



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0110588
(43) 공개일자 2019년09월30일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 401/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/4355</i> (2006.01) <i>A61K 31/444</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>C07D 498/10</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 <i>C07D 401/04</i> (2013.01) <i>A61K 31/4355</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7024603 (22) 출원일자(국제) 2018년01월09일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2019년08월22일 (86) 국제출원번호 PCT/US2018/013018 (87) 국제공개번호 WO 2018/136264 국제공개일자 2018년07월26일 (30) 우선권주장 62/449,529 2017년01월23일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인 레볼루션 메디슨즈, 인크. 미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700</p> <p>(72) 발명자 길, 아드리안 미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크. 내 에이, 나잉 미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크. 내 (뒷면에 계속) (74) 대리인 양영준, 심미성</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 알로스테릭 SHP2 억제제로서의 피리딘 화합물

(57) 요약

본 발명은 SHP2의 억제제 및 질병 치료에서의 이의 용도를 대상으로 한다. 이를 포함하는 약학적 조성물이 또한 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 498/10 (2013.01)

(72) 발명자

멜렘, 케빈

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드
라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크. 내

버클, 안드레아스

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드
라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크. 내

콜턴, 엘레나 에스.

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드
라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크. 내

샘코, 크리스토퍼

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드
라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크. 내

키스, 거트

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노 드
라이브 700 레볼루션 메디슨즈, 인크. 내

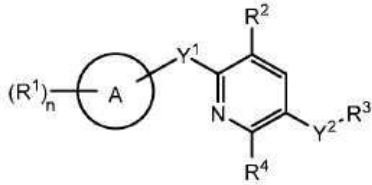
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I-Y1의 화합물

[화학식 I-Y1]



또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체.

(식 중,

A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

Y¹은 -S- 또는 직접 결합이고;

Y²는 -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)-, 또는 -OC(O)O-이고(Y²의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y² 모이어티의 우측 결합은 도시된 바와 같이 R³에 결합됨);

R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, -OH, 할로젠, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, 또는 -CO₂R⁵이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NO₂, 옥소, -CN, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

R²는 -OH, -CN, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

R^a는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 -C₁-C₆알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -NH₂로 치환되고, 2개의 R^a는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

R^b 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환됨);

R^3 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-(CH_2)_n-R^b$ 이거나(각각의 알킬, 헤테로사이클, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, 헤테로사이클릴, 또는 스피로헤테로사이클릴로 치환됨);

R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환됨);

R^4 는 -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, -OH, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이거나(각각의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환되고; 각각의 아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 또는 할로젠으로 치환됨);

R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환되고, 헤테로사이클은 선택적으로 헤테로사이클 내에 $-S(O)_2$ -를 포함함);

R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, $-OR^7$, $-SR^7$, 할로젠, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, 또는 $-CN$ 이고;

R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$, 또는 $-CN$ 으로 치환됨);

m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10임.)

청구항 2

제1항에 있어서, Y^2 는 $-NR^a$ -인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, Y^2 는 $-(CR^a)_m$ -인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1 은 -S-인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y^1 은 직접 결합인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클인 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^a 는 -H인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환되는 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환되는 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환되는 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환되는 화합물.

청구항 14

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^b 는 -H인 화합물.

청구항 15

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^b 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.

청구항 16

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^b 는 선택적으로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬인 화합물.

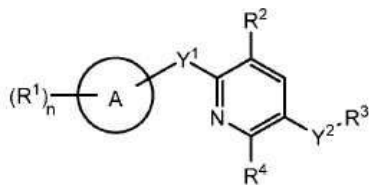
청구항 17

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^b 는 선택적으로 치환된 $-C_2-C_6$ 알케닐인 화합물.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 I-Y6의 화합물

[화학식 I-Y6]



또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

(식 중,

A 는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 아릴 또는 헤테로아릴이고;

Y^1 은 -S-이고;

Y^2 는 $-NR^a$ -이고(Y^2 의 좌측 결합은 도식된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y^2 모이어티의 우측 결합은 도식된 바와 같이 R^3 에 결합됨);

R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환됨);

R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, 할로젠, 또는 $-NR^5R^6$ 이고;

R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-OH$ 이고;

R^4 는 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-CH_2OH$, $-CF_2OH$, 또는 $-CHFOH$ 이거나(알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);

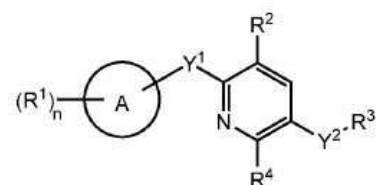
R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로, 각 경우에, $-H$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

n 은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10임.)

청구항 19

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 I-Y7의 화합물

[화학식 I-Y7]



또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

(식 중,

A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 아릴 또는 헤테로아릴이고;

Y¹은 직접 결합이고;

Y²는 -NR^a-이고(Y²의 좌측 결합은 도식된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y² 모이어티의 우측 결합은 도식된 바와 같이 R³에 결합됨);

R³는 R^a와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환됨);

R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, -C₁-C₆알킬, -OH, 할로젠, 또는 -NR⁵R⁶이고;

R²는 -C₁-C₆알킬 또는 -OH이고;

R⁴는 -H, -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆할로알킬, -C₁-C₆하이드록시알킬, -CH₂OH, -CF₂OH, 또는 -CHFOH이거나(알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);

R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로, 각 경우에, -H 또는 -C₁-C₆알킬이고;

n은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10임.)

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환되는 화합물.

청구항 21

제18항 또는 제19항에 있어서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환되는 화합물.

청구항 22

제18항 또는 제19항에 있어서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F

로 치환되는 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환되는 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, A는 단환 또는 다환 시클로알킬인 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, A는 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, A는 단환 또는 다환 아릴인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, A는 단환 또는 다환 헤테로아릴인 화합물.

청구항 28

제26항에 있어서, A는 페닐인 화합물.

청구항 29

제27항에 있어서, A는 피리디닐인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1 또는 2인 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, 할로젠, 또는 $-NR^5R^6$ 인 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 $-NH_2$ 인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 $-OH$ 인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제32항 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.

청구항 35

제34항에 있어서, R^2 는 메틸인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 할로젠, 또는 옥소로 치환된 -C₁-C₆알킬인 화합물.

청구항 37

제36항에 있어서, R^4 는 1개 이상의 -OH로 치환된 -C₁-C₆알킬인 화합물.

청구항 38

제37항에 있어서, R^4 는 -CH₂-OH인 화합물.

청구항 39

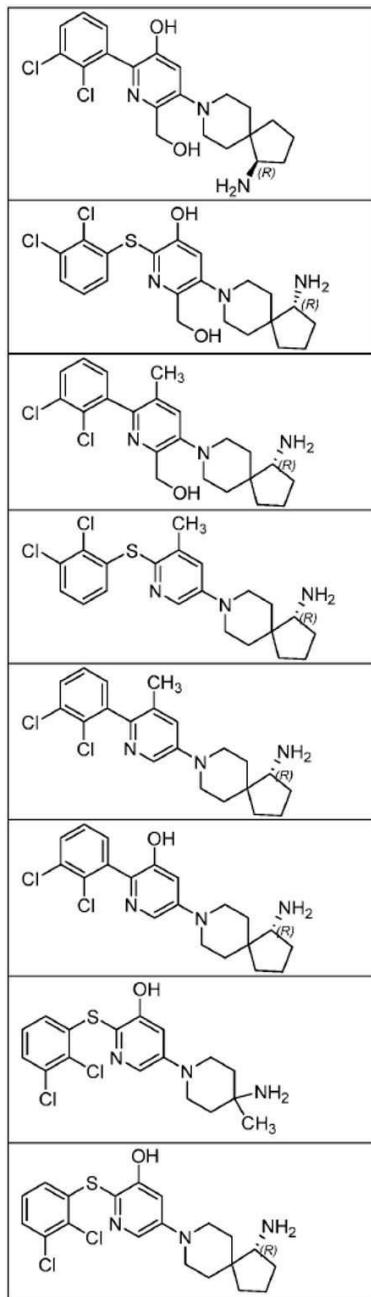
제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 -H인 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 -CF₂OH 또는 -CHFOH인 화합물.

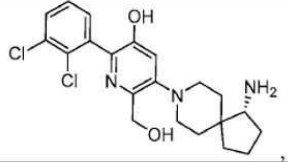
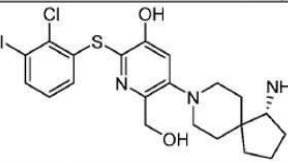
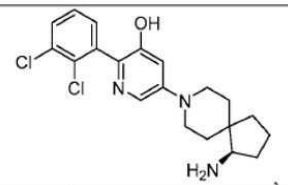
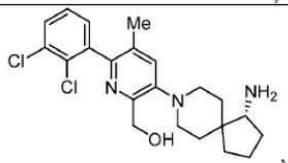
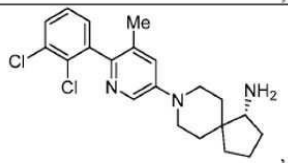
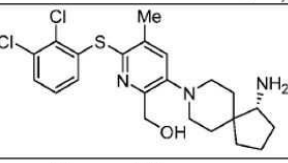
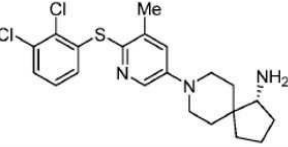
청구항 41

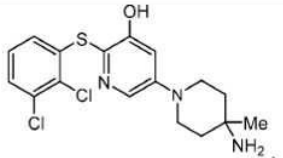
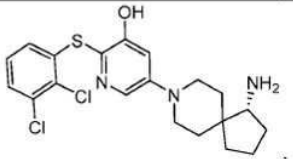
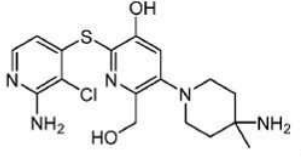
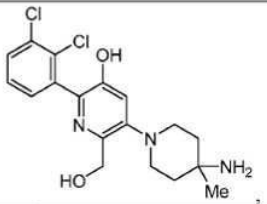
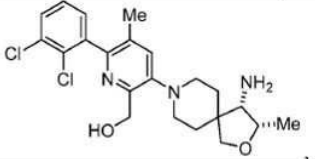
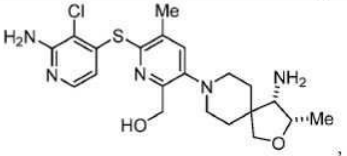
다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체.

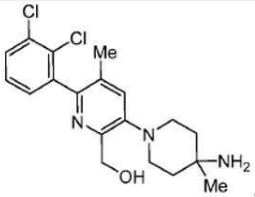
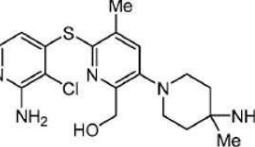
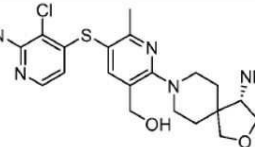
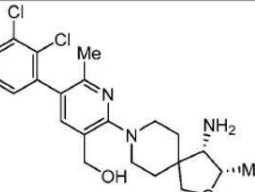
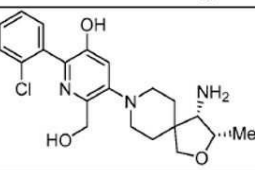
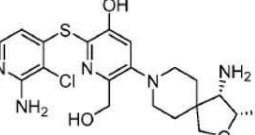


청구항 42

다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체.

| 실시예 | |
|-----|---|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |

| | |
|----|---|
| 8 |  |
| 9 |  |
| 10 |  |
| 11 |  |
| 12 |  |
| 13 |  |

| | |
|----|---|
| 14 |  |
| 15 |  |
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 44

SHP2 조절과 관련된 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이 질병을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 질병은 누란증후군, 레오파드 증후군, 소아 골수단구 백혈병, 신경모세포종, 흑색종, 급성 골수성 백혈병, 유방암, 폐암, 및 대장암으로부터 선택되는 방법.

청구항 46

의약으로 사용하기 위한, 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체.

청구항 47

SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체.

청구항 48

SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서, 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체의 용도.

청구항 49

SHP2 조절과 관련된 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이 질병을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 제43항의 약학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 질병은 누란증후군, 레오파드 증후군, 소아 골수단구 백혈병, 신경모세포종, 흑색종, 급성 골수성 백혈병, 유방암, 폐암, 및 대장암으로부터 선택되는 방법.

청구항 51

의약으로 사용하기 위한 제43항의 약학적 조성물.

청구항 52

SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제43항의 약학적 조성물.

청구항 53

SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서 제43항의 약학적 조성물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 1월 23일에 출원된 미국 가출원 제62/449,529호에 대한 이익을 주장하며, 그 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 질병 또는 장애의 치료에 유용한 단백질 티로신 포스파타제 SHP2의 억제제에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 SHP2를 억제하는 화합물 및 조성물, SHP2와 관련된 질병의 치료 방법, 및 이들 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] SH2 도메인 함유 단백질 티로신 포스파타제-2(SHP2)는 증식, 분화, 세포 주기 유지 및 이동을 비롯한 여러 세포 기능에 기여하는, PTPN11 유전자에 의해 암호화된 비수용체 단백질 티로신 포스파타제이다. SHP2는 Ras-미토겐-활성화 단백질 키나제, JAK-STAT 또는 포스포이노시톨 3-키나제-AKT 경로를 통한 신호 전달에 관여한다.

[0006] SHP2는 두 개의 N-말단 Src 상동성 2 도메인(N-SH2 및 C-SH2), 촉매성 도메인(PTP) 및 C-말단 꼬리를 가지고 있다. 두 개의 SH2 도메인은 SHP2의 세포 내 위치(subcellular localization) 및 기능적 조절을 제어한다. 이 분자는 N-SH2 및 PTP 도메인으로부터의 잔기가 관여된 결합함에 의해 안정화된 비활성의 자가 억제된 입체구조로 존재한다. 예를 들어, 사이토카인 또는 성장 인자에 의한, 자극은 촉매 부위를 노출시켜 SHP2의 효소적 활성화를 가져온다.

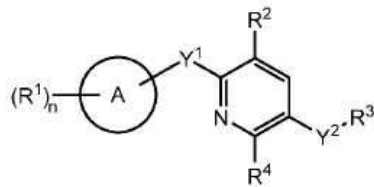
[0007] PTPN11 유전자의 돌연변이 및 그에 따른 SHP2의 돌연변이는 누란증후군, 레오파드 증후군, 소아 골수단구 백혈병, 신경모세포종, 흑색종, 급성 골수성 백혈병 및 유방암, 폐암 및 대장암과 같은 몇몇 인간 질병에서 확인되었다. 따라서, SHP2는 다양한 질병의 치료를 위한 신규 치료법 개발에 있어 매우 매력적인 표적에 해당한다. 본 발명의 화합물은 SHP2의 활성을 억제하는 소분자에 대한 필요성을 충족시킨다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 SHP2의 활성을 억제할 수 있는 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 본원에 개시된 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약학적 제제, 및 SHP2의 비정상적인 활성화와 관련 있는 질병 또는 장애의 관리에 있어서 이러한 화합물 및 조성물을 이용하는 방법을 추가로 제공한다.

