LCMS(ES+) 409.2(M+H)⁺, RT 2.06분(분석 방법 AchSSC18). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.51 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 4.07 (3H, s), 3.77 (2H, d, $J=11.7$ Hz), 3.63 - 3.59 (2H, m), 2.63 - 2.60 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.19 (1H, bs), 1.91 - 1.88 (1H, m), 1.73 (2H, bs), 1.02 (3H, t, $J=6.7$ Hz).

[0458]

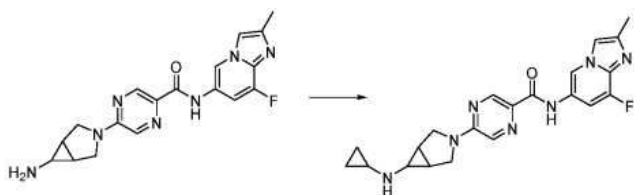
실시예 35 및 실시예 36: 5-((1*S*)-1-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-*N*-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드 및 5-((1*R*)-1-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-*N*-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드



탄산 세슘(394 mg, 1.21 mmol, 1.50 당량), 5-클로로-*N*-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드(247 mg, 0.807 mmol, 1.00 당량), *tert*-부틸 *N*-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)카바메이트(160 mg, 0.807 mmol, 1.00 당량), 및 *N,N*-다이메틸포름아미드(4 mL)를 밀봉된 튜브에서 조합하여 100℃로 90분 동안 고온 블록 가열하였다. 그런 후 혼합물을 실온으로 냉각하고, 세슘 염을 여과로 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 *tert*-부틸 *N*-(3-(5-((8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)카바모일)피라진-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)카바메이트를 얻었다. LCMS(ES+) 419.2(M+H)⁺, RT 1.81분(분석 방법 AcHSSC18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10.47 (1H, s), 9.19 (1H, d, *J*=1.7 Hz), 8.75 (1H, d, *J*=1.3 Hz), 8.00 (1H, d, *J*=1.0 Hz), 7.90 (1H, dd, *J*=1.0, 3.0 Hz), 7.62 - 7.55 (2H, m), 3.98 (1H, d, *J*=10.8 Hz), 3.80 - 3.72 (2H, m), 3.58 - 3.55 (1H, m), 2.35 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.13 - 1.08 (1H, m), 0.90 - 0.88 (1H, m), 0.73 - 0.70 (1H, m).

tert-부틸 *N*-(3-[5-[(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)카바모일]피라진-2-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)카바메이트(199 mg, 0.426 mmol, 1.00 당량), 메틸 알코올(2 mL), 및 다이옥산(2.0 mL, 8.00 mmol, 18.8 당량) 중의 4 M 염화수소를 조합하여 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 분취용 HPLC에 의해 정제한 후 SFC에 의해 정제하여 2개의 화합물을 얻었다: 거울상 이성질체 2, LCMS(ES+) 368.2(M+H)⁺, RT 2.92분(분석 방법 AcHSSC18 BicarbBEHC18) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) d 10.45 (s, 1H), 9.19 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 8.76 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.90 (m, 1H), 7.56 (dd, *J*=1.5, 13.6 Hz, 1H), 4.04 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.57 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.81 (bs, 1H), 1.18 - 1.14 (m, 1H), 0.68 - 0.65 (m, 1H), NH₂는 관찰되지 않음; 및 거울상 이성질체 1, LCMS(ES+) 368.2(M+H)⁺, RT 2.93분(분석 방법 AcHSSC18 BicarbBEHC18) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10.45 (1H, s), 9.19 (1H, d, *J*=1.6 Hz), 8.75 (1H, d, *J*=1.6 Hz), 7.99 (1H, d, *J*=1.5 Hz), 7.91 - 7.89 (1H, m), 7.57 (1H, dd, *J*=1.8, 13.2 Hz), 4.02 (1H, d, *J*=10.6 Hz), 3.77 - 3.70 (2H, m), 3.55 (1H, d, *J*=10.6 Hz), 2.35 (3H, s), 1.74 (1H, s), 1.15 - 1.10 (1H, m), 0.64 - 0.61 (1H, m), NH₂는 관찰되지 않음.