[0009] 본 발명의 일 양태는 화학식 I의 화합물

[0010] [화합물 I]



[0011]

[0012] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체에 관한 것으로, 식 중,

[0013] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0014] Y¹은 -S- 또는 직접 결합이고;

[0015] Y²는 -NR^a-, -(CR^a₂)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a₂)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)-, 또는 -OC(O)O-이고(Y²의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y² 모이어티의 우측 결합은 R³에 결합됨);

[0016] R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, -OH, 할로젠, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, 또는 -CO₂R⁵이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0017] R²는 -OR^b, -CN, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

[0018] R^a는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 -C₁-C₆알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -NH₂로 치환되고, 2개의 R^a는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

[0019] R^b는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈시클로알킬, -C₂-C₆알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루

어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0020] R³는 -C₁-C₆알킬 또는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이거나(각각의 알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환됨);

[0021] R³는 R^a와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환됨);

[0022] R⁴는 -H, -D, 또는 -C₁-C₆알킬이거나(각각의 알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);

[0023] R^a와 R⁴는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C₃-C₁₂시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환됨);

[0024] R⁵ 및 R⁶는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, -OR⁷, -SR⁷, 할로젠, -NR⁷R⁸, -NO₂, 또는 -CN이고;

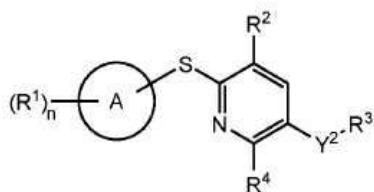
[0025] R⁷ 및 R⁸는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, 또는 -CN으로 치환됨);

[0026] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0027] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0028] 본 발명의 다른 양태는 화학식 II의 화합물

[0029] [화학식 II]



[0030]

[0031] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체에 관한 것으로, 식 중,

[0032] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0033] Y²는 -NR^a-, -(CR^a₂)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a₂)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)-, 또는 -OC(O)O-이고(Y²의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y² 모이어티의 우측 결합은 R³에 결합됨);

- [0034] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, -OH, 할로젠, $-NO_2$, -CN, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, 또는 $-CO_2R^5$ 이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);
- [0035] R^2 는 $-OR^b$, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);
- [0036] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-NH_2$ 로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);
- [0037] R^b 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);
- [0038] R^3 는 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이거나(각각의 알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);
- [0039] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);
- [0040] R^4 는 -H, -D, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이거나(각각의 알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);
- [0041] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환됨);
- [0042] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, $-OR^7$, $-SR^7$, 할로젠, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, 또는 -CN이고;
- [0043] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$

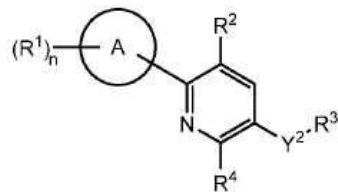
시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, 또는 -CN으로 치환됨);

[0044] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0045] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0046] 본 발명의 다른 양태는 화학식 III의 화합물

[0047] [화학식 III]



[0048]

[0049] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체에 관한 것으로, 식 중,

[0050] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0051] Y²는 -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)-, 또는 -OC(O)O-이고(Y²의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y² 모이어티의 우측 결합은 R³에 결합됨);

[0052] R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, -OH, 할로젠, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, 또는 -CO₂R⁵이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0053] R²는 -OR^b, -CN, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

[0054] R^a는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 -C₁-C₆알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -NH₂로 치환되고, 2개의 R^a는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

[0055] R^b는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈시클로알킬, -C₂-C₆알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케

닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아틸, 또는 헤테로아틸로 치환됨);

[0056] R³는 -C₁-C₆알킬 또는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이거나(각각의 알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환됨);

[0057] R³는 R^a와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환됨);

[0058] R⁴는 -H, -D, 또는 -C₁-C₆알킬이거나(각각의 알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);

[0059] R^a와 R⁴는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C₃-C₁₂시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환됨);

[0060] R⁵ 및 R⁶는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, -OR⁷, -SR⁷, 할로젠, -NR⁷R⁸, -NO₂, 또는 -CN이고;

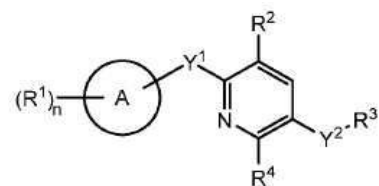
[0061] R⁷ 및 R⁸는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, 또는 -CN으로 치환됨);

[0062] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0063] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0064] 본 발명의 일 양태는 화학식 I-X의 화합물

[0065] [화학식 I-X]



[0066]

[0067] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체에 관한 것으로, 식 중,

[0068] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아틸, 또는 헤테로아틸이고;

[0069] Y¹은 -S- 또는 직접 결합이고;

[0070] Y²는 -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)-, 또는 -OC(O)O-이고(Y²의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y²

모이어티의 우측 결합은 도시된 바와 같이 R^3 에 결합됨);

[0071] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, -OH, 할로젠, $-NO_2$, -CN, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, 또는 $-CO_2R^5$ 이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0072] R^2 는 $-OR^b$, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

[0073] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-NH_2$ 로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

[0074] R^b 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0075] R^3 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬 또는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이거나(각각의 알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);

[0076] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);

[0077] R^4 는 -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이거나(각각의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환되고; 각각의 아릴 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 또는 할로젠으로 치환됨);

[0078] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로

치환되고, 헤테로사이클은 선택적으로 헤테로사이클 내에 $-S(O)_2-$ 를 포함함);

[0079] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, $-OR^7$, $-SR^7$, 할로젠, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, 또는 $-CN$ 이고;

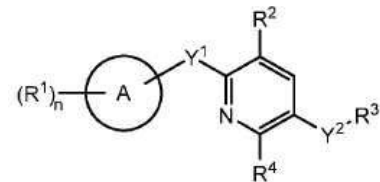
[0080] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, 또는 $-CN$ 으로 치환됨);

[0081] m 은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0082] n 은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0083] 본 발명의 일 양태는 화학식 I-Y의 화합물

[0084] [화학식 I-Y]



[0085]

[0086] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체에 관한 것으로, 식 중,

[0087] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0088] Y^1 은 $-S-$ 또는 직접 결합이고;

[0089] Y^2 는 $-NR^a-$, $-(CR^a_2)_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^a_2)_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, 또는 $-OC(O)O-$ 이고(Y^2 의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y^2 모이어티의 우측 결합은 도시된 바와 같이 R^3 에 결합됨);

[0090] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, 또는 $-CO_2R^5$ 이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0091] R^2 는 $-OR^b$, $-CN$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$,

$-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

[0092] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-NH_2$ 로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

[0093] R^b 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환됨);

[0094] R^3 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-(CH_2)_n-R^b$ 이거나(각각의 알킬, 헤테로사이클, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, 헤테로사이클릴, 또는 스피로헤테로사이클릴로 치환됨);

[0095] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환됨);

[0096] R^4 는 -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, $-NH_2$, -OH, -CN, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이거나(각각의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환되고; 각각의 아릴 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 또는 할로젠으로 치환됨);

[0097] R^3 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환되고, 헤테로사이클은 선택적으로 헤테로사이클 내에 $-S(O)_2-$ 를 포함함);

[0098] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, $-OR^7$, $-SR^7$, 할로젠, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, 또는 -CN이고;

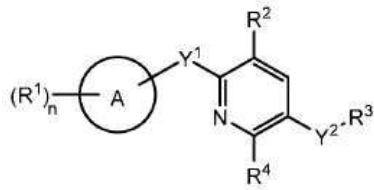
[0099] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$, 또는 -CN으로 치환됨);

[0100] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0101] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0102] 본 발명의 일 양태는 화학식 I-Y1인 화학식 I-Y의 화합물

[0103] [화학식 I-Y1]



[0104]

[0105] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체에 관한 것으로, 식 중,

[0106] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0107] Y¹은 -S- 또는 직접 결합이고;

[0108] Y²는 -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(O)-, -C(R^a)NH-, -(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)-, 또는 -OC(O)O-이고(Y²의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y² 모이어티의 우측 결합은 도시된 바와 같이 R³에 결합됨);

[0109] R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, -OH, 할로젠, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, 또는 -CO₂R⁵이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NO₂, 옥소, -CN, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0110] R²는 -OH, -CN, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

[0111] R^a는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 -C₁-C₆알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -NH₂로 치환되고, 2개의 R^a는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

[0112] R^b는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈시클로알킬, -C₂-C₆알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵,

$-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환됨);

[0113] R^3 는 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-(CH_2)_n-R^b$ 이거나(각각의 알킬, 헤테로사이클, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, 헤테로사이클릴, 또는 스피로헤테로사이클릴로 치환됨);

[0114] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환됨);

[0115] R^4 는 $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, $-OH$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이거나(각각의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클릴은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환되고; 각각의 아릴은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 또는 할로젠으로 치환됨);

[0116] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환되고, 헤테로사이클은 선택적으로 헤테로사이클 내에 $-S(O)_2$ -를 포함함);

[0117] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, $-OR^7$, $-SR^7$, 할로젠, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, 또는 $-CN$ 이고;

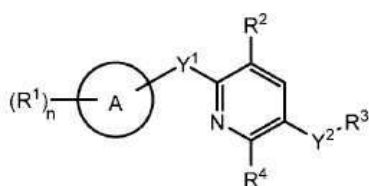
[0118] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, 또는 $-CN$ 으로 치환됨);

[0119] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0120] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0121] 본 발명의 일 양태는 화학식 I-Y6인 화학식 I-Y의 화합물

[0122] [화학식 I-Y6]

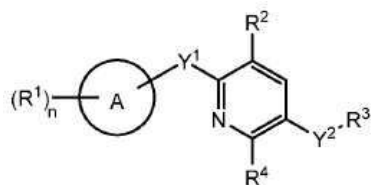


[0123]

[0124] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체에 관한 것으로, 식 중,

[0125] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 아릴 또는 헤테로아릴이고;

- [0126] Y^1 은 -S-이고;
- [0127] Y^2 는 $-NR^a$ -이고(Y^2 의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y^2 모이어티의 우측 결합은 도시된 바와 같이 R^3 에 결합됨);
- [0128] R^3 는 R^a 와 결합되어 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환됨);
- [0129] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, 할로젠, 또는 $-NR^{5,6}$ 이고;
- [0130] R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-OH$ 이고;
- [0131] R^4 는 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-CH_2OH$, $-CF_2OH$, 또는 $-CHFOH$ 이거나(알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);
- [0132] R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로, 각 경우에, $-H$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고;
- [0133] n 은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.
- [0134] 본 발명의 일 양태는 화학식 I-Y7인 화학식 I-Y의 화합물
- [0135] [화학식 I-Y7]



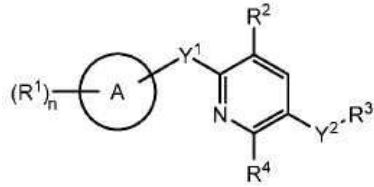
- [0136]
- [0137] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체에 관한 것으로, 식 중,
- [0138] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0139] Y^1 은 직접 결합이고;
- [0140] Y^2 는 $-NR^a$ -이고(Y^2 의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y^2 모이어티의 우측 결합은 도시된 바와 같이 R^3 에 결합됨);
- [0141] R^3 는 R^a 와 결합되어 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환됨);
- [0142] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, 할로젠, 또는 $-NR^{5,6}$ 이고;
- [0143] R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-OH$ 이고;
- [0144] R^4 는 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-CH_2OH$, $-CF_2OH$, 또는 $-CHFOH$ 이거나(알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);

[0145] R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로, 각 경우에, -H 또는 -C₁-C₆알킬이고;

[0146] n은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0147] 본 발명의 일 양태는 화학식 I-Z의 화합물:

[0148] [화학식 I-Z]



[0149]

[0150] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체에 관한 것으로, 식 중,

[0151] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0152] Y^1 은 -S-, 직접 결합, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH-, 또는 -S(O)-이고;

[0153] Y^2 는 -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)-, 또는 -OC(O)O-이고(Y^2 의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y^2 모이어티의 우측 결합은 도시된 바와 같이 R^3 에 결합됨);

[0154] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, -OH, 할로젠, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, 또는 -CO₂R⁵이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0155] R^2 는 -OR^b, -CN, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -NH₂, 할로젠, -C(O)OR^b, -C₃-C₈시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

[0156] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 -C₁-C₆알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -NH₂로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

[0157] R^b 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈시클로알킬, -C₂-C₆알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케

닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, -(CH₂)_nOH, -C₁-C₆알킬, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환됨);

[0158] R³는 -H, -C₁-C₆알킬, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 -(CH₂)_n-R^b이거나(각각의 알킬, 헤테로사이클, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, -NH₂, -OR^b, -NHR^b, -(CH₂)_nOH, 헤테로사이클릴, 또는 스피로헤테로사이클릴로 치환됨);

[0159] R³는 R^a와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, -NH₂, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOR^b, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환됨);

[0160] R⁴는 -H, -D, -C₁-C₆알킬, -NH-NHR⁵, -NH-OR⁵, -O-NR⁵R⁶, -NHR⁵, -OR⁵, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)NHR⁵, -NHS(O)₂R⁵, -NHS(O)₂NHR⁵, -S(O)₂OH, -C(O)OR⁵, -NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nR^b, -C(O)R^b, -NH₂, -OH, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, C₃-C₈시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이거나(각각의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 할로젠, 또는 옥소로 치환되고; 각각의 아릴 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 또는 할로젠으로 치환됨);

[0161] R^a와 R⁴는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C₃-C₁₂시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환되고, 헤테로사이클은 선택적으로 헤테로사이클 내에 -S(O)₂-를 포함함);

[0162] R⁵ 및 R⁶는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, -OR⁷, -SR⁷, 할로젠, -NR⁷R⁸, -NO₂, 또는 -CN이고;

[0163] R⁷ 및 R⁸는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, 또는 -CN으로 치환됨);

[0164] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0165] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0166] 본 발명의 다른 양태는 SHP2 조절과 관련된 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이 질병을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 본원에 개시된 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체)의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0167] 본 발명의 다른 양태는 SHP2를 억제하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 본원에 개시된 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체)의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0168] 본 발명의 다른 양태는 본원에 개시된 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의

화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체), 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 대상으로 한다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 부형제, 희석제, 또는 계면활성제를 추가로 포함할 수 있다. 약학적 조성물은 SHP2 조절과 관련된 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이 질병을 치료하는 데 효과적일 수 있다.

[0169] 본 발명의 다른 양태는 SHP2 조절과 관련된 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이 질병을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 본원에 개시된 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체)을 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0170] 본 발명의 다른 양태는 SHP2를 억제하는 방법으로서, 본원에 개시된 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체)을 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0171] 본 발명의 다른 양태는 SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본원에 개시된 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체)에 관한 것이다. 본 발명의 일 양태는 SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본원에 개시된 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체), 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0172] 본 발명의 다른 양태는 SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서, 본원에 개시된 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체)의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서, 본원에 개시된 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체), 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

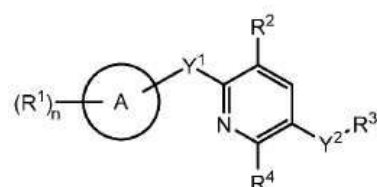
[0173] 본 발명의 다른 양태는 의약으로 사용하기 위한, 본원에 개시된 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체)에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 의약으로 사용하기 위한, 본원에 개시된 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체)을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 의약은 SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방에 사용된다.

[0174] 본 발명은 SHP2 억제에 유용한 화합물 및 약학적 조성물을 또한 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0175] 제1 양태에서, 화학식 I의 화합물

[0176] [화학식 I]

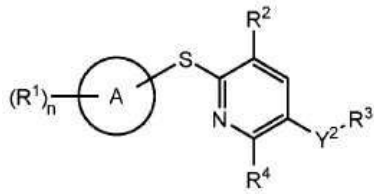


[0177]

[0178] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체가 기술되고, A, R¹, R², R³, R⁴, Y¹, Y², 및 n은 상기와 같이 표시된다.

[0179] 다른 양태에서, 화학식 II의 화합물

[0180] [화학식 II]

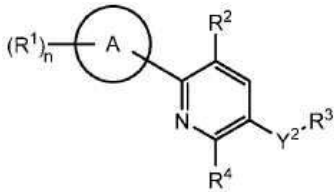


[0181]

[0182] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체가 기술되고, A, R¹, R², R³, R⁴, Y², 및 n은 상기와 같이 표시된다.

[0183] 다른 양태에서, 화학식 III의 화합물

[0184] [화학식 III]

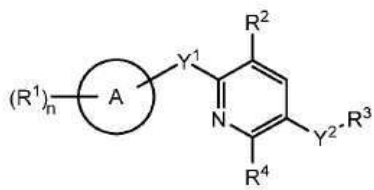


[0185]

[0186] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체가 기술되고, A, R¹, R², R³, R⁴, Y², 및 n은 상기와 같이 표시된다.

[0187] 본 발명의 일 양태는 화학식 I-X의 화합물

[0188] [화학식 I-X]

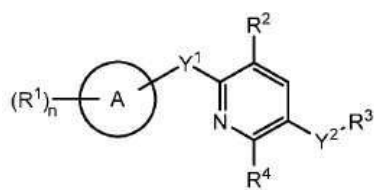


[0189]

[0190] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체가 기술되고, A, R¹, R², R³, R⁴, Y², 및 n은 상기와 같이 표시된다.

[0191] 본 발명의 일 양태는 화학식 I-Y의 화합물

[0192] [화학식 I-Y]

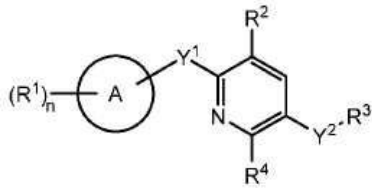


[0193]

[0194] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체가 기술되고, A, R¹, R², R³, R⁴, Y², 및 n은 상기와 같이 표시된다.

[0195] 본 발명의 일 양태는 화학식 I-Z의 화합물

[0196] [화학식 I-Z]



[0197]

[0198] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체에 관한 것으로, A, R¹, R², R³, R⁴, Y², 및 n은 상기와 같이 표시된다.

[0199] 본 발명의 상세한 내용은 하기 설명에 기재되어 있다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 재료를 이하 설명한다. 본 발명의 다른 특징, 목적, 및 이점은 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수형은 문맥에서 명백히 달리 지시하지 않는 한 복수형도 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 간행물은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0200] 일반 정보

[0201] 본원에서 사용되는 관사 "a" 및 "an"은 관사의 문법상 목적어가 1개 또는 1개 초과(즉, 적어도 1개)임을 의미할 수 있다. 예를 들면, "요소"는 1개의 요소 또는 1개 초과 요소의 요소를 의미할 수 있다.

[0202] 용어, "및/또는"은 달리 명시되지 않는 한, 경우에 따라 "및"이나 "또는"을 의미하고자 본원에서 사용된다.

[0203] 본원에 사용된 바와 같이, "선택적인" 또는 "선택적으로"는 이후에 설명되는 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있다는 것과, 그 설명에는 이러한 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 그렇지 않은 경우가 포함된다는 것을 의미할 수 있다. 예를 들어, "선택적으로 치환된 아릴"은 본원에 정의된 바와 같은 "아릴" 및 "치환된 아릴"을 모두 포함할 수 있다. 당업자라면, 1개 이상의 치환기를 함유하는 임의의 기와 관련하여 이러한 기가, 입체 구조적으로 불가능하고/하거나, 합성적으로 실현 불가능하고/하거나, 본질적으로 불안정한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 도입하고자 하는 것이 아님을 이해할 것이다.

[0204] 용어 "선택적으로 치환된"은 주어진 화학적 모이어티(예컨대, 알킬기)가 다른 치환기(예컨대, 헤테로원자)에 결합될 수 있음(그러나 반드시 결합될 필요는 없음)을 의미할 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 선택적으로 치환된 알킬기는 완전히 포화된 알킬 사슬(즉, 순수한 탄화수소)일 수 있다. 대안적으로, 동일한 선택적으로 치환된 알킬기는 수소와는 다른 치환기를 가질 수 있다. 예를 들어, 동일한 선택적으로 치환된 알킬기는 사슬을 따라 임의의 지점에서, 할로젠 원자, 하이드록실기, 또는 본원에 기술된 임의의 다른 치환기에 결합될 수 있다. 따라서, 용어 "선택적으로 치환된"은 주어진 화학적 모이어티가 다른 작용기를 함유할 가능성이 있지만, 반드시 임의의 추가적인 작용기를 갖는 것은 아님을 의미할 수 있다.

[0205] 용어 "아릴"은 페닐, 비페닐 또는 나프틸과 같은 단환 또는 이환의 기를 비롯한, 1개 내지 2개의 방향족 고리를 갖는 환형의 방향족 탄화수소기를 의미할 수 있다. 2개의 방향족 고리를 함유하는 경우(이환 등), 아릴기의 방향족 고리는 단일 지점에서 결합되거나(예컨대, 비페닐), 융합될 수 있다(예컨대, 나프틸). 아릴기는 임의의 부착점에서 선택적으로 1개 이상의 치환기, 예컨대, 1개 내지 5개의 치환기로 치환될 수 있다. 예시적인 치환기는 -H, 할로젠, -O-C₁-C₆알킬, -C₁-C₆알킬, -OC₂-C₆알케닐, -OC₂-C₆알키닐, -C₂-C₆알케닐, -C₂-C₆알키닐, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆알킬, -C(O)C₁-C₆알킬, -OC(O)OC₁-C₆알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆알킬), -N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂-C₁-C₆알킬, -S(O)NHC₁-C₆알킬, 및 -S(O)N(C₁-C₆알킬)₂를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 치환기는 그 자체가 선택적으로 치환될 수 있다.

[0206] 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, "헤테로아릴"은 N, S, P, 및 O로부터 선택되는 1개 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는(나머지 고리 원자는 C임) 5개 내지 24개 고리 원자의 1가 또는 다가의 단환 방향족 라디칼 또는 다환 방향족 라디칼을 의미할 수 있다. 본원에 정의된 헤테로아릴은 헤테로원자가 N, S, P, 및 O로부터 선택되는 이환 헤테로방향족기를 의미할 수도 있다. 이 용어는 적어도 1개의 이러한 방향족 고리를 갖는 다중 축합 고리 시스템을 포함할 수도 있으며, 다중 축합 고리 시스템은 아래에서 더 설명된다. 이 용어는 또한 다중 축합 고리 시스템(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개의 고리를 포함하는 고리 시스템)을 포함할 수 있고, 상기 정의된 바와 같

은 헤테로아릴기는 (예를 들어 1,8-나프티리디닐과 같은 나프티리디닐을 형성하는) 헤테로아릴, (예를 들어 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리디닐과 같은 1,2,3,4-테트라하이드로나프티리디닐을 형성하는) 헤테로사이클, (예를 들어 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀릴을 형성하는) 카보사이클, 및 (예를 들어 인다졸릴을 형성하는) 아릴로부터 선택되는 하나 이상의 고리와 축합되어 다중 축합 고리 시스템을 형성할 수 있다. 원자가 요건에 의해 허용되는 경우, 다중 축합 고리 시스템의 고리는 융합, 스피로 및 가교 결합을 통해 서로 연결될 수 있다. 다중 축합 고리 시스템의 개별 고리는 서로에 대해 임의의 순서로 연결될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. (헤테로아릴에 대해 상기 정의된 바와 같은) 다중 축합 고리 시스템의 부착점은 다중 축합 고리 시스템의 헤테로아릴, 헤테로사이클, 아릴 또는 카보사이클 부분을 포함하는 다중 축합 고리 시스템의 임의의 위치일 수 있고, 탄소 원자 및 헤테로원자(예컨대, 질소)를 포함하는 다중 축합 고리 시스템의 임의의 적합한 원자일 수 있다는 것도 이해되어야 한다. 방향족 라디칼은 선택적으로, 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 그 예로는 퓨릴, 티에닐, 피롤릴, 피리디, 피라졸릴, 피리미디닐, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피라지닐, 인돌릴, 티오펜-2-일, 퀴놀릴, 벤조피라닐, 이소티아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 벤조[d]이미다졸릴, 티에노[3,2-b]티오펜, 트리아졸릴, 트리아지닐, 이미다조[1,2-b]피라졸릴, 퓨로[2,3-c]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 인다졸릴, 1-메틸-1H-인다졸릴, 피롤로[2,3-c]피리디닐, 피롤로[3,2-c]피리디닐, 피라졸로[3,4-c]피리디닐, 티에노[3,2-c]피리디닐, 티에노[2,3-c]피리디닐, 티에노[2,3-b]피리디닐, 벤조티아졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 인돌리노닐, 디하이드로벤조티오펜, 디하이드로벤조퓨라닐, 벤조퓨란, 크로마닐, 티오 크로마닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 디하이드로벤조티아진, 디하이드로벤조족사닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 1,6-나프티리디닐, 벤조[디]이소퀴놀리닐, 피리도[4,3-b][1,6]나프티리디닐, 티에노[2,3-b]피라지닐, 퀴나졸리닐, 테트라졸로[1,5-a]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐, 이소인돌릴, 이소인돌린-1-온, 인돌린-2-온, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 피롤로[3,4-b]피리디닐, 피롤로[3,2-b]피리디닐, 이미다조[5,4-b]피리디닐, 피롤로[1,2-a]피리미디닐, 테트라하이드로피롤로[1,2-a]피리미디닐, 3,4-디하이드로-2H-1λ²-피롤로[2,1-b]피리미딘, 디벤조[b,d] 티오펜, 피리딘-2-온, 퓨로[3,2-c]피리디닐, 퓨로[2,3-c]피리디닐, 1H-피리도[3,4-b][1,4] 티아지닐, 2-메틸벤조[d]옥사졸릴, 1,2,3,4-테트라하이드로피롤로[1,2-a]피리미디, 2,3-디하이드로벤조퓨라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조[d]이속사졸릴, 벤조[d]옥사졸릴, 퓨로[2,3-b]피리디닐, 벤조티오펜, 1,5-나프티리디닐, 퓨로[3,2-b]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리디닐, 벤조 [1,2,3]트리아졸릴, 1-메틸-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸릴, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다지닐, 퀴녹살리닐, 벤조[c][1,2,5]티아디아졸릴, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온, 3,4-디하이드로-2H-피라졸로 [1,5-b][1,2]옥사지닐, 3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사지닐, 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리디닐, 티아졸로[5,4-d]티아졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아디아졸릴, 티에노[2,3-b]피롤릴, 3H-인돌릴, 벤조[d][1,3] 디옥솔릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 및 이들 중 임의의 것의 유도체가 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0207] "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 의미할 수 있다. C₁-C₆알킬기는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다. C₁-C₆알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸, 이소펜틸 및 네오펜틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0208] 용어 "알케닐"은 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 지방족 탄화수소기를 의미할 수 있고, 사슬 내에 약 2개 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 특정 알케닐기는 사슬 내에 약 2개 내지 약 4개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 분지쇄는 메틸, 에틸, 또는 프로필과 같은 1개 이상의 저급 알킬기가 선형 알케닐 사슬에 부착된 것을 의미할 수 있다. 예시적인 알케닐기는 에틸, 프로페닐, n-부테닐, 및 i-부테닐을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. C₂-C₆ 알케닐기는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐기이다.

[0209] 용어 "알킬닐"은 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 지방족 탄화수소기를 의미할 수 있고, 사슬 내에 약 2개 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 특정 알킬닐기는 사슬 내에 약 2개 내지 약 4개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 분지쇄는 메틸, 에틸, 또는 프로필과 같은 1개 이상의 저급 알킬기가 선형 알킬닐 사슬에 부착된 것을 의미할 수 있다. 예시적인 알킬닐기는 에틸, 프로피닐, n-부티닐, 2-부티닐, 3-메틸부티닐, 및 n-펜티닐을 포함할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다. C₂-C₆ 알킬닐기는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬닐기이다.

[0210] 용어 "시클로알킬"은 3~18개의 탄소 원자를 함유하는 단환 또는 다환의 포화 탄소 고리를 의미할 수 있다. 시클로알킬기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵타닐, 시클로옥타닐, 노르보라닐, 노르보레닐, 비시클로[2.2.2]옥타닐, 또는 비시클로[2.2.2]옥테닐을 제한 없이 포함할 수 있다.

C₃-C₈ 시클로알킬은 3개 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬기이다. 시클로알킬기는 융합되거나(예컨대, 테칼린) 가교될 수 있다(예컨대, 노르보르난).

[0211] 용어 "시클로알케닐"은 4~18개의 탄소 원자를 함유하는 단환의 비방향족 불포화 탄소 고리를 의미할 수 있다. 시클로알케닐기의 예는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 및 노르보레닐을 제한 없이 포함할 수 있다. C₄-C₈ 시클로알케닐기는 4개 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알케닐기이다.

[0212] 일부 구현예에서, 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로사이클"은 탄소 및, 산소, 인, 질소, 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자를 함유하는 단환 또는 다환의 3 내지 24원 고리(고리 탄소 또는 헤테로원자 사이에 공유된 비편재화 π 전자(방향족성) 없음)를 의미할 수 있다. 헤테로사이클릴 고리는 옥세타닐, 아제티디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 피라닐, 티오피라닐, 테트라하이드로피라닐, 디옥살리닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 S-옥사이드, 티오모르폴리닐 S-디옥사이드, 피페라지닐, 아제피닐, 옥세피닐, 디아제피닐, 트로판닐 및 호모트로판닐을 포함할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 헤테로사이클릴 또는 헤테로시클로알킬 고리는 융합되거나 가교될 수도 있다(예를 들어, 이환 고리일 수 있다).

[0213] 일부 구현예에서 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로사이클"은 적어도 하나의 원자가 질소, 황 또는 산소로부터 선택되는 3~24개의 원자를 함유하는 포화, 부분 포화 또는 불포화된, 단환 또는 이환 고리일 수 있고, 달리 명시되지 않는 한, 탄소 또는 질소 연결될 수 있고, -CH₂- 기는 선택적으로 -C(O)-로 대체될 수 있거나, 고리 황 원자는 선택적으로 산화되어 S-옥사이드를 형성할 수 있다. "헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 원자가 질소, 황 또는 산소로부터 선택되는 5개 또는 6개의 원자를 함유하는 포화, 부분 포화 또는 불포화된, 단환 또는 이환 고리일 수 있고, 달리 명시되지 않는 한, 탄소 또는 질소 연결될 수 있고, -CH₂- 기는 선택적으로 -C(O)-로 대체될 수 있거나, 고리 황 원자는 선택적으로 산화되어 S-옥사이드(들)를 형성할 수 있다. 용어 "헤테로사이클릴"의 비제한적인 예 및 적합한 의미는 티아졸리디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2-피롤리도닐, 2,5-디옥소피롤리디닐, 2-벤즈옥사졸리노닐, 1,1-디옥소테트라하이드로 티에닐, 2,4-디옥소이미다졸리디닐, 2-옥소-1,3,4-(4-트리아졸리닐), 2-옥사졸리디노닐, 5,6-디하이드로 우라실릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 2-아자비시클로[2.2.1]헵틸, 4-티아졸리도닐, 모르폴리노, 2-옥소테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 2,3-디하이드로벤조피라닐, 벤조티에닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리딜, 1-옥소-1,3-디하이드로이소인돌릴, 피페라지닐, 티오모르폴리노, 1,1-디옥소티오모르폴리노, 테트라하이드로피라닐, 1,3-디옥솔라닐, 호모피페라지닐, 티에닐, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 피라닐, 인돌릴, 피리미딜, 티아졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리딜, 4-피리도닐, 퀴놀릴 및 1-이소퀴놀리노닐을 포함할 수 있다.

[0214] 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도 기를 의미할 수 있다.

[0215] 용어 "카보닐"은 산소 원자에 이중 결합된 탄소 원자를 포함하는 작용기를 의미할 수 있다. 카보닐은 본원에서 "옥소", C(O), 또는 C=O로 약칭될 수 있다.

[0216] "스피로사이클" 또는 "스피로사이클릭"은 두 고리가 모두 단일 원자를 통해 연결된 탄소 기반 이환 고리 시스템을 의미할 수 있다. 이 고리는 크기와 성질이 다르거나, 크기와 성질이 동일할 수 있다. 그 예로는 스피로펜탄, 스피로헥산, 스피로헵탄, 스피로옥탄, 스피로노난, 또는 스피로데칸이 포함될 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 스피로사이클의 고리 중 하나 또는 둘 다는 다른 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 방향족, 또는 헤테로방향족 고리에 융합될 수 있다. 스피로사이클의 탄소 원자 중 1개 이상은 헤테로원자(예컨대, O, N, S, 또는 P)로 치환될 수 있다. C₅-C₁₂ 스피로사이클은 5개 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 스피로사이클이다. 탄소 원자 중 1개 이상은 헤테로원자로 치환될 수 있다.

[0217] 용어 "스피로사이클릭 헤테로사이클", "스피로헤테로사이클릴" 또는 "스피로헤테로사이클"은 고리 중 적어도 하나가 헤테로사이클인 (예를 들어, 고리 중 적어도 하나가 피라닐, 모르폴리닐, 또는 피페라디닐인) 스피로사이클을 의미할 수 있는 것으로 이해된다. 스피로사이클릭 헤테로사이클은 적어도 하나의 원자가 N, O, S 및 P로부터 선택되는 헤테로원자인 5개 내지 12개의 원자를 함유할 수 있다.

[0218] 본 발명은 1종 이상의 개시된 화합물의 유효량 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 또한 포함한다. 본원에 사용된 "약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제"는 미국식품의약관리국에서 사람 또는 가축용으로 허용 가능하다고 승인한 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 방부제,

염료/착색제, 향미 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁화제, 안정화제, 등장화제, 용매, 계면활성제, 또는 유화제를 제한 없이 포함할 수 있다.