실시예 37: 5-[6-(사이클로프로필아미노)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일]-*N*-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드



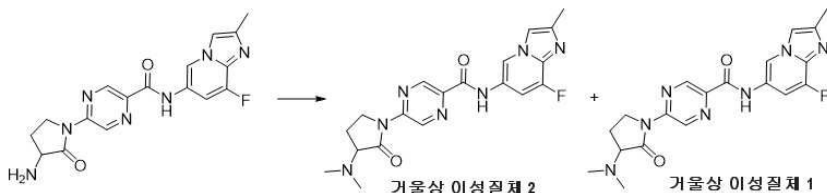
5-(6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-*N*-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드(220 mg, 0.600 mmol, 1.00 당량), (1-에톡시사이클로프로폭시)트라이메틸실란(0.097 mL,

0.480 mmol, 0.800 당량), 나트륨 시아노보로하이드라이드(57 mg, 0.900 mmol, 1.50 당량), 메틸 알코올(15 mL), 및 아세트산(0.2000 mL)을 조합하여 50℃로 밤새 고온 블록 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축하고 분취용 HPLC 및 SFC 정제에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. LCMS(ES+) 408.2(M+H)⁺, RT 1.87분(분석 방법 AchSSC18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.18 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.72 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=1.7, 13.1 Hz, 1H), 3.78 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 3.59 (dd, *J*=2.0, 9.0 Hz, 2H), 2.67 (dd, *J*=1.8, 3.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 1.96 (dd, *J*=2.3, 2.3 Hz, 1H), 1.72 (s, 2H), 0.38 - 0.33 (m, 2H), 0.25 - 0.21 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -132.17 (dd, *J* = 2.8 Hz, *J* = 13.5 Hz).

[0466] **방법 Q:** 포름알데하이드 환원 아민화

[0467] 아민(1 당량), 포름알데하이드(37% 용액, 50 당량), 메탄올(1 mL), 및 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(2 당량)를 조합하고 결과로 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM과 포화 중탄산 나트륨 사이에 분배하고, 건조시키고 증발시켰다. 미정제 물질을 아키랄 SFC 또는 분취용 HPLC에 의해 정제하였다.

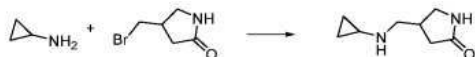
[0468] **실시예 38 및 실시예 39:** (S*)-5-(3-(다이메틸아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일)-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드 및 (R*)-5-(3-(다이메틸아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일)-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드



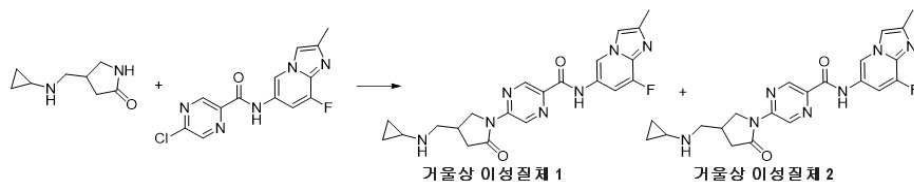
[0469]

[0470] 이전에 보고된 5-(3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일)-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드(100mg, 0.27 mmol)로부터 방법 Q(포름알데하이드 환원 아민화)를 따르고, 키랄 SFC에 의해 정제하여 거울상 이성질체 2, LCMS(ES+) 398.2(M+H)⁺, RT 1.72분(분석 방법 AchSSC18). RT 2.01분(SFC1, LUX 셀룰로스-3 + 0.1% DEAISSO 30% ACN/IPA SOL4). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.72 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 9.23 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 9.13 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*=1.6, 13.0 Hz, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 2.38 (d, *J*=11.7 Hz, 9H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -131.85 (dd, *J* = 2.7, 12.3 Hz); 및 거울상 이성질체 1, LCMS (ES+) 398.2 (M+H)⁺, RT 1.72분(분석 방법 AchSSC18)을 얻었다. RT 4.69분 (SFC1, LUX 셀룰로스-3 + 0.1% DEAISSO 30% ACN/IPA SOL4). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 9.72 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 9.23 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 9.13 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*=1.9, 13.0 Hz, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.36 (d, *J*=0.7 Hz, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -131.85 (dd, *J* = 2.7, 12.3 Hz).

[0471] **실시예 40 및 실시예 41:** (R*)-5-(4-((사이클로프로필아미노)메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드 및 (S*)-5-(4-((사이클로프로필아미노)메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드.



[0472]



[0473]

[0474]

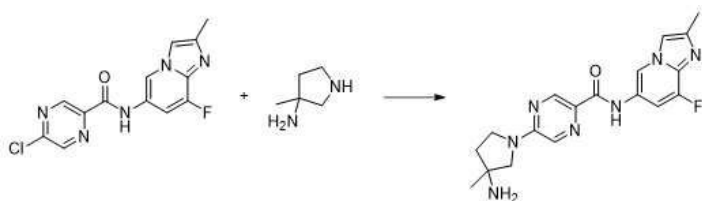
아세트니트릴(14.04 mL) 중의 4-(브로모메틸)피롤리딘-2-온(500 mg, 2.81 mmol, 1 당량), 사이클로프로필아민(0.29 mL, 4.21 mmol, 1.5 당량), 탄산 칼륨(776 mg, 5.62 mmol, 2 당량), 및 4-(다이메틸아미노)피리딘(69 mg, 0.562 mmol, 0.2 당량)의 혼합물을 Ace 압력 튜브에 넣고 100℃로 가열하였다. 블래스트 실드를 세트 주변에 배치하고 혼합물을 밤새 교반 상태로 놓아두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 용매를 진공에서 증발시키고 잔류물을 크로마토그래피(실리카겔, 구배 용액 에틸 아세테이트 + MeOH 중의 7 N NH₃ 1:0 내지 84:16)에 의해 정제하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) d, 5.87 - 5.86 (brs, 1H), 3.50 (dd, *J*=8.7, 8.7 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J*=5.7, 9.7 Hz, 1H), 2.82 - 2.61 (m, 3H), 2.45 (dd, *J*=8.8, 16.9 Hz, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 0.48 - 0.41 (m, 2H), 0.33 - 0.28 (m, 2H).