[0219] 본 발명은 본원에 개시된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다. 대표적인 "약학적으로 허용 가능한 염"은 예를 들어, 수용성 및 수불용성 염, 예컨대, 아세트산염, 암손산염 (4,4-디아미노스틸벤-2,2-디설포네이트), 벤젠설포산염, 벤조산염, 중탄산염, 중황산염, 중주석산염, 보론산염, 브롬화물, 부티레이트, 칼슘, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 탄산염, 염화물, 시트르산염, 클라불라리에이트, 디하이드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 피우나레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜리라사닐레이트, 핵사플루오로인산염, 핵실레소시네이트, 하이드라바민, 브롬화수소산염, 염산염, 하이드록시나프토에이트, 요오드화물, 세티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 라우레이트, 마그네슘, 말산염, 말레인산염, 만델레이트, 메실레이트, 브롬화메틸, 질산메틸, 황산메틸, 뮤케이트, 납실레이트, 질산염, N- 메틸글루카민 암모늄염, 3-하이드록시-2-나프토에이트, 올레산염, 옥살산염, 팔미트산염, 파모에이트, 1,1-메텐-비스-2-하이드록시-3-나프토에이트, 에인보네이트, 판토텐산염, 인산염/2인산염, 피크르산염, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, p-톨루엔설포네이트, 살리실레이트, 스테아르산염, 서브아세테이트, 석신산염, 황산염, 설포살리실레이트, 서라메이트, 타닌산염, 주석산염, 테오클산염, 토실레이트, 트리에티오다이드 및 발레르산염을 포함할 수 있다.

[0220] "약학적으로 허용 가능한 염"은 산 부가염 및 염기 부가염을 또한 포함한다. "약학적으로 허용 가능한 산 부가염"은 유리 염기의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하며, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등(이에 한정되는 것은 아님)의 무기산, 및 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠설포산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄포르산, 캄포르-10-설포산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 탄산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설포산, 에탄설포산, 2-하이드록시에탄설포산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티신산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히푸르산, 이소부티르산, 락트산, 락토바이온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설포산, 뮤직산, 나프탈렌-1,5-디설포산, 나프탈렌-2-설포산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모인산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바스산, 스테아르산, 석신산, 주석산, 티오시안산, p-톨루엔설포산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산 등(이에 한정되는 것은 아님)의 유기산으로 형성될 수 있는 염을 의미할 수 있다.

[0221] "약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직한, 유리 산의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 의미할 수 있다. 이러한 염은 유리 산에 무기 염기 또는 유기 염기를 첨가하여 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도되는 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 예를 들어, 무기염은 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 및 마그네슘 염을 포함할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 유기 염기로부터 유도되는 염은 일차, 이차, 및 삼차 아민, 자연발생적인 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 데아놀, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 베네타민, 벤자틴, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0222] 용어 "호변이성질체들"은 원자 개수와 원자 종류는 동일하지만 결합 연결성이 다르며 서로 평형 상태에 있는 화합물의 세트를 의미할 수 있다. "호변이성질체"는 이러한 화합물 세트의 단일 구성원이다. 일반적으로 단일 호변이성질체가 언급되지만, 이러한 단일 구조는 존재할 수 있는 모든 가능한 호변이성질체를 나타낼 수 있는 것으로 이해될 수 있다. 그 예로는 에놀-케톤 호변이성이 포함된다. 케톤이 언급되는 경우, 에놀 및 케톤 형태 모두 본 발명의 일부인 것으로 이해될 수 있다.

[0223] 본 발명은 본원에 기술된 화합물의 전구약물을 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 용어 "전구약물"은 대사 수단(예를 들어 가수분해)에 의해 생체 내에서, 개시된 화합물로 전환 가능한 화합물을 의미할 수 있다. 또한, 본원에서 사용된 바와 같이, 전구약물은 체내에서 불활성이지만, 일반적으로 위장관으로부터 흡수되는 동안 또는 흡수된 후에 체내에서 활성 화합물로 변환될 수 있는 약물일 수 있다. 체내에서 전구약물이 활성 화합물로 전환되는 것은 화학적으로 또는 생물학적으로 (즉, 효소를 이용하여) 이루어질 수 있다.

- [0224] 본 발명은 본원에 기술된 화합물의 용매화물을 포함할 수 있다. 용어 "용매화물"은 용질 및 용매에 의해 형성된 가변적 화학량론의 복합체를 의미할 수 있다. 본 발명의 목적을 위한 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않을 수 있다. 적합한 용매의 예는 물, MeOH, EtOH 및 AcOH를 포함할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 물이 용매 분자인 용매화물은 일반적으로 수화물로 지칭된다. 수화물은 화학량론적 양의 물을 함유하는 조성물뿐만 아니라, 가변적 양의 물을 함유하는 조성물도 포함할 수 있다.
- [0225] 본 발명은 본원에 기술된 화합물의 이성질체를 포함할 수 있다. 용어 "이성질체"는 조성과 분자량은 동일하지만 물리적 및/또는 화학적 특성이 다른 화합물을 의미할 수 있다. 구조(기하이성질체) 또는 편광면을 회전시키는 능력(입체이성질체)에서 구조적 차이가 존재할 수 있다. 입체이성질체와 관련하여, 본 발명의 화합물은 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있고, 라세미체, 라세미 혼합물, 및 개별적인 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체로서 존재할 수 있다.
- [0226] 본 발명은 본원에 기술된 화합물의 입체이성질체를 포함할 수 있다. 용어 "입체이성질체들"은 원자 개수와 원자 종류가 동일하고 원자 사이에 동일한 결합 연결성을 공유하지만 3차원 구조가 다른 화합물의 세트를 의미할 수 있다. 용어 "입체이성질체"는 이러한 화합물 세트의 임의의 구성원을 의미할 수 있다. 예를 들어, 입체이성질체는 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체일 수 있다.
- [0227] 또한, 본 발명은 모든 기하이성질체 및 위치이성질체를 포괄할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물이 이중 결합 또는 융합 고리를 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스-형태뿐만 아니라, 혼합물도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 화합물이 이중 결합을 포함하는 경우, 치환기는 E 또는 Z 구조일 수 있다. 화합물이 이치환 시클로알킬을 함유하는 경우, 시클로알킬 치환기는 시스 또는 트랜스 구조를 가질 수 있다.
- [0228] 용어 "거울상 이성질체들"은 서로 중첩되지 않는 거울상인 한 쌍의 입체이성질체를 의미할 수 있다. 용어 "거울상 이성질체"는 이러한 입체이성질체 쌍의 단일 구성원을 의미할 수 있다. 용어 "라세미"는 한 쌍의 거울상 이성질체의 1:1 혼합물을 의미할 수 있다. 본 발명은 본원에 기술된 화합물의 거울상 이성질체를 포함할 수 있다. 본원에 개시된 각각의 화합물은 화합물의 일반 구조를 따르는 모든 거울상 이성질체를 포함한다. 화합물은 라세미 형태 또는 거울상으로 순수한 형태, 또는 입체화학의 관점에서 다른 임의의 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 (S)-거울상 이성질체일 수 있다. 다른 구현예에서, 화합물은 (R)-거울상 이성질체일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 (+) 또는 (-) 거울상 이성질체일 수 있다.
- [0229] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 본원에 기술된 화합물의 주된 하나의 거울상 이성질체를 제공하도록 농축될 수 있다. 거울상으로 농축된 혼합물은, 예를 들어 적어도 60 mol%의, 또는 더 바람직하게는 적어도 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5 또는 심지어 100 mol%의 하나의 거울상 이성질체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나의 거울상 이성질체로 농축된 본원에 기술된 화합물에는 다른 거울상 이성질체가 실질적으로 없을 수 있으며, 실질적으로 없다는 것은 해당 물질이, 예를 들어 조성물 또는 화합물 혼합물 내에서, 다른 거울상 이성질체의 양과 비교하여 10% 미만, 또는 5% 미만, 또는 4% 미만, 또는 3% 미만, 또는 2% 미만, 또는 1% 미만을 차지한다는 것을 의미할 수 있다. 예를 들어, 조성물 또는 화합물 혼합물이 98 g의 제1 거울상 이성질체 및 2 g의 제2 거울상 이성질체를 함유하는 경우, 98 mol%의 제1 거울상 이성질체 및 단지 2 mol%의 제2 거울상 이성질체를 함유한다고 할 수 있다.
- [0230] 용어 "부분입체이성질체들"은 단일 결합을 중심으로 한 회전에 의해 중첩될 수 없는 입체이성질체의 세트를 의미할 수 있다. 예를 들어, 시스- 및 트랜스- 이중 결합, 이환 고리 시스템 상의 엔도- 및 엑소-치환, 및 상이한 상대적 구조를 갖는 다수의 입체 중심을 함유하는 화합물은 부분입체이성질체로 간주될 수 있다. 용어 "부분입체이성질체"는 이러한 화합물 세트의 임의의 구성원을 의미할 수 있다. 제시된 일부 실시예에서, 합성 경로는 단일 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물을 생성할 수 있다. 본 발명은 본원에 기술된 화합물의 부분입체이성질체를 포함할 수 있다.
- [0231] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 본원에 기술된 화합물의 주된 하나의 부분입체이성질체를 제공하도록 농축될 수 있다. 부분입체이성질체적으로 농축된 혼합물은, 예를 들어 적어도 60 mol%의, 또는 더 바람직하게는 적어도, 75, 99, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 심지어 100 mol%의 하나의 부분입체이성질체를 포함할 수 있다.
- [0232] 본원에 기술된 화합물은 약학적으로 허용 가능한 동위원소 표지된 모든 화합물을 추가로 포함한다. "동위원소 표지" 또는 "방사성 표지" 화합물은 하나 이상의 원자가 자연계에서 일반적으로 발견되는(즉, 자연발생적인) 원자 질량 또는 질량수와는 다른 원자 질량 또는 질량수를 가진 원자로 대체되거나 치환된 화합물일 수 있다. 예

를 들어, 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물에서, 수소 원자는 1개 이상의 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나 치환된다. 본 발명의 특정 동위원소 표지 화합물, 예를 들어, 방사성 동위원소를 포함하는 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용할 수 있다. 방사성 동위원소인 삼중수소, 즉, ^3H 및 탄소 14, 즉, ^{14}C 는 도입의 용이성 및 편리한 검출 수단의 관점에서 이러한 목적을 위해 특히 유용할 수 있다. 중수소, 즉, ^2H 와 같은 더 무거운 동위원소로 치환하면, 더 큰 대사 안정성, 예를 들면, 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로 인한 특정 치료적 이점을 제공할 수 있으므로, 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 본원에 기술된 화합물에 도입될 수 있는 적합한 동위원소는 ^2H (중수소에 대해 D로도 표기), ^3H (삼중수소에 대해 T로도 표기), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , 및 ^{131}I 를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , 및 ^{13}N 과 같은 양전자 방출 동위원소로 치환하는 것은 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 수 있다.

[0233] 화합물과 관련하여 사용되는 경우 "유효량"은 본원에 기술된 바와 같은 대상체의 질병을 치료하거나 예방하는 데 효과적인 양일 수 있다.

[0234] 본 발명에서 사용되는 용어 "담체"는 담체, 부형제, 및 희석제를 포함할 수 있고, 약제를 대상체의 신체의 하나의 기관 또는 일부로부터 다른 기관 또는 일부로 운반 또는 수송하는 데 관여하는, 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미할 수 있다.

[0235] 대상체와 관련하여 용어 "치료"는 대상체의 장애의 적어도 하나의 증상을 호전시키는 것을 의미할 수 있다. 치료는 장애를 치유, 호전, 또는 적어도 부분적으로 개선하는 것을 포함할 수 있다.

[0236] 대상체와 관련하여 용어 "예방"은 질병 또는 장애가 대상체에게 고통을 주지 못하게 하는 것을 의미할 수 있다. 예방은 예방적 치료를 포함할 수 있다. 예를 들어, 예방은 대상체가 질병으로 고통받기 전에 본원에 개시된 1종 이상의 화합물을 대상체에 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 이러한 투여는 대상체가 질병으로부터 고통받는 것을 막아줄 것이다.

[0237] 본 발명에서 사용되는 용어 "장애"는 달리 명시되지 않는 한 질병, 병태 또는 병이라는 용어와 상호 교환적으로 사용될 수 있다.

[0238] 본 발명에서 사용되는 용어 "투여"는 1종 이상의 개시된 화합물, 또는 1종 이상의 개시된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 1종 이상의 개시된 화합물을 포함하는 조성물을 대상체에게 직접 투여하는 것, 또는 대상체의 신체 내에서 동등한 양의 활성 화합물을 형성할 수 있는, 1종 이상의 개시된 화합물 또는 1종 이상의 개시된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물의 전구약물 유도체 또는 유사체를 투여하는 것을 의미할 수 있다.

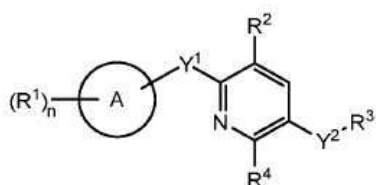
[0239] "환자" 또는 "대상체"는 포유동물, 예컨대, 인간, 마우스, 랫트, 기니피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 또는 비인간 영장류, 예컨대, 원숭이, 침팬지, 개코원숭이 또는 붉은털원숭이일 수 있다.

[0240] 본 발명의 화합물

[0241] 본 발명의 화합물은 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이들 중 임의의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체를 포함한다.

[0242] 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 I-A 화합물

[0243] [화학식 I-A]



[0244]

[0245] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[0246] A는 아릴이고;

- [0247] Y^1 은 -S- 또는 직접 결합이고;
- [0248] Y^2 는 $-NR^a-$, $-(CR^a_2)_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^a_2)_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, 또는 $-OC(O)O-$ 이고(Y^2 의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y^2 모이어티의 우측 결합은 R^3 에 결합됨);
- [0249] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, -OH, 할로젠, $-NO_2$, -CN, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, 또는 $-CO_2R^5$ 이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);
- [0250] R^2 는 $-OR^b$, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);
- [0251] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-NH_2$ 로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);
- [0252] R^b 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);
- [0253] R^3 는 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이거나(각각의 알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);
- [0254] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);
- [0255] R^4 는 -H, -D, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이거나(각각의 알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);
- [0256] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 단환

또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환됨);

[0257] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, $-OR^7$, $-SR^7$, 할로젠, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, 또는 -CN이고;

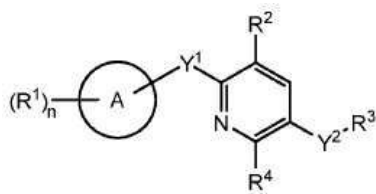
[0258] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$, 또는 -CN으로 치환됨);

[0259] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0260] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0261] 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 I-B의 화합물

[0262] [화학식 I-B]



[0263]

[0264] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며. 식 중,

[0265] A는 헤테로아릴이고;

[0266] Y^1 은 -S- 또는 직접 결합이고;

[0267] Y^2 는 $-NR^a-$, $-(CR^a_2)_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^a_2)_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, 또는 $-OC(O)O-$ 이고(Y^2 의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y^2 모이어티의 우측 결합은 R^3 에 결합됨);

[0268] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, -OH, 할로젠, $-NO_2$, -CN, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, 또는 $-CO_2R^5$ 이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0269] R^2 는 $-OR^b$, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$,

$-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

[0270] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-NH_2$ 로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

[0271] R^b 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0272] R^3 는 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이거나(각각의 알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);

[0273] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);

[0274] R^4 는 -H, -D, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이거나(각각의 알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);

[0275] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환됨);

[0276] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, $-OR^7$, $-SR^7$, 할로젠, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, 또는 -CN이고;

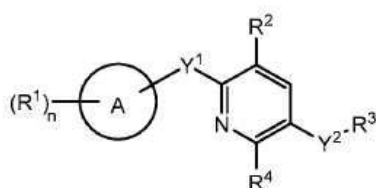
[0277] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$, 또는 -CN으로 치환됨);

[0278] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0279] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0280] 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 I-C의 화합물

[0281] [화학식 I-C]



[0282]

- [0283] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며. 식 중,
- [0284] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;
- [0285] Y^1 은 -S- 또는 직접 결합이고;
- [0286] Y^2 는 $-NR^a-$, $-(CR^a_2)_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^a_2)_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, 또는 $-OC(O)O-$ 이고(Y^2 의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y^2 모이어티의 우측 결합은 R^3 에 결합됨);
- [0287] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, -OH, 할로젠, $-NO_2$, -CN, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, 또는 $-CO_2R^5$ 이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);
- [0288] R^2 는 -OH, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);
- [0289] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-NH_2$ 로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);
- [0290] R^3 는 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이거나(각각의 알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);
- [0291] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);
- [0292] R^4 는 -H, -D, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이거나(각각의 알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);
- [0293] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환됨);
- [0294] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$

시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, $-OR^7$, $-SR^7$, 할로젠, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, 또는 $-CN$ 이고;

[0295] R^7 및 R^8 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, 또는 $-CN$ 으로 치환됨);

[0296] m 은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0297] n 은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0298] 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 1개 이상의 $-OH$ 로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^4 는 $-CH_2-OH$ 이다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-H$ 이다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-C_1-C_6$ 할로알킬 또는 $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬이다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-CF_2OH$ 또는 $-CHF_2OH$ 이다.

[0299] 화학식 I-C의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-(CR^a_2)_m$ -이다. 화학식 I-C의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-NR^a$ -이다. 화학식 I-C의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^1 은 $-S$ -이다. 화학식 I-C의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^1 은 직접 결합이다.

[0300] 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, A 는 단환 또는 다환 시클로알킬이다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, A 는 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬이다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, A 는 단환 또는 다환 아릴이다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, A 는 페닐이다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, A 는 단환 또는 다환 헤테로아릴이다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, A 는 피리디닐이다.

[0301] 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, n 은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, n 은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2이다.

[0302] 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, 할로젠 또는 $-NR^5R^6$ 이다. 이러한 특정 구현예에서, R^5 및 R^6 는 모두 $-H$ 이다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 $-NH_2$ 이다.

[0303] 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 $-OH$ 이다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^2 는 메틸이다.

[0304] 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^a 는 $-H$ 이다.

[0305] 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클이다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 5 내지 12원의 다환 헤테로사이클이다.

[0306] 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, 또는 $-NH_2$ 로 치환된다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테

로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다.

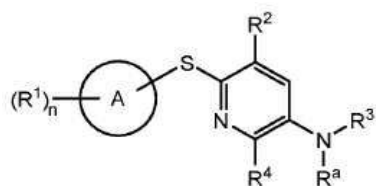
[0307] 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^3 과 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, 또는 $-OH$ 로 치환된다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^3 과 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다.

[0308] 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^3 과 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, 또는 $-OH$ 로 치환된다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^3 과 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다.

[0309] 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^3 과 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, 또는 $-OH$ 로 치환된다. 화학식 I-C의 하나 이상의 구현예에서, R^3 과 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다.

[0310] 화학식 II의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-A의 화합물

[0311] [화학식 II-A]

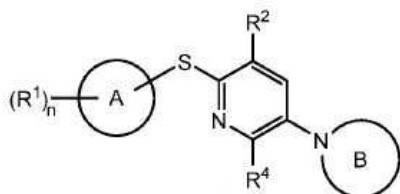


[0312]

[0313] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0314] 화학식 II-A의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-A1의 화합물

[0315] [화학식 II-A1]



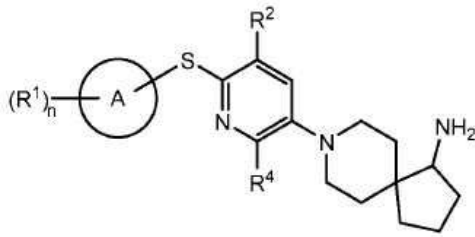
[0316]

[0317] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[0318] B는 부착되는 질소 원자와 함께, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, 또는 $-NH_2$ 로 치환된다.

[0319] 화학식 II-A의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-A2의 화합물

[0320] [화학식 II-A2]

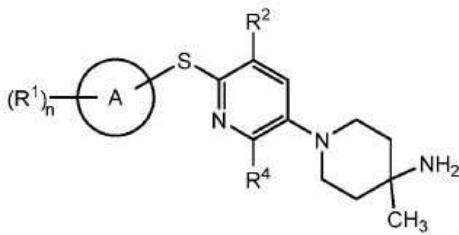


[0321]

[0322] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0323] 화학식 II-A의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-A3의 화합물

[0324] [화학식 II-A3]

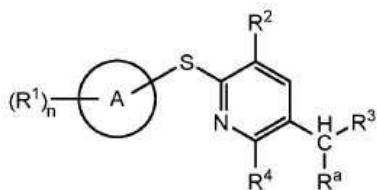


[0325]

[0326] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0327] 화학식 II의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-B의 화합물

[0328] [화학식 II-B]

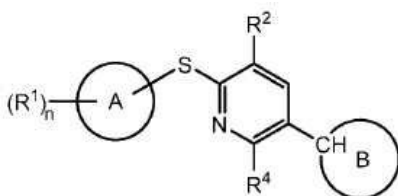


[0329]

[0330] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0331] 화학식 II-B의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-B1의 화합물

[0332] [화학식 II-B1]



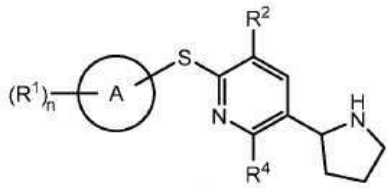
[0333]

[0334] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[0335] B는 부착되는 탄소 원자와 함께, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C1-C6알킬, -OH, 또는 -NH2로 치환된다.

[0336] 화학식 II-B의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-B2의 화합물

[0337] [화학식 II-B2]

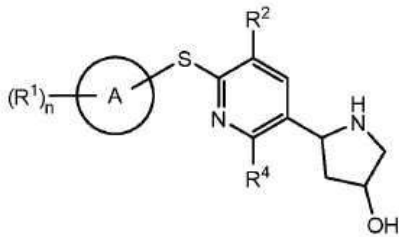


[0338]

[0339] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0340] 화학식 II-B의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-B3의 화합물

[0341] [화학식 II-B3]

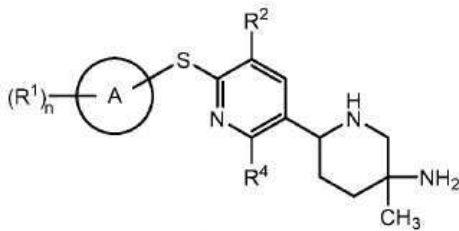


[0342]

[0343] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0344] 화학식 II-B의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-B4의 화합물

[0345] [화학식 II-B4]

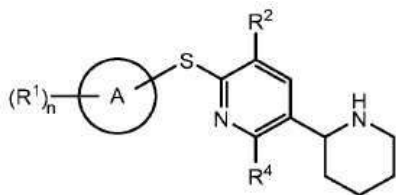


[0346]

[0347] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0348] 화학식 II-B의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-B5의 화합물

[0349] [화학식 II-B5]

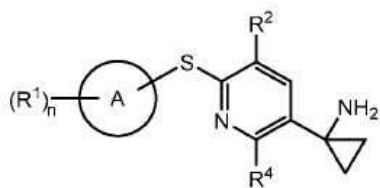


[0350]

[0351] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0352] 화학식 II-B의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-B6의 화합물

[0353] [화학식 II-B6]

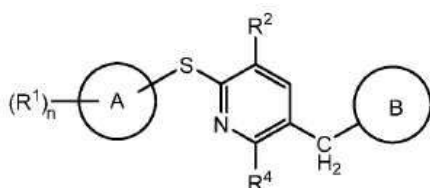


[0354]

[0355] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0356] 화학식 II의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-C의 화합물

[0357] [화학식 II-C]



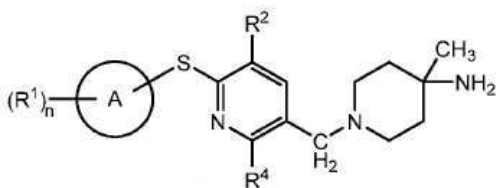
[0358]

[0359] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[0360] B는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환된다.

[0361] 화학식 II-C의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-C1의 화합물

[0362] [화학식 II-C1]

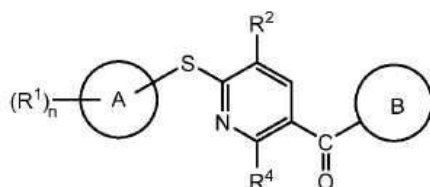


[0363]

[0364] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0365] 화학식 II의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-D의 화합물

[0366] [화학식 II-D]



[0367]

[0368] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[0369] B는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환된다.

[0370] 화학식 II-D의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-D1의 화합물

[0371] [화학식 II-D1]

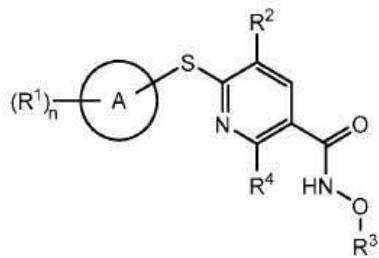


[0372]

[0373] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0374] 화학식 II의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-E의 화합물

[0375] [화학식 II-E]

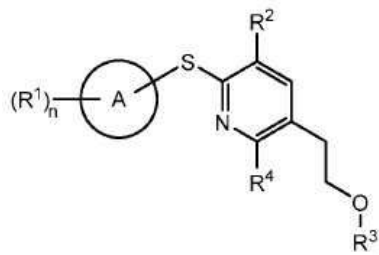


[0376]

[0377] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0378] 화학식 II의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-F의 화합물

[0379] [화학식 II-F]

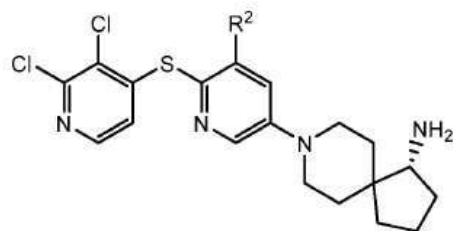


[0380]

[0381] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0382] 화학식 II의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-G의 화합물

[0383] [화학식 II-G]

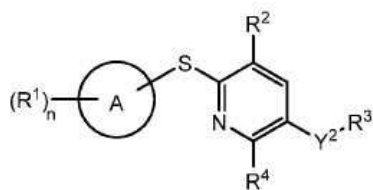


[0384]

[0385] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중 R²는 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0386] 화학식 II의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 II-H의 화합물

[0387] [화학식 II-H]



[0388]

[0389] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[0390] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0391] Y^2 는 $-NR^a-$, $-(CR^a)_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^a)_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, 또는 $-OC(O)O-$ 이고(Y^2 의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y^2 모이어티의 우측 결합은 R^3 에 결합됨);

[0392] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, 또는 $-CO_2R^5$ 이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NO_2$, 옥소, $-CN$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0393] R^2 는 $-OH$, $-CN$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

[0394] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-OH$, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-NH_2$ 로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

[0395] R^3 는 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이거나(각각의 알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);

[0396] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);

[0397] R^4 는 $-H$, $-D$, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이거나(각각의 알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);

- [0398] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3 - C_{12} 시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환됨);
- [0399] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_2$ - C_6 알케닐, $-C_4$ - C_8 시클로알케닐, $-C_2$ - C_6 알키닐, $-C_3$ - C_8 시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, $-OR^7$, $-SR^7$, 할로젠, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, 또는 -CN이고;
- [0400] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_2$ - C_6 알케닐, $-C_4$ - C_8 시클로알케닐, $-C_2$ - C_6 알키닐, $-C_3$ - C_8 시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$, 또는 -CN으로 치환됨);
- [0401] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;
- [0402] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.
- [0403] 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환된 $-C_1$ - C_6 알킬이다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 1개 이상의 -OH로 치환된 $-C_1$ - C_6 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^4 는 $-CH_2$ -OH이다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 -H이다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-C_1$ - C_6 할로알킬 또는 $-C_1$ - C_6 하이드록시알킬이다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-CF_2OH$ 또는 $-CHFOH$ 이다.
- [0404] 화학식 II-H의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-(CR^a)_m$ -이다. 화학식 II-H의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-NR^a$ -이다.
- [0405] 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 시클로알킬이다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬이다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 아틸이다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, A는 페닐이다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로아틸이다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, A는 피리디닐이다.
- [0406] 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2이다.
- [0407] 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 할로젠 또는 $-NR^5R^6$ 이다. 이러한 특정 구현예에서, R^5 및 R^6 는 모두 -H이다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 $-NH_2$ 이다.
- [0408] 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 -OH이다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_1$ - C_6 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^2 는 메틸이다.
- [0409] 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^a 는 -H이다.
- [0410] 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 $-C_1$ - C_6 알킬이다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클이다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 5 내지 12원의 다환 헤테로사이클이다.

[0411] 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, 또는 $-NH_2$ 로 치환된다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다.

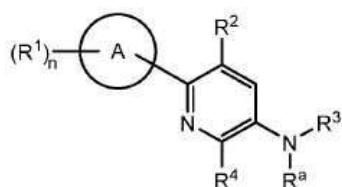
[0412] 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, 또는 $-OH$ 로 치환된다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다.

[0413] 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, 또는 $-OH$ 로 치환된다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다.

[0414] 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, 또는 $-OH$ 로 치환된다. 화학식 II-H의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다.

[0415] 화학식 III의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 III-A의 화합물

[0416] [화학식 III-A]

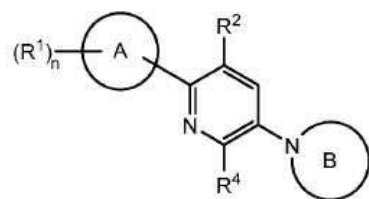


[0417]

[0418] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0419] 화학식 III-A의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 III-A1의 화합물

[0420] [화학식 III-A1]



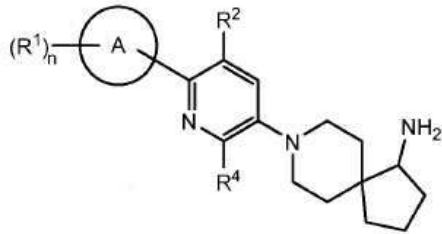
[0421]

[0422] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[0423] B는 부착되는 질소 원자와 함께, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, 또는 $-NH_2$ 로 치환된다.

[0424] 화학식 III-A의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 III-A2의 화합물

[0425] [화학식 III-A2]

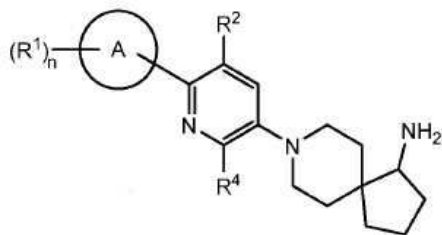


[0426]

[0427] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0428] 화학식 III-A의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 III-A3의 화합물

[0429] [화학식 III-A3]

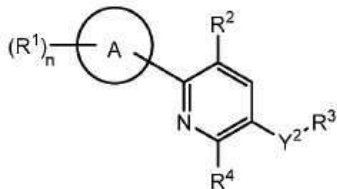


[0430]

[0431] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0432] 화학식 III의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 III-B의 화합물

[0433] [화학식 III-B]



[0434]

[0435] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[0436] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0437] Y^2 는 $-NR^a-$, $-(CR^a_2)_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^a_2)_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, 또는 $-OC(O)O-$ 이고(Y^2 의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y^2 모이어티의 우측 결합은 R^3 에 결합됨);

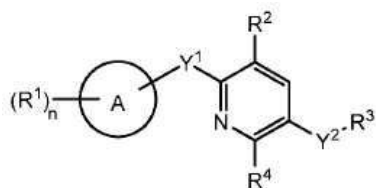
[0438] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, 또는 $-CO_2R^5$ 이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NO_2$, 옥소, $-CN$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

- [0439] R^2 는 -OH, -CN, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);
- [0440] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 -C₁-C₆알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -NH₂로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);
- [0441] R^3 는 -C₁-C₆알킬 또는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이거나(각각의 알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환됨);
- [0442] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환됨);
- [0443] R^4 는 -H, -D, 또는 -C₁-C₆알킬이거나(각각의 알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);
- [0444] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C₃-C₁₂시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환됨);
- [0445] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, -OR⁷, -SR⁷, 할로젠, -NR⁷R⁸, -NO₂, 또는 -CN이고;
- [0446] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, 또는 -CN으로 치환됨);
- [0447] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;
- [0448] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.
- [0449] 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 할로젠, 또는 옥소로 치환된 -C₁-C₆알킬이다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 1개 이상의 -OH로 치환된 -C₁-C₆알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^4 는 -CH₂-OH이다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 -H이다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 -C₁-C₆할로알킬 또는 -C₁-C₆하이드록시알킬이다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 -CF₂OH 또는 -CHFOH이다.
- [0450] 화학식 III-B의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 -(CR^a)_m-이다. 화학식 III-B의 화합물의 하나 이상의

구현예에서, Y^2 는 $-NR^a$ -이다.