[0475]

1,4-다이옥산(2.14 mL) 중의 5-클로로-N-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드(99 mg, 0.324 mmol, 1 당량) 및 4-[(사이클로프로필아미노)메틸]피롤리딘-2-온(50 mg, 0.324 mmol, 1 당량)의 용액에 탄산 세슘(158 mg, 0.486 mmol, 1.5 당량)을 첨가하고 혼합물을 N₂ 스팩징 하에 20분 동안 탈기하였다. 잔트포스(19 mg, 0.0324 mmol, 0.1 당량) 및 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(0)(7.4 mg, 8.11 μmol, 0.025 당량)을 첨가하고 혼합물을 비활성 분위기 하에서 100℃로 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피(실리카겔, 구배 용액 에틸 아세테이트/아이소프로판올 1:0 내지 80:20, 15 칼럼 부피에 걸쳐 느린 구배, 그런 후 등용매 이송)에 의해 정제한 후 키랄 SFC 분리하여 거울상 이성질체 1, LCMS(ES+) 424.2(M+H)+, RT 1.83분(분석 방법 AchSSC18) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) d 10.89 (s, 1H), 9.69 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 9.24 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 9.12 (d, *J*=1.5 Hz, 2H), 7.95 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J*=1.8, 12.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J*=7.7, 11.1 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J*=5.6, 11.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.63 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 0.42 - 0.38 (m, 2H), 0.26 - 0.21 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) d -131.86 (dd, *J* =2.4, 12.2 Hz, 1F); 및 거울상 이성질체 2를 얻었다, LCMS(ES+) 424.2(M+H)+, RT 1.84분(분석 방법 AchSSC18) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) d 10.89 (s, 1H), 9.69 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 9.24 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 9.12 (d, *J*=1.5 Hz, 2H), 7.95 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J*=1.8, 12.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J*=7.7, 11.1 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J*=5.6, 11.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.63 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 0.42 - 0.38 (m, 2H), 0.26 - 0.21 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) d -131.86 (dd, *J* =2.4, 12.2 Hz, 1F).

[0476]

실시예 42: 5-(3-아미노-3-메틸-피롤리딘-1-일)-N-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드, 라세미 혼합물



[0477]

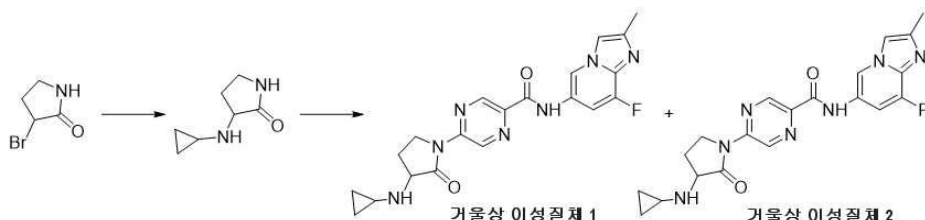
[0478]

3-메틸피롤리딘-3-아민;이염산염(121 mg, 0.699 mmol, 1.00 당량), 5-클로로-N-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드(214 mg, 0.699 mmol, 1.00 당량), 탄산 세슘(456 mg, 1.40 mmol, 2.00 당량), 및 N,N-다이메틸포름아미드(5 mL)를 밀봉된 튜브에서 조합하고 80℃로 밤새 고온 블럭 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 세슘 염을 제거하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 라세미성 표제 화합물을 얻었다. LCMS(ES+) 370.519(M+H)+, RT 1.72분(분석 방법 AchSSC18). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) d 10.42 (s, 1H), 9.20 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=1.7$, 13.1 Hz, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.88 - 1.88 (m, 4H), 1.30 (s, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) d -132.18 (dd, $J = 2.6$ Hz, $J = 13.5$ Hz).

[0479]

실시예 43 및 실시예 44: (R)-5-(3-(사이클로프로필아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일)-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드 및 (S)-5-(3-(사이클로프로필아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일)-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드



[0480]

[0481]

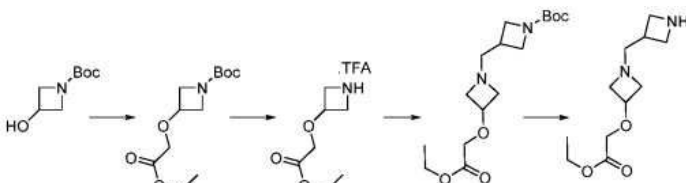
3-브로모피롤리딘-2-온(250 mg, 1.52 mmol, 1.00 당량), 사이클로프로필아민(0.13 mL, 1.83 mmol, 1.20 당량), 트라이에틸아민(0.64 mL, 4.57 mmol, 3.00 당량), 및 4-(다이메틸아미노)피리딘(37 mg, 0.305 mmol, 0.200 당량)을 아세트니트릴(7.62 mL)에서 조합하고 100℃로 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 DCM에 로딩하고 에틸 아세테이트 100% 내지 메탄올(7 N) 중의 암모니아 2.5%로 용출하였다. 생성물을 분리하였고(HNMR에 의해 DAMP 20%로 오염됨), 추가 정제 없이 사용하였다.

[0482]

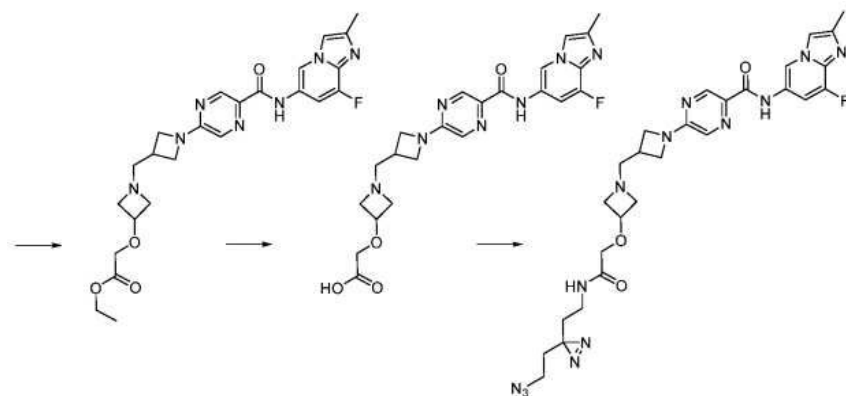
1,4-다이옥산(5.16 mL) 중의 5-클로로-N-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드(473 mg, 1.55 mmol, 1.00 당량) 및 *tert*-부틸 3-옥소-1,2,3a,4,6,6a-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-5-카르복실레이트(350 mg, 1.55 mmol, 1.00 당량)의 용액에 탄산 세슘(756 mg, 2.32 mmol, 1.50 당량)을 첨가하고 혼합물을 N_2 스카프 하에 20분 동안 산소 제거하였다. 잔트포스(90 mg, 0.155 mmol, 0.100 당량) 및 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(35 mg, 0.0387 mmol, 0.0250 당량)을 첨가하고 혼합물을 비활성 분위기 하에서 100℃로 24시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 농축하고(60 mg 규모의 3-(사이클로프로필아미노)피롤리딘-2-온)과 동일한 반응으로 조합함 그런 후 DCM/아세톤으로 희석하고 12 g 실리카겔 칼럼 상에서 에틸 아세테이트/아이소프로필 알코올(0-5%)을 사용하여 용출하였다. 라세미 생성물을 분리하고, 그것을 SFC YMC 아틸로스-C 10x250 mm, 5 μm 55/45 ACN/IPA(0.1% DEA)/ CO_2 , 15 ml/분, 120 바, 40℃, DAD 270 nm에 의해 추가로 정제하여 생성물을 얻었다: 거울상 이성질체 1, 97.3% Rt = 1.86, ee, 100%, Rt = 5.41. LCMS(ES+) 410.2(M+H)+, RT 1.85분(분석 방법 AchSSC18) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) d 10.90 (s, 1H), 9.72 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 9.24 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 9.13 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.33 - 8.19 (m, 1H), 7.94 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=1.6$, 13.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 0.47 - 0.44 (m, 2H), 0.36 - 0.30 (m, 2H); 및 거울상 이성질체 2, 95.23% Rt = 1.86, ee, 98.3%, Rt = 13.15. LCMS(ES+) 410.2(M+H)+, RT 1.85분(분석 방법 AchSSC18) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) d 10.90 (s, 1H), 9.72 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 9.24 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 9.13 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.33 - 8.19 (m, 1H), 7.94 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=1.6$, 13.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 0.47 - 0.44 (m, 2H), 0.36 - 0.30 (m, 2H).