- [0451] 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 시클로알킬이다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬이다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 아릴이다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, A는 페닐이다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로아릴이다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, A는 피리디닐이다.
- [0452] 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2이다.
- [0453] 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 할로젠 또는 $-NR^5R^6$ 이다. 이러한 특정 구현예에서, R^5 및 R^6 는 모두 -H이다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 $-NH_2$ 이다.
- [0454] 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 -OH이다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^2 는 메틸이다.
- [0455] 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^a 는 -H이다.
- [0456] 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클이다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 5 내지 12원의 다환 헤테로사이클이다.
- [0457] 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환된다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다.
- [0458] 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, 또는 -OH로 치환된다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다.
- [0459] 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, 또는 -OH로 치환된다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다.
- [0460] 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, 또는 -OH로 치환된다. 화학식 III-B의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다.
- [0461] 화학식 I-X의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 I-X1의 화합물

[0462] [화학식 I-X1]



[0463]

[0464] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[0465] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0466] Y¹은 -S- 또는 직접 결합이고;

[0467] Y²는 -NR^a-, -(CR^a₂)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a₂)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)-, 또는 -OC(O)O-이고(Y²의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y² 모이어티의 우측 결합은 도시된 바와 같이 R³에 결합됨);

[0468] R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, -OH, 할로젠, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, 또는 -CO₂R⁵이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NO₂, 옥소, -CN, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0469] R²는 -OH, -CN, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

[0470] R^a는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 -C₁-C₆알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -NH₂로 치환되고, 2개의 R^a는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

[0471] R³는 -H, -C₁-C₆알킬 또는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이거나(각각의 알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환됨);

[0472] R³는 R^a와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환됨);

[0473] R⁴는 -H, -D, -C₁-C₆알킬, -NH-NHR⁵, -NH-OR⁵, -O-NR⁵R⁶, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)NHR⁵, -NHS(O)₂R⁵, -NHS(O)₂NHR⁵,

$-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이거나(각각의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클릴은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환되고; 각각의 아릴은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 또는 할로젠으로 치환됨);

[0474] R^3 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환되고, 헤테로사이클은 선택적으로 헤테로사이클 내에 $-S(O)_2-$ 를 포함함);

[0475] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, $-OR^7$, $-SR^7$, 할로젠, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, 또는 $-CN$ 이고;

[0476] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, 또는 $-CN$ 으로 치환됨);

[0477] m 은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0478] n 은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0479] 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 1개 이상의 $-OH$ 로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^4 는 $-CH_2-OH$ 이다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-H$ 이다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-C_1-C_6$ 할로알킬 또는 $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬이다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-CF_2OH$ 또는 $-CHF_2OH$ 이다.

[0480] 화학식 I-X1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-(CR^a)_m-$ 이다. 화학식 I-X1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-NR^a-$ 이다. 화학식 I-X1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^1 은 $-S-$ 이다. 화학식 I-X1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^1 은 직접 결합이다.

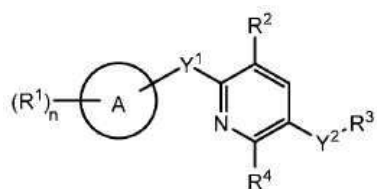
[0481] 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 시클로알킬이다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬이다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 아릴이다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, A는 페닐이다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로아릴이다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, A는 피리디닐이다.

[0482] 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, n 은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, n 은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2이다.

[0483] 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, 할로젠 또는 $-NR^5R^6$ 이다. 이러한 특정 구현예에서, R^5 및 R^6 는 모두 $-H$ 이다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 $-NH_2$ 이다.

[0484] 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 $-OH$ 이다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^2 는 메틸이다.

- [0485] 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 -H이다.
- [0486] 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬이다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클이다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 5 내지 12원의 다환 헤테로사이클이다.
- [0487] 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환된다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬 또는 -NH₂로 치환된다.
- [0488] 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -NH₂, 또는 -OH로 치환된다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬 또는 -NH₂로 치환된다.
- [0489] 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -NH₂, 또는 -OH로 치환된다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬 또는 -NH₂로 치환된다.
- [0490] 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -NH₂, 또는 -OH로 치환된다. 화학식 I-X1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬 또는 -NH₂로 치환된다.
- [0491] 화학식 I-Y의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 I-Y1의 화합물
- [0492] [화학식 I-Y1]



- [0493]
- [0494] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,
- [0495] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;
- [0496] Y^1 은 -S- 또는 직접 결합이고;
- [0497] Y^2 는 $-NR^a-$, $-(CR^a_2)_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^a_2)_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, 또는 $-OC(O)O-$ 이고(Y^2 의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y^2

모이어티의 우측 결합은 도시된 바와 같이 R^3 에 결합됨);

[0498] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, -OH, 할로젠, $-NO_2$, -CN, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, 또는 $-CO_2R^5$ 이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0499] R^2 는 -OH, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

[0500] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-NH_2$ 로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

[0501] R^b 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환됨);

[0502] R^3 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-(CH_2)_n-R^b$ 이거나(각각의 알킬, 헤테로사이클, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, 헤테로사이클릴, 또는 스피로헤테로사이클릴로 치환됨);

[0503] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환됨);

[0504] R^4 는 -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, -OH, -CN, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 아릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이거나(각각의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환되고; 각각의 아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 또는 할로젠으로

치환됨);

- [0505] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3 - C_{12} 시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환되고, 헤테로사이클은 선택적으로 헤테로사이클 내에 $-S(O)_2-$ 를 포함함);
- [0506] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_2$ - C_6 알케닐, $-C_4$ - C_8 시클로알케닐, $-C_2$ - C_6 알키닐, $-C_3$ - C_8 시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, $-OR^7$, $-SR^7$, 할로젠, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, 또는 $-CN$ 이고;
- [0507] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_2$ - C_6 알케닐, $-C_4$ - C_8 시클로알케닐, $-C_2$ - C_6 알키닐, $-C_3$ - C_8 시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, 또는 $-CN$ 으로 치환됨);
- [0508] m 은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;
- [0509] n 은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.
- [0510] 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환된 $-C_1$ - C_6 알킬이다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 1개 이상의 $-OH$ 로 치환된 $-C_1$ - C_6 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^4 는 $-CH_2-OH$ 이다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-H$ 이다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-C_1$ - C_6 할로알킬 또는 $-C_1$ - C_6 하이드록시알킬이다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-CF_2OH$ 또는 $-CHF_2OH$ 이다.
- [0511] 화학식 I-Y1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-(CR^a)_m-$ 이다. 화학식 I-Y1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-NR^a-$ 이다. 화학식 I-Y1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^1 은 $-S-$ 이다. 화학식 I-Y1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^1 은 직접 결합이다.
- [0512] 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, A 는 단환 또는 다환 시클로알킬이다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, A 는 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬이다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, A 는 단환 또는 다환 아릴이다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, A 는 페닐이다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, A 는 단환 또는 다환 헤테로아릴이다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, A 는 피리디닐이다.
- [0513] 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, n 은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, n 은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2이다.
- [0514] 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, 할로젠 또는 $-NR^5R^6$ 이다. 이러한 특정 구현예에서, R^5 및 R^6 는 모두 $-H$ 이다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 $-NH_2$ 이다.
- [0515] 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 $-OH$ 이다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_1$ - C_6 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^2 는 메틸이다.
- [0516] 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 $-H$ 이다.
- [0517] 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 $-C_1$ - C_6 알킬이다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이다. 화학식 I-Y1의 하나 이상

의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클이다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 5 내지 12원의 다환 헤테로사이클이다.

[0518]

화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다.

[0519]

화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다.

[0520]

화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다.

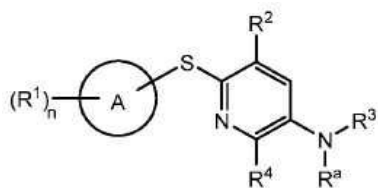
[0521]

화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다. 화학식 I-Y1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다.

[0522]

화학식 I-Y 또는 I-Y1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 I-Y2의 화합물

[0523] [화학식 I-Y2]



[0524]

[0525] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0526] 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬이다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 아릴이다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, A는 페닐이다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로아릴이다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, A는 피리디닐이다.

[0527] 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2이다.

[0528] 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, 할로젠 또는 -NR⁵R⁶이다. 이러한 특정 구현예에서, R⁵ 및 R⁶는 모두 -H이다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 -NH₂이다.

[0529] 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R²는 -OH이다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R²는 선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R²는 메틸이다.

[0530] 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R⁴는 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 할로젠, 또는 옥소로 치환된 -C₁-C₆알킬이다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R⁴는 1개 이상의 -OH로 치환된 -C₁-C₆알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R⁴는 -CH₂-OH이다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R⁴는 -H이다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R⁴는 -C₁-C₆할로알킬 또는 -C₁-C₆하이드록시알킬이다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R⁴는 -CF₂OH 또는 -CHFOH이다.

[0531] 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환된다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬 또는 -NH₂로 치환된다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, -NH₂, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환된다.

[0532] 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환된다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬 또는 -NH₂로 치환된다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원

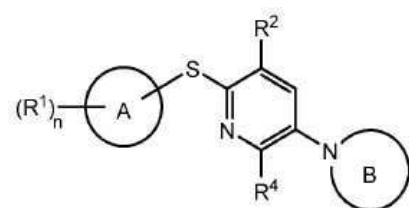
의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다.

[0533] 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다.

[0534] 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다. 화학식 I-Y2의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다.

[0535] 화학식 I-Y 또는 I-Y1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 I-Y3의 화합물

[0536] [화학식 I-Y3]



[0537] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[0538]

[0539] B는 부착되는 질소 원자와 함께, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다. 이러한 특정 구현예에서, 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다.

[0540] 화학식 I-Y3의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로사이클로알킬이다. 화학식 I-Y3의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 아릴이다. 화학식 I-Y3의 하나 이상의 구현예에서, A는 페닐이다. 화학식 I-Y3의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로아릴이다. 화학식 I-Y3의 하나 이상의 구현예에서, A는 피리디닐이다.

[0541] 화학식 I-Y3의 하나 이상의 구현예에서, n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다. 화학식 I-Y3의 하나 이상의 구현예에서, n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2이다.

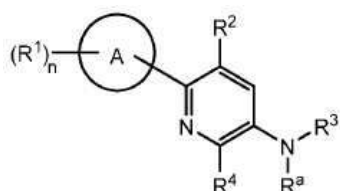
[0542] 화학식 I-Y3의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 할로젠 또는 $-NR^5R^6$ 이다. 이러한 특정 구현예에서, R^5 및 R^6 는 모두 -H이다. 화학식 I-Y3의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 $-NH_2$ 이다.

[0543] 화학식 I-Y3의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 -OH이다. 화학식 I-Y3의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^2 는 메틸이다.

[0544] 화학식 I-Y3의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I-Y3의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 1개 이상의 -OH로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^4 는 $-CH_2-OH$ 이다. 화학식 I-Y3의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 -H이다. 화학식 I-Y3의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-C_1-C_6$ 할로알킬 또는 $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬이다. 화학식 I-Y3의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-CF_2OH$ 또는 $-CHFOH$ 이다.

[0545] 화학식 I-Y 또는 I-Y1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 I-Y4의 화합물

[0546] [화학식 I-Y4]



[0547]

[0548] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이다.

[0549] 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬이다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 아릴이다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, A는 페닐이다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로아릴이다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, A는 피리디닐이다.

[0550] 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2이다.

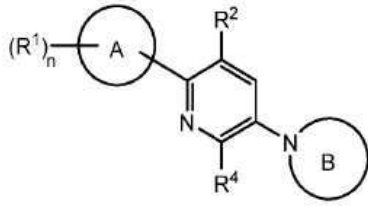
[0551] 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 할로젠 또는 $-NR^5R^6$ 이다. 이러한 특정 구현예에서, R^5 및 R^6 는 모두 -H이다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 $-NH_2$ 이다.

[0552] 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 -OH이다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^2 는 메틸이다.

[0553] 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 1개 이상의 -OH로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^4 는 $-CH_2-OH$ 이다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 -H이다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-C_1-C_6$ 할로알킬 또는 $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬이다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-CF_2OH$ 또는 $-CHFOH$ 이다.

- [0554] 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다.
- [0555] 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다.
- [0556] 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다.
- [0557] 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다. 화학식 I-Y4의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다.
- [0558] 화학식 I-Y 또는 I-Y1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 I-Y5의 화합물

[0559] [화학식 I-Y5]



[0560]

[0561] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[0562] B는 부착되는 질소 원자와 함께, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다. 이러한 특정 구현예에서, 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다.

[0563] 화학식 I-Y5의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬이다. 화학식 I-Y5의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 아릴이다. 화학식 I-Y5의 하나 이상의 구현예에서, A는 페닐이다. 화학식 I-Y5의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로아릴이다. 화학식 I-Y5의 하나 이상의 구현예에서, A는 피리디닐이다.

[0564] 화학식 I-Y5의 하나 이상의 구현예에서, n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다. 화학식 I-Y5의 하나 이상의 구현예에서, n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2이다.

[0565] 화학식 I-Y5의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, 할로젠 또는 $-NR^5R^6$ 이다. 이러한 특정 구현예에서, R^5 및 R^6 는 모두 $-H$ 이다. 화학식 I-Y5의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 $-NH_2$ 이다.

[0566] 화학식 I-Y5의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 $-OH$ 이다. 화학식 I-Y5의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^2 는 메틸이다.

[0567] 화학식 I-Y5의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I-Y5의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 1개 이상의 $-OH$ 로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^4 는 $-CH_2-OH$ 이다. 화학식 I-Y5의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-H$ 이다. 화학식 I-Y5의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-C_1-C_6$ 할로알킬 또는 $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬이다. 화학식 I-Y5의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-CF_2OH$ 또는 $-CHFOH$ 이다.

[0568] 본 발명은 다음 특징 중 한 가지, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 이상을 갖는 화학식 I-Y2 또는 I-Y4의 화합물을 제공한다.