[0483]

실시예 45: 5-(3-((3-(2-(다이메틸아미노)-2-옥소에톡시)아제티딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드



[0484]



[0485]

[0486]

에틸 브로모아세테이트(1.9 mL, 17.3 mmol, 1 당량) 및 수소화 나트륨(60%, 0.83 g, 20.8 mmol, 1.2 당량)을 테트라하이드로퓨란(40 mL)에서 조합하였다. 이후에 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중의 1-Boc-3-하이드록시아세트딘(3.00 g, 17.3 mmol, 1 당량)의 용액을 2분 내에 교반하면서 한 방울씩 첨가하였다. 결과적으로 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 후 반응을 물(20 mL)을 첨가함으로써 원청하였다. 결과적으로 생성된 용액을 물(20 mL)로 희석하였다. 결과적으로 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고(3 x 40 mL) 유기 층을 조합하였다. 결과로 생성된 혼합물을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하였다(3 x 40 mL). 혼합물을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 진공 하에 농축하였다. 플래시 실리카 크로마토그래피(80 g Interchim 카트리지, c-hex 중의 20% EtOAc 내지 100% EtOAc)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소-에톡시)아세트딘-1-카르복실레이트를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d, 4.37 - 4.31 (m, 1H), 4.23 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.09 (dd, $J=6.7, 10.2$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.92 (dd, $J=4.4, 10.1$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[0487]

tert-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소-에톡시)아세트딘-1-카르복실레이트(500 mg, 1.93 mmol, 1 당량) 및 트라이플루오로아세트산(0.74 mL, 9.64 mmol, 5 당량)을 다이클로로메탄(20 mL)에서 조합하여 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조하게 농축시켜서 에틸 2-(아세트딘-3-일옥시)아세테이트를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 8.80 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 4H), 4.14 (s, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 3H).

[0488]

tert-부틸 3-포르밀아세트딘-1-카르복실레이트(339 mg, 1.83 mmol, 1 당량), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(776 mg, 3.66 mmol, 2 당량), 및 에틸 2-(아세트딘-3-일옥시)아세테이트; 2,2,2-트라이플루오로아세트산(500 mg, 1.83 mmol, 1 당량)을 다이클로로메탄(20 mL) 조합하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (수성)(50 mL)으로 원청하고 유기물을 분리하고 물과 식염수로 세척하였다. 유기물을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 건조 상태로 농축한 후, SCX 카트리지(10 g)를 통과시켜서 DCM:MeOH:7 M 메탄올성 암모니아(10:10:1)로 용출하였다. 수집한 분획을 건조 상태로 농축하여 *tert*-부틸 3-[[3-(2-에톡시-2-옥소-에톡시)아세트딘-1-일]메틸]아세트딘-1-카르복실레이트를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d, 4.24 - 4.16 (m, 3H), 4.01 (s, 2H), 3.97 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.71 - 3.55 (m, 4H), 3.03 - 2.98 (m, 2H), 2.68 - 2.65 (m, 2H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (t, $J=6.4$ Hz, 3H).

[0489]

트라이플루오로아세트산(3 mL, 39 mmol, 39 당량) 및 *tert*-부틸 3-[[3-(2-에톡시-2-옥소-에톡시)아세트딘-1-일]메틸]아세트딘-1-카르복실레이트(330 mg, 1 mmol, 1 당량)를 다이클로로메탄(20 mL)에서 조합하여 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조 상태로 농축하고 SCX 카트리지(5 g)를 통과시켜서 DCM:MeOH:7M 메탄올성 암모니아(9:9:1)로 용출하였다. 용출된 분획을 건조 상태로 농축하여 에틸 2-[1-(아세트딘-3-일메틸)아세트딘-3-일]옥시아세테이트를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d, 4.24 - 4.00 (m, 6H), 3.75 - 3.56 (m, 4H), 3.39 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.06 - 2.89 (m, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 3H), 1.31 - 1.24 (m, 3H), NH는 관찰되지 않음.

[0490]

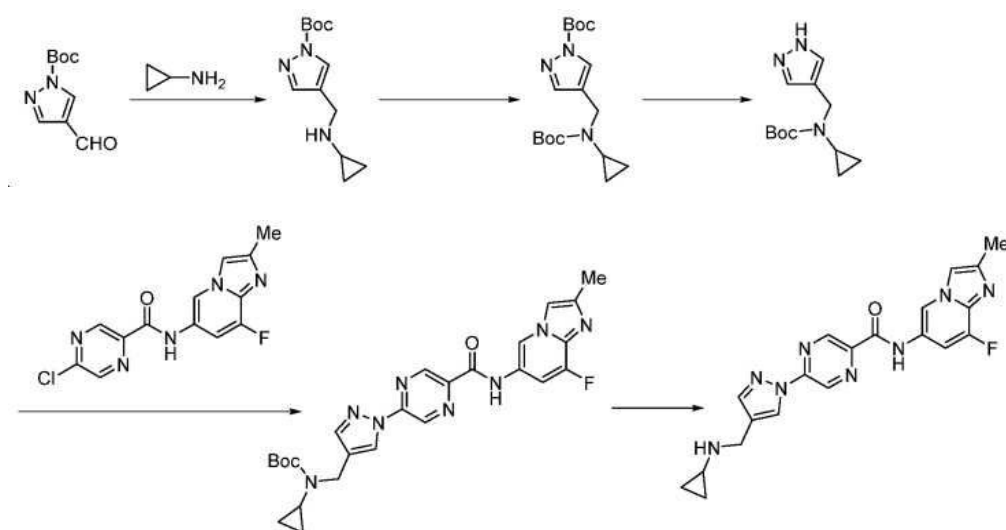
에틸 2-[1-(아세트딘-3-일메틸)아세트딘-3-일]옥시아세테이트(130 mg, 0.569 mmol, 1 당량), 5-클로로-N-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드(174 mg, 0.569 mmol, 1 당량), 및 트라이에틸아민(0.16 mL, 1.14 mmol, 2 당량)을 아세트니트릴(1 mL)에서 조합하여 55°C에서 6일 동안 교반하였다. 반응

혼합물을 건조 상태로 농축하고, DCM과 물 사이에 분배하고 유기물을 상 분리기에 의해 수집하였다. 유기물을 건조 상태로 농축하고 플래시 실리카 크로마토그래피(DCM 중의 5% MeOH [+1% 7M 메탄올성 암모니아])에 의해 정제하여 에틸 2-[1-[[1-[5-[(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)카바모일]피라진-2-일]아세트딘-3-일]메틸]아세트딘-3-일]옥시아세테이트를 얻었다. LCMS(ES+) 498.3(M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 - 9.20 (m, 1H), 9.06 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.89 - 8.86 (m, 1H), 7.59 - 7.58 (m, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 5H), 4.03 (s, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.80 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.29 (t, *J*=8.2 Hz, 3H).

[0491] 에틸 2-[1-[[1-[5-[(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)카바모일]피라진-2-일]아세트딘-3-일]메틸]아세트딘-3-일]옥시아세테이트(40 mg, 0.0804 mmol, 1 당량) 및 2 M 수성 수산화 나트륨(0.40 mL, 0.804 mmol, 10 당량)을 테트라하이드로퓨란(1 mL) 및 메틸 알코올(1 mL)에서 조합하여 50℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조 상태로 농축하고 분취용 HPLC에 의해 정제하여 2-[1-[[1-[5-[(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)카바모일]피라진-2-일]아세트딘-3-일]메틸]아세트딘-3-일]옥시아세트산을 얻었다. LCMS(ES+) 470.3(M+H)+.

[0492] 테트라하이드로퓨란(1 mL) 중의 2-[1-[[1-[5-[(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)카바모일]피라진-2-일]아세트딘-3-일]메틸]아세트딘-3-일]옥시아세트산(7.4 mg, 0.0158 mmol, 1 당량)의 용액에 N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드(0.0028 mL, 0.0158 mmol, 1 당량), 1-하이드록시벤조트리아졸(2.1 mg, 0.0158 mmol, 1 당량), N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0055 mL, 0.0315 mmol, 2 당량), 및 THF(1 mL) 중의 2-[3-(2-아지도에틸)다이아지린-3-일]에탄아민(2.4 mg, 0.0158 mmol, 1 당량)을 어두운 곳에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반한 후 추가 2-[3-(2-아지도에틸)다이아지린-3-일]에탄아민(2.4 mg, 0.0158 mmol, 1 당량)을 첨가하고 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응을 33%에서 중단시켰다. 반응 혼합물을 건조 상태로 농축하고 분취용 HPLC에 의해 정제하여 5-[3-[[3-[2-[2-[3-(2-아지도에틸)다이아지린-3-일]에틸아미노]-2-옥소-에톡시]아세트딘-1-일]메틸]아세트딘-1-일]-N-(8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드를 얻었다. LCMS(ES+) 606.2(M+H)+, RT 2.38분(분석 방법 AchHSSC18). ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 9.46 (s, 1H), 9.07 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.77 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=1.4, 12.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.25 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 3.87 (dd, *J*=5.5, 9.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 3.22 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 3.14 (dd, *J*=6.9, 13.2 Hz, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.76 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.71 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.65 (t, *J*=6.9 Hz, 2H).