[0569] a) A는 단환 또는 다환 아릴임;

[0570] b) n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2임;

[0571] c) R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 할로젠, 또는 $-NH_2$ 임;

[0572] d) R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 예컨대 메틸, 또는 $-OH$ 임;

[0573] e) R^3 과 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨; 및

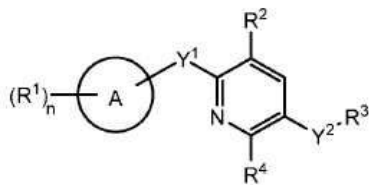
- [0574] f) R^4 는 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 임.
- [0575] 본 발명은 다음 특징 중 한 가지, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 이상을 갖는 화학식 I-Y2 또는 I-Y4의 화합물을 제공한다.
- [0576] a) A는 페닐임;
- [0577] b) n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2임;
- [0578] c) R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 할로젠, 또는 $-\text{NH}_2$ 임;
- [0579] d) R^2 는 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 예컨대 메틸, 또는 -OH임;
- [0580] e) R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, -OH, 또는 $-\text{NH}_2$ 로 치환됨; 및
- [0581] f) R^4 는 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 임.
- [0582] 본 발명은 다음 특징 중 한 가지, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 이상을 갖는 화학식 I-Y2 또는 I-Y4의 화합물을 제공한다.
- [0583] a) A는 단환 또는 다환 헤테로아릴임;
- [0584] b) n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2임;
- [0585] c) R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 할로젠, 또는 $-\text{NH}_2$ 임;
- [0586] d) R^2 는 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 예컨대 메틸, 또는 -OH임;
- [0587] e) R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, -OH, 또는 $-\text{NH}_2$ 로 치환됨; 및
- [0588] f) R^4 는 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 임.
- [0589] 본 발명은 다음 특징 중 한 가지, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 이상을 갖는 화학식 I-Y2 또는 I-Y4의 화합물을 제공한다.
- [0590] a) A는 피리디닐임;
- [0591] b) n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2임;
- [0592] c) R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 할로젠, 또는 $-\text{NH}_2$ 임;
- [0593] d) R^2 는 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 예컨대 메틸, 또는 -OH임;
- [0594] e) R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, -OH, 또는 $-\text{NH}_2$ 로 치환됨; 및
- [0595] f) R^4 는 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 임.
- [0596] 본 발명은 다음 특징 중 한 가지, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 이상을 갖는 화학식 I-Y2 또는 I-Y4의 화합물을 제공한다.
- [0597] a) A는 단환 또는 다환 아릴임;
- [0598] b) n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2임;

- [0599] c) R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 할로젠, 또는 $-NH_2$ 임;
- [0600] d) R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 예컨대 메틸, 또는 -OH임;
- [0601] e) R^3 과 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨; 및
- [0602] f) R^4 는 $-CH_2-OH$ 임.
- [0603] 본 발명은 다음 특징 중 한 가지, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 이상을 갖는 화학식 I-Y2 또는 I-Y4의 화합물을 제공한다.
- [0604] a) A는 페닐임;
- [0605] b) n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2임;
- [0606] c) R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 할로젠, 또는 $-NH_2$ 임;
- [0607] d) R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 예컨대 메틸, 또는 -OH임;
- [0608] e) R^3 과 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨; 및
- [0609] f) R^4 는 $-CH_2-OH$ 임.
- [0610] 본 발명은 다음 특징 중 한 가지, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 이상을 갖는 화학식 I-Y2 또는 I-Y4의 화합물을 제공한다.
- [0611] a) A는 단환 또는 다환 헤테로아릴임;
- [0612] b) n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2임;
- [0613] c) R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 할로젠, 또는 $-NH_2$ 임;
- [0614] d) R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 예컨대 메틸, 또는 -OH임;
- [0615] e) R^3 과 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨; 및
- [0616] f) R^4 는 $-CH_2-OH$ 임.
- [0617] 본 발명은 다음 특징 중 한 가지, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 이상을 갖는 화학식 I-Y2 또는 I-Y4의 화합물을 제공한다.
- [0618] a) A는 피리디닐임;
- [0619] b) n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2임;
- [0620] c) R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 할로젠, 또는 $-NH_2$ 임;
- [0621] d) R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 예컨대 메틸, 또는 -OH임;
- [0622] e) R^3 과 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨; 및

- [0623] f) R^4 는 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 임.
- [0624] 본 발명은 다음 특징 중 한 가지, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 이상을 갖는 화학식 I-Y3 또는 I-Y5의 화합물을 제공한다.
- [0625] a) A는 단환 또는 다환 아릴임;
- [0626] b) n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2임;
- [0627] c) R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-\text{H}$, 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, 할로젠, 또는 $-\text{NH}_2$ 임;
- [0628] d) R^2 는 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, 예컨대 메틸, 또는 $-\text{OH}$ 임;
- [0629] e) B는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, $-\text{OH}$, 또는 $-\text{NH}_2$ 로 치환됨; 및
- [0630] f) R^4 는 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 임.
- [0631] 본 발명은 다음 특징 중 한 가지, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 이상을 갖는 화학식 I-Y3 또는 I-Y5의 화합물을 제공한다.
- [0632] a) A는 페닐임;
- [0633] b) n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2임;
- [0634] c) R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-\text{H}$, 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, 할로젠, 또는 $-\text{NH}_2$ 임;
- [0635] d) R^2 는 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, 예컨대 메틸, 또는 $-\text{OH}$ 임;
- [0636] e) B는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ 로 치환됨; 및
- [0637] f) R^4 는 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 임.
- [0638] 본 발명은 다음 특징 중 한 가지, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 이상을 갖는 화학식 I-Y3 또는 I-Y5의 화합물을 제공한다.
- [0639] a) A는 단환 또는 다환 헤테로아릴임;
- [0640] b) n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2임;
- [0641] c) R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-\text{H}$, 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, 할로젠, 또는 $-\text{NH}_2$ 임;
- [0642] d) R^2 는 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, 예컨대 메틸, 또는 $-\text{OH}$ 임;
- [0643] e) B는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, $-\text{OH}$, 또는 $-\text{NH}_2$ 로 치환됨; 및
- [0644] f) R^4 는 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 임.
- [0645] 본 발명은 다음 특징 중 한 가지, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 이상을 갖는 화학식 I-Y3 또는 I-Y5의 화합물을 제공한다.
- [0646] a) A는 피리디닐임;
- [0647] b) n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2임;

- [0648] c) R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, 선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬, 할로젠, 또는 -NH₂임;
- [0649] d) R²는 선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬, 예컨대 메틸, 또는 -OH임;
- [0650] e) B는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환됨; 및
- [0651] f) R⁴는 -CH₂-OH임.
- [0652] 본 발명은 다음 특징 중 한 가지, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 이상을 갖는 화학식 I-Y3 또는 I-Y5의 화합물을 제공한다.
- [0653] a) A는 단환 또는 다환 아릴임;
- [0654] b) n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2임;
- [0655] c) R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, 선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬, 할로젠, 또는 -NH₂임;
- [0656] d) R²는 선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬, 예컨대 메틸, 또는 -OH임;
- [0657] e) B는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클이고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환됨; 및
- [0658] f) R⁴는 -CH₂-OH임.
- [0659] 본 발명은 다음 특징 중 한 가지, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 이상을 갖는 화학식 I-Y3 또는 I-Y5의 화합물을 제공한다.
- [0660] a) A는 페닐임;
- [0661] b) n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2임;
- [0662] c) R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, 선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬, 할로젠, 또는 -NH₂임;
- [0663] d) R²는 선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬, 예컨대 메틸, 또는 -OH임;
- [0664] e) B는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클이고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환됨; 및
- [0665] f) R⁴는 -CH₂-OH임.
- [0666] 본 발명은 다음 특징 중 한 가지, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 이상을 갖는 화학식 I-Y3 또는 I-Y5의 화합물을 제공한다.
- [0667] a) A는 단환 또는 다환 헤테로아릴임;
- [0668] b) n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2임;
- [0669] c) R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, 선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬, 할로젠, 또는 -NH₂임;
- [0670] d) R²는 선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬, 예컨대 메틸, 또는 -OH임;
- [0671] e) B는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클이고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환됨; 및

- [0672] f) R^4 는 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 임.
- [0673] 본 발명은 다음 특징 중 한 가지, 두 가지, 세 가지, 네 가지, 또는 그 이상을 갖는 화학식 I-Y3 또는 I-Y5의 화합물을 제공한다.
- [0674] a) A는 피리디닐임;
- [0675] b) n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2임;
- [0676] c) R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-\text{H}$, 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, 할로젠, 또는 $-\text{NH}_2$ 임;
- [0677] d) R^2 는 선택적으로 치환된 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, 예컨대 메틸, 또는 $-\text{OH}$ 임;
- [0678] e) B는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클이고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, $-\text{OH}$, 또는 $-\text{NH}_2$ 로 치환됨; 및
- [0679] f) R^4 는 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 임.
- [0680] 화학식 I-Y 또는 화학식 I-Y1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 I-Y6의 화합물
- [0681] [화학식 I-Y6]



- [0682] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,
- [0684] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0685] Y^1 은 $-\text{S}-$ 이고;
- [0686] Y^2 는 $-\text{NR}^a-$ 이고(Y^2 의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y^2 모이어티의 우측 결합은 도시된 바와 같이 R^3 에 결합됨);
- [0687] R^3 는 R^a 와 결합되어 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, 또는 $-\text{CH}_2\text{F}$ 로 치환됨);
- [0688] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-\text{H}$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, $-\text{OH}$, 할로젠, 또는 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 이고;
- [0689] R^2 는 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬 또는 $-\text{OH}$ 이고;
- [0690] R^4 는 $-\text{H}$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 할로알킬, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 하이드록시알킬, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_2\text{OH}$, 또는 $-\text{CHFOH}$ 이거나(알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);
- [0691] R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로, 각 경우에, $-\text{H}$ 또는 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬이고;
- [0692] n은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.
- [0693] 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 선택적으로 1개 이상의 $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환된

-C₁-C₆알킬이다. 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R⁴는 1개 이상의 -OH로 치환된 -C₁-C₆알킬이다. 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R⁴는 -CH₂-OH이다. 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R⁴는 -H이다. 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R⁴는 -C₁-C₆할로알킬 또는 -C₁-C₆하이드록시알킬이다. 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R⁴는 -CF₂OH 또는 -CHFOH이다.

[0694] 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R²는 -OH이다. 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R²는 -C₁-C₆알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R²는 메틸이다.

[0695] 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 아릴이다. 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, A는 페닐이다. 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로아릴이다. 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, A는 피리디닐이다.

[0696] 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다. 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2이다.

[0697] 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, 할로젠 또는 -NR⁵R⁶이다. 이러한 특정 구현예에서, R⁵ 및 R⁶는 모두 -H이다. 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 -NH₂이다.

[0698] 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환된다. 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬 또는 -NH₂로 치환된다.

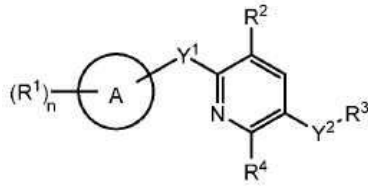
[0699] 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환된다. 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬 또는 -NH₂로 치환된다.

[0700] 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환된다. 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬 또는 -NH₂로 치환된다.

[0701] 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환된다. 화학식 I-Y6의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬 또는 -NH₂로 치환된다.

[0702] 화학식 I-Y 또는 화학식 I-Y1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 I-Y7의 화합물

[0703] [화학식 I-Y7]



[0704]

[0705] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[0706] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0707] Y¹은 직접 결합이고;

[0708] Y²는 -NR^a-이고(Y²의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y² 모이어티의 우측 결합은 도시된 바와 같이 R³에 결합됨);

[0709] R³는 R^a와 결합되어 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성 하고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환됨);

[0710] R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, -C₁-C₆알킬, -OH, 할로젠, 또는 -NR⁵R⁶이고;

[0711] R²는 -C₁-C₆알킬 또는 -OH이고;

[0712] R⁴는 -H, -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆할로알킬, -C₁-C₆하이드록시알킬, -CH₂OH, -CF₂OH, 또는 -CHFOH이거나(알킬은 선택적 으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);

[0713] R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로, 각 경우에, -H 또는 -C₁-C₆알킬이고;

[0714] n은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0715] 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R⁴는 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 할로젠, 또는 옥소로 치환된 -C₁-C₆알킬이다. 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R⁴는 1개 이상의 -OH로 치환된 -C₁-C₆알킬이다. 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R⁴는 -CH₂-OH이다. 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R⁴는 -H이다. 화학 식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R⁴는 -C₁-C₆할로알킬 또는 -C₁-C₆하이드록시알킬이다. 화학식 I-Y7의 하나 이 상의 구현예에서, R⁴는 -CF₂OH 또는 -CHFOH이다.

[0716] 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R²는 -OH이다. 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R²는 -C₁-C₆알킬 이다. 이러한 특정 구현예에서, R²는 메틸이다.

[0717] 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 아릴이다. 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, A는 페닐이다. 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로아릴이다. 화학식 I-Y7의 하 나 이상의 구현예에서, A는 피리디닐이다.

[0718] 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다. 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, n은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2이다.

[0719] 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, 할로젠 또는 -NR⁵R⁶이다. 이러한 특정 구현예에서, R⁵ 및 R⁶는 모두 -H이다. 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H,

메틸, 플루오로, 클로로, 또는 -NH₂이다.

[0720] 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환된다. 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬 또는 -NH₂로 치환된다.

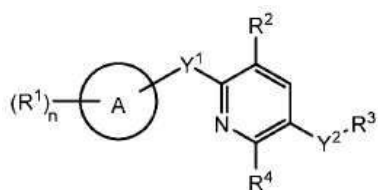
[0721] 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환된다. 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬 또는 -NH₂로 치환된다.

[0722] 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환된다. 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬 또는 -NH₂로 치환된다.

[0723] 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -NH₂, -OH, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환된다. 화학식 I-Y7의 하나 이상의 구현예에서, R³와 R^a는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬 또는 -NH₂로 치환된다.

[0724] 화학식 I-Z의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, 화합물은 화학식 I-Z1의 화합물

[0725] [화학식 I-Z1]



[0726] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,
[0727] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0729] Y¹은 -S-, 직접 결합, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH-, 또는 -S(O)-이고;

[0730] Y²는 -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)-, 또는 -OC(O)O-이고(Y²의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y² 모이어티의 우측 결합은 도시된 바와 같이 R³에 결합됨);

- [0731] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, -OH, 할로젠, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, 또는 -CO₂R⁵이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NO₂, 옥소, -CN, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);
- [0732] R^2 는 -OH, -CN, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, F, Br, I, -C₃-C₈시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);
- [0733] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 -C₁-C₆알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -NH₂로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);
- [0734] R^b 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈시클로알킬, -C₂-C₆알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, -(CH₂)_nOH, -C₁-C₆알킬, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환됨);
- [0735] R^3 는 -H, -C₁-C₆알킬, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 -(CH₂)_n- R^b 이거나(각각의 알킬, 헤테로사이클, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, -NH₂, -OR^b, -NHR^b, -(CH₂)_nOH, 헤테로사이클릴, 또는 스피로헤테로사이클릴로 치환됨);
- [0736] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, -NH₂, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환됨);
- [0737] R^4 는 -H, -D, -C₁-C₆알킬, -NH-NHR⁵, -NH-OR⁵, -O-NR⁵R⁶, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)NHR⁵, -NHS(O)₂R⁵, -NHS(O)₂NHR⁵, -S(O)₂OH, -C(O)OR⁵, -NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nR^b, -C(O)R^b, -OH, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, C₃-C₈시클로알킬, 아릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이거나(각각의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 할로젠, 또는 옥소로 치환되고; 각각의 아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 또는 할로젠으로 치환됨);

- [0738] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3 - C_{12} 시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환되고, 헤테로사이클은 선택적으로 헤테로사이클 내에 $-S(O)_2-$ 를 포함함);
- [0739] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_2$ - C_6 알케닐, $-C_4$ - C_8 시클로알케닐, $-C_2$ - C_6 알키닐, $-C_3$ - C_8 시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, $-OR^7$, $-SR^7$, 할로젠, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, 또는 $-CN$ 이고;
- [0740] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_2$ - C_6 알케닐, $-C_4$ - C_8 시클로알케닐, $-C_2$ - C_6 알키닐, $-C_3$ - C_8 시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, 또는 $-CN$ 으로 치환됨);
- [0741] m 은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;
- [0742] n 은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.
- [0743] 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환된 $-C_1$ - C_6 알킬이다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 1개 이상의 $-OH$ 로 치환된 $-C_1$ - C_6 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^4 는 $-CH_2-OH$ 이다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-H$ 이다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-C_1$ - C_6 할로알킬 또는 $-C_1$ - C_6 하이드록시알킬이다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-CF_2OH$ 또는 $-CHFOH$ 이다.
- [0744] 화학식 I-Z1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-(CR^a)_m-$ 이다. 화학식 I-Z1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-NR^a-$ 이다. 화학식 I-Z1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^1 은 $-S-$ 이다. 화학식 I-Z1의 화합물의 하나 이상의 구현예에서, Y^1 은 직접 결합이다.
- [0745] 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 시클로알킬이다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬이다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 아릴이다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, A는 페닐이다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로아릴이다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, A는 피리디닐이다.
- [0746] 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, n 은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 또는 3이다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, n 은 독립적으로, 각 경우에, 1 또는 2이다.
- [0747] 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, 할로젠 또는 $-NR^5R^6$ 이다. 이러한 특정 구현예에서, R^5 및 R^6 는 모두 $-H$ 이다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 $-NH_2$ 이다.
- [0748] 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 $-OH$ 이다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_1$ - C_6 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^2 는 메틸이다.
- [0749] 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1$ - C_6 알킬, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1$ - C_6 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치

환된다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다.

[0750] 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다.

[0751] 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다.

[0752] 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-NH_2$ 로 치환된다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환된다.