[0493] **실시예 46:** 5-(4-((사이클로프로필아미노)메틸)-1*H*-피라졸-1-일)-*N*-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드



[0495]

[0496] 다이클로로메탄(100 mL) 중의 *tert*-부틸 4-포르밀-1*H*-피라졸-1-카르복실레이트(2.00 g, 10.2 mmol)와 사이클로프로판아민(1.75 g, 30.6 mmol)의 혼합물에 실온에서 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(6.48 g, 30.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이후에, 수성 중탄산 나트륨(물 중의 10%, 10

mL)을 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔류물을 크로마토그래피(실리카겔; 에틸 아세테이트 내지 메탄올; 구배 용액)에 의해 정제하여 순수하지 않은 *tert*-부틸 4-((사이클로프로필아미노)메틸)-1*H*-피라졸-1-카르복실레이트를 얻었고, 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0497]

다이클로로메탄(100 mL) 중의 *tert*-부틸 4-((사이클로프로필아미노)메틸)-1*H*-피라졸-1-카르복실레이트에이트(3.40 g, 14.3 mmol) 및 트라이에틸아민(2.90 g, 28.7 mmol)의 혼합물에 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(3.75 g, 17.2 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 이후에, 용매를 감압 하에 제거하고, 얻어진 잔류물을 크로마토그래피(실리카겔; 헥산 내지 에틸 아세테이트; 구배 용액)에 의해 정제하여 순수하지 않은 *tert*-부틸 4-(((*tert*-부톡시카르보닐)(사이클로프로필)아미노)메틸)-1*H*-피라졸-1-카르복실레이트를 얻었고, 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0498]

실온의 메탄올(100 mL) 중의 *tert*-부틸 4-(((*tert*-부톡시카르보닐)(사이클로프로필)아미노)메틸)-1*H*-피라졸-1-카르복실레이트(4.82 g, 14.3 mmol)에 탄산 칼륨(5.92 g, 42.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 얻어진 잔류물을 크로마토그래피(실리카겔; 에틸 아세테이트 내지 메탄올; 구배 용액)에 의해 정제하여 *tert*-부틸((1*H*-피라졸-4-일)메틸)-(사이클로프로필)카바메이트를 얻었다, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.65 (br s, 1H), 7.80-7.10 (br m, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 2H).

[0499]

실온의 아세토니트릴(10 mL) 중의 *tert*-부틸((1*H*-피라졸-4-일)메틸)(사이클로프로필)카바메이트(0.0466 g, 0.196 mmol) 및 5-클로로-*N*-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)피라진-2-카르복사미드(0.0400 g, 0.131 mmol)의 혼합물에 탄산 칼륨(0.0362 g, 0.262 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 82°C에서 48시간 동안 교반하였다. 이후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 얻어진 잔류물을 크로마토그래피(실리카겔; 헥산 내지 에틸 아세테이트; 구배 용액)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 사이클로-프로필((1-(5-((8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)카바모일)피라진-2-일)-1*H*-피라졸-4-일)메틸)카바메이트를 얻었다, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 9.22 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 2.9, 0.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 10.8, 1.7 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.55-2.40 (m, 1H), 2.48 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 0.83-0.75 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ C₂₅H₂₈FN₈O₃에 대한 계산값 507.2; 실측값 507.5.

[0500]

다이클로로메탄(3 mL) 중의 *tert*-부틸 사이클로프로필((1-(5-((8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)-카바모일)피라진-2-일)-1*H*-피라졸-4-일)메틸)카바메이트(0.070 g, 1.4 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 얻어진 잔류물을 중탄산 나트륨(10%, 1 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고 크로마토그래피(실리카겔; 에틸 아세테이트 내지 메탄올; 구배 용액)에 의해 정제하였다. 순수하지 않은 생성물을 XBridge Prep C18 OBD 칼럼(5 μm, 250 x 19 mm) 상에서 분취용 HPLC에 의해 다시 정제하고, 방법 4에 따라 용출하였다. 분리된 생성물을 MP-카보네이트(5 g) 칼럼 상에서 메탄올로 용출함으로써 유리 염기로 전환시킨 후, XBridge Prep C18 OBD 칼럼(5 μm, 250 x 19 mm) 상에서 분취용 HPLC에 의해 다시 정제하고, 방법 5에 따라 용출하여 5-(4-((사이클로프로필아미노)메틸)-1*H*-피라졸-1-일)-*N*-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)-피라진-2-카르복사미드를 얻었다, mp 194-196°C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00-7.85 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 1H), 0.42-0.32 (m, 2H), 0.32-0.20 (m, 2H); ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -131.79; MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ C₂₀H₂₀FN₈O에 대한 계산값 407.2; 실측값 407.4; UHPLC: 방법 2, *t*_R = 2.22분, 254 및 215 nm에서 >99%(AUC); UHPLC-MS: 방법 3, *t*_R = 1.16분, >99% (AUC), MS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ C₂₀H₂₀FN₈O에 대한 계산값 407.2; 실측값 407.5.

[0501] 방법 4

시간(분)	유량(mL/분)	%A	%B
0.0	5	95.0	5.0
0.5	5	95.0	5.0
1.0	20	95.0	5.0
4.0	20	95.0	5.0
44.0	20	0.0	100

[0502]

[0503] A = 0.2% 부피/부피 포름산이 포함된 물

[0504] B = 아세트오니트릴

[0505] 방법 5

시간(분)	유량(mL/분)	%A	%B
0.0	5	100	0.0
0.5	5	100	0.0
1.0	20	100	0.0
4.0	20	100	0.0
44.0	20	0.0	100

[0506]

[0507] A = 0.2% 부피/부피 포름산이 포함된 물

[0508] B = 아세트오니트릴

[0509] 본원에 기술된 다른 화합물을 본원에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

[0510] 생물학적 검정 예

[0511] 시간 분해 FRET 검정: Q48-헌팅틴 및 총 헌팅틴 검출

[0512] 세포 용해물 중의 내인성 HTT 단백질에 대한 검출을 문헌으로부터 적용한 프로토콜을 사용하여 수행하였다 [Weiss et al. See Weiss A et al. (2009). Single-step detection of mutant huntingtin in animal and human tissues: a bioassay for Huntington's disease. Anal. Biochem. 395(1): 8-15].

[0513] 다중 검정을 HD 공여자의 인간 배반포로부터 Genea Biocells에 의해 유도된 인간 배아 줄기 세포(돌연변이 48 Q 반복 대립유전자를 가진 GEN020 hESC)에서 수행하였다(Bradley CK *et al.* (2011). Derivation of Huntington's disease-affected human embryonic stem cell lines, Stem Cells Dev. 2011 Mar;20(3):495-502). 세포를 384-웰 콜라겐 코팅 플레이트에 플레이팅하고(웰당 10,000개 세포) 부착되도록 24시간 동안 놓아둔 후, 테스트 화합물을 48시간 동안 첨가한 후(37°C, 5% CO₂), 세포를 용해하고, 용해물을 검은색 384-웰 검정 플레이트로 옮겼다.

[0514] 검정 플레이트에는 HTT 단백질의 별개 구역을 인식하도록 첨가된 HTRF 표지된 단클론성 항체, 단백질의 N 말단에 있는 서열을 인식하는 Tb "도너" 항체(2B7-Tb: 0.2 ng/웰), 폴리Q 영역의 영역을 인식하는 Alexa488 "억셉터 1" 항체(MW1-Alexa488: 30 ng/웰), 반면 폴리Q 영역을 지난 서열을 인식하는 d2 "억셉터 2" 항체(MAB2166-d2: 6 ng/웰)의 조합을 포함시켰다. 이들 검출 시약을 세포 용해물과 함께 실온에서 4-6시간 동안 인큐베이션한 후 이것들의 형광을 615 nm(도너) 및 535 nm 및 665 nm(각 억셉터 1 및 2)에서 정량화하였다. 이들 신호 사이에서 도너/억셉터 비율은 mHTT 및 tHTT의 상대적인 양을 나타냈다.

[0515] 다양한 본원에 기술된 화합물에 대한 결과를 아래의 표에 제공한다. 이 검정에서 tHTT 활성을 10-20 μ M(-); 1-10 μ M(+); 0.5-1 μ M(++); 0.1-0.5 μ M(+++); <0.1 μ M(++++로 분류한다.

실시예	HTT 저하 활성 (HTRF) (μM)
1	++++
2	++
3	+++
4	++++
5	+++
6	++
7	+++
8	++++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	+++
15	++++
16	++
17	+++

실시예	HTT 저하 활성 (HTRF) (μM)
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	++++
24	++++
25	+++
26	++++
27	+++
28	+++
29	++++
30	++++
31	++++
32	++
34	+++
35	++

실시예	HTT 저하 활성 (HTRF) (μM)
36	+++
37	+++
38	++
39	++
40	+++
41	++

실시예	HTT 저하 활성 (HTRF) (μM)
42	+++
43	+++
44	+++
45	++
46	++

달리 정의하지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적이고 과학적인 용어는 본 개시가 속하는 기술분야에서 통상적인 지식을 가진 사람이 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다.

본원에서 예시적으로 기술된 개시내용은 본원에서 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들이 없을 때 적합하게 실시될 수 있다. 그러므로, 예를 들어, 용어 "포함하는", "포함되는", "함유하는", 등은 광범위하고 제한 없이 읽혀야 한다. 추가적으로, 본원에서 사용된 용어 및 표현은 제한하는 것이 아닌 설명의 용어로서 사용되었고, 그러한 용어 및 표현의 사용에서 표시되고 기술된 특징과 동등한 것 또는 그것 일부를 배제하려는 의도는 없지만, 개시의 범주 내에서 다양한 변형이 가능한 것이 인정된다.

[0520]

본원에서 언급된 모든 출판물, 특허 출원, 특허, 및 기타 참고문헌은 각각이 개별적으로 참고로 포함되는 것과 동일한 정도로 그 전체가 참고로 명시적으로 포함된다. 상충되는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다.