[0753] 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^a 는 $-H$ 이다.

[0754] 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클이다. 화학식 I-Z1의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 5 내지 12원의 다환 헤테로사이클이다.

[0755] 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로시클

로알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 아릴이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, A는 단환 또는 다환 헤테로아릴이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, A는 페닐이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, A는 피리디닐이다.

[0756] 화학식 I, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, Y^1 은 -S-이다. 화학식 I, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, Y^1 은 직접 결합이다.

[0757] 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-NR^a-$ 이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-(CR^a)_m-$ 이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-C(O)-$ 이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-C(R^a)_2NH-$ 또는 $-(CR^a)_mO-$ 이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(S)-$, 또는 $-C(S)N(R^a)-$ 이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, 또는 $-C(O)N(R^a)O-$ 이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, Y^2 는 $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, 또는 $-OC(O)O-$ 이다.

[0758] 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 할로젠, -OH, -CN, 및 $-NR^5R^6$ 로부터 선택된다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 할로젠, -OH, 및 $-NR^5R^6$ 로부터 선택된다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 할로젠, 및 $-NR^5R^6$ 로부터 선택된다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 $-NH_2$ 로부터 선택된다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, 메틸, 플루오로, 클로로, 및 $-NH_2$ 로부터 선택된다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H 또는 $-NH_2$ 이다.

[0759] 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 -OH이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, $-C_1-C_6$ 알킬은 메틸이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 -CN이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_2-C_6$ 알케닐이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_4-C_8$ 시클로알케닐이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_2-C_6$ 알키닐이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 선택적으로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 아릴이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^2 는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나

이상의 구현예에서, R^2 는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0760] 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^a 는 -H이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^a 는 -OH이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^a 는 선택적으로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^a 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다.

[0761] 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^b 는 H이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^b 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^b 는 선택적으로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^b 는 선택적으로 치환된 $-C_2-C_6$ 알케닐이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^b 는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0762] 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^3 는 선택적으로 치환된 5 내지 12원의 다환 헤테로사이클이다.

[0763] 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 -H이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 -OH로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-CH_2OH$ 이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^4 는 $-CF_2OH$ 또는 $-CHFOH$ 이다.

[0764] 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성한다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성한다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 선택적으로 치환된 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성한다.

[0765] 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^a 와 R^4 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 선택적으로 치환된 단환 또는 다환의 3 내지 12원 시클로알킬을 형성한다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 하나 이상의 구현예에서, R^a 와 R^4 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 선택적으로 치환된 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성한다.

[0766] 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 일 변형예에서, R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬이고 R^4 는 H이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 특정 예에서, R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬이고 R^4 는 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y,

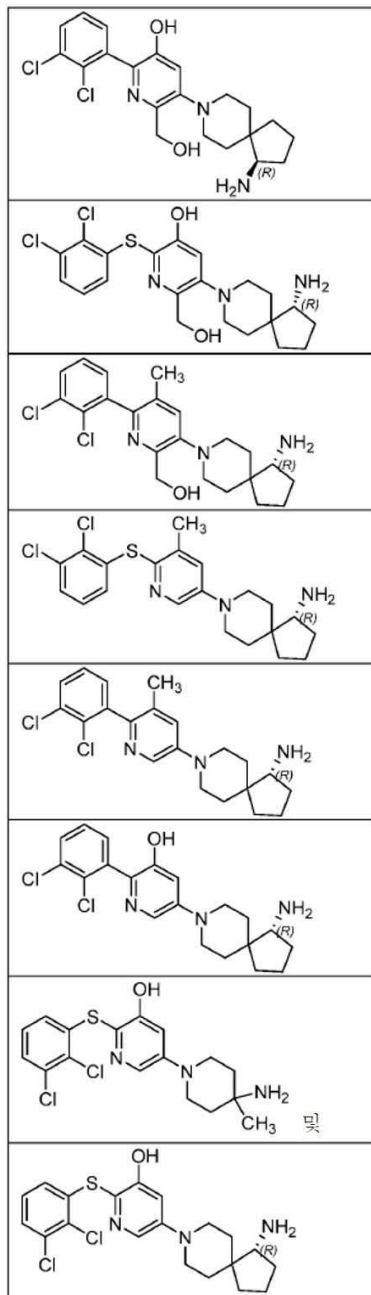
또는 I-Z의 특정 예에서, R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬이고 R^4 는 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 특정 예에서, R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬이고 R^4 는 $-OH$ 로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^4 는 $-CH_2OH$ 이다.

[0767] 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 일 변형예에서, R^2 는 $-OH$ 이고 R^4 는 H이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 특정 예에서, R^2 는 $-OH$ 이고 R^4 는 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 특정 예에서, R^2 는 $-OH$ 이고 R^4 는 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 특정 예에서, R^2 는 $-OH$ 이고 R^4 는 $-OH$ 로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬이다. 이러한 특정 구현예에서, R^4 는 $-CH_2OH$ 이다.

[0768] 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 일 변형예에서, Y^1 은 S이고 A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 특정 예에서, Y^1 은 S이고 A는 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 특정 예에서, Y^1 은 S이고 A는 단환 또는 다환 아릴이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 특정 예에서, Y^1 은 S이고 A는 단환 또는 다환 헤테로아릴이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 특정 예에서, Y^1 은 S이고 A는 페닐이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 특정 예에서, Y^1 은 S이고 A는 피리디닐이다.

[0769] 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 일 변형예에서, Y^1 은 직접 결합이고 A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 특정 예에서, Y^1 은 직접 결합이고 A는 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 특정 예에서, Y^1 은 직접 결합이고 A는 단환 또는 다환 아릴이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 특정 예에서, Y^1 은 직접 결합이고 A는 단환 또는 다환 헤테로아릴이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 특정 예에서, Y^1 은 직접 결합이고 A는 페닐이다. 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 특정 예에서, Y^1 은 직접 결합이고 A는 피리디닐이다.

[0770] 하나 이상의 구현예에서, 본 발명의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물)은 다음으로부터 선택될 수 있다.



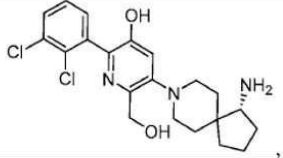
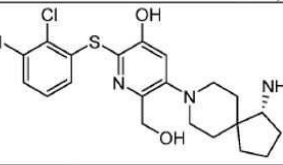
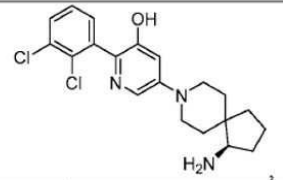
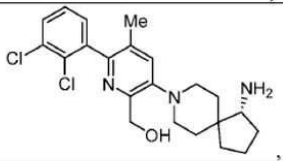
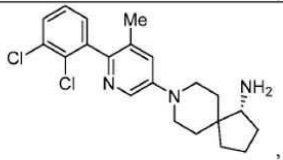
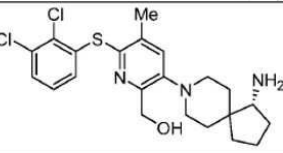
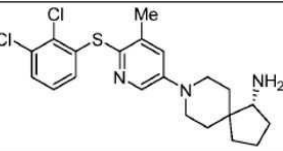
[0771]

[0772]

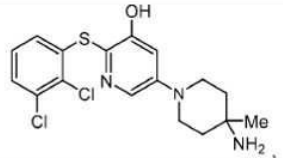
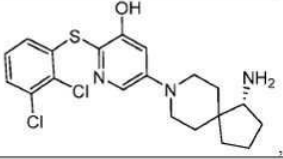
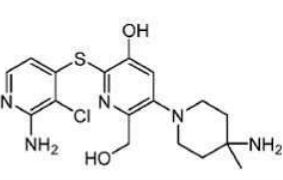
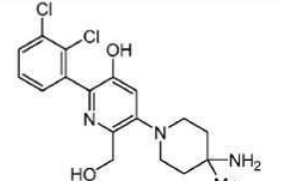
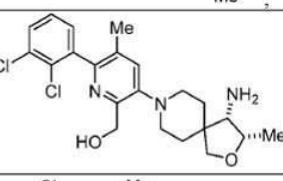
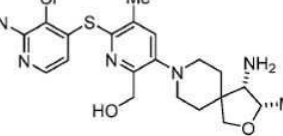
및 이들 중 임의의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체.

[0773]

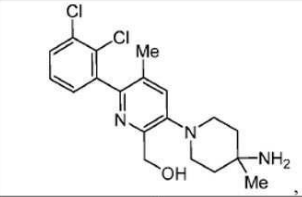
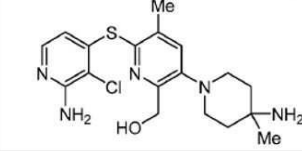
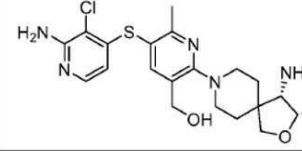
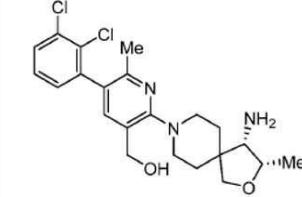
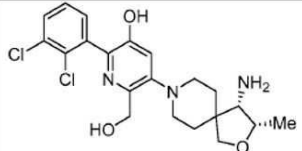
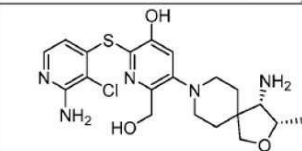
하나 이상의 구현예에서, 본 발명의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물)은 다음으로부터 선택될 수 있다.

| 실시예 | |
|-----|---|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |

[0774]

| | |
|----|---|
| 8 |  |
| 9 |  |
| 10 |  |
| 11 |  |
| 12 |  |
| 13 |  |

[0775]

| | |
|----|---|
| 14 |  |
| 15 |  |
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |

[0776]

[0777]

개시된 화합물의 합성 방법

[0778]

본 발명의 화합물은 표준 화학을 비롯한 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 합성 경로는 아래에 제시된 반응식들로 도시된다.

[0779]

본원에 기술된 임의의 화학식의 화합물은 다음의 합성 반응식 및 실시예에 의해 부분적으로 제시된 바와 같은 유기 합성의 기술 분야에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 아래에 기술된 반응식에서, 일반적인 원칙 또는 화학에 따라 필요한 경우, 민감성 또는 반응성 기를 위한 보호기가 이용된다는 점은 잘 이해된다. 보호기는 유기 합성의 표준 방법에 따라 처리된다(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). 이들 기는 당업자에게 용이하게 명백한 방법을 이용하여 화합물 합성의 편리한 단계에서 제거된다. 선택 공정뿐만 아니라, 반응 조건 및 이의 실행의 순서도 본 발명의 화합물의 제조와 일치할 것이다.

[0780]

당업자라면 입체 중심이 본 발명의 임의의 화합물에 존재하는지를 인식할 것이다. 따라서, 본 발명은 (합성법에 명시되지 않는 한) 가능성 있는 입체이성질체 모두를 포함할 수 있고, 라세미 화합물뿐만 아니라, 개별적인 거울상 이성질체 및/또는 부분입체이성질체도 포함한다. 화합물이 단일 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체로서 요구되는 경우, 이는 최종 생성물 또는 임의의 편리한 중간체의 분해에 의해 또는 입체특이적인 합성에 의해 얻을 수 있다. 최종 생성물, 중간체, 또는 출발 물질의 분해는 당해 분야에서 알려진 임의의 적합한 방법에 의해 영향 받을 수 있다. 예를 들어, 문헌["Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)] 참조.

[0781]

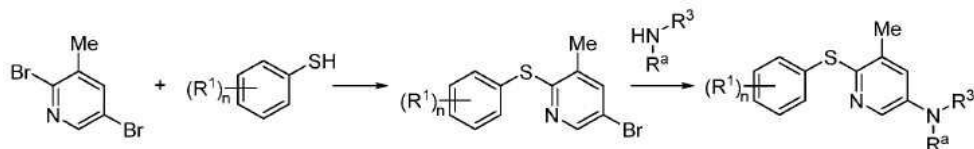
화합물의 제조

[0782]

본원에 기술된 화합물은 상업적으로 이용 가능한 출발 물질로부터 제조되거나, 알려진 유기, 무기, 및/또는 효소 공정을 이용하여 합성될 수 있다.

[0783] 본 발명의 화합물은 유기 합성 분야의 당업자에게 잘 알려진 다수의 방법으로 제조될 수 있다. 예로서, 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학의 분야에 알려진 합성 방법, 또는 당업자에 의해 이해되는 변형예와 함께, 아래에 기술된 방법을 이용하여 합성될 수 있다. 이들 방법은 아래 기술된 방법을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

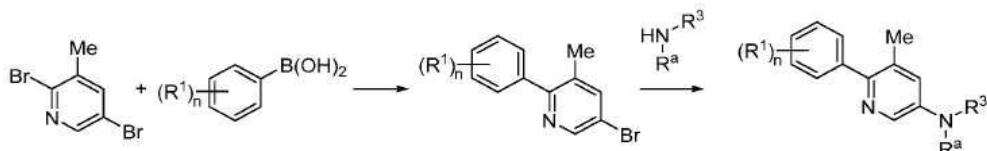
[0784] **반응식 1.** 5-아미노-2-티오아릴-(또는 티오헤테로아릴)-3-메틸피리딘의 일반적인 합성



[0785]

[0786] 5-아미노-2-티오아릴-(또는 티오헤테로아릴)-3-메틸피리딘의 일반적인 합성을 반응식 1에 개략적으로 나타내었다. 2,5-디브로모-3-메틸피리딘은 구리 촉매(예를 들어, CuI)의 존재 하에, 치환된 아릴- 또는 헤테로아릴-티올에 커플링될 수 있다. 이어서, 생성된 티오에테르를 치환된 1차 또는 2차 아민에 커플링시켜 5-아미노-2-티오아릴-(또는 티오헤테로아릴)-3-메틸피리딘을 얻을 수 있다. 최종 화합물을 제조하기 위해 추가적인 탈보호 및/또는 기능화 단계가 필요할 수 있다.

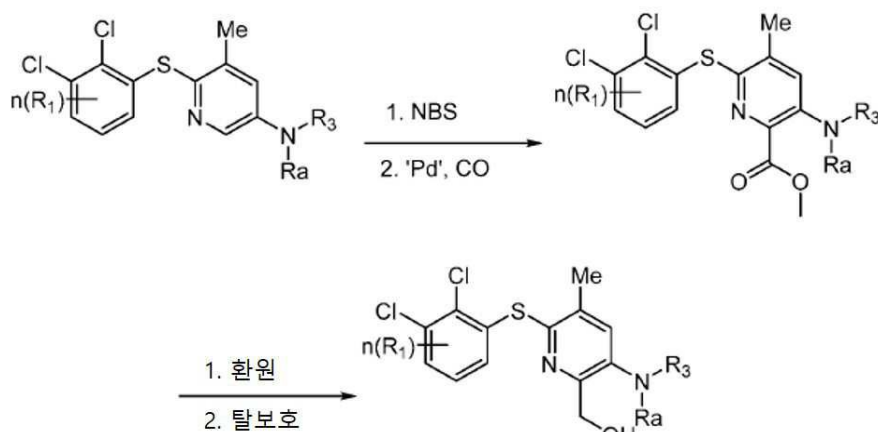
[0787] **반응식 2.** 5-아미노-2-아릴-(또는 헤테로아릴)-3-메틸피리딘의 일반적인 합성



[0788]

[0789] 5-아미노-2-아릴-(또는 헤테로아릴)-3-메틸피리딘의 일반적인 합성을 반응식 2에 개략적으로 나타내었다. 2,5-디브로모-3-메틸피리딘은 팔라듐 촉매(예를 들어, Pd(dppf)Cl2)의 존재 하에, 치환된 아릴- 또는 헤테로아릴 보론산에 커플링될 수 있다. 이어서, 생성된 바이아릴 중간체를 치환된 1차 또는 2차 아민에 커플링시켜 5-아미노-2-아릴-(또는 헤테로아릴)-3-메틸피리딘을 얻을 수 있다. 최종 화합물을 제조하기 위해 추가적인 탈보호 및/또는 기능화 단계가 필요할 수 있다.

[0790] **반응식 3.** 5-아미노-2-아릴-(또는 헤테로아릴)-6-메틸하이드록시-3-메틸피리딘 및 5-아미노-2-티오아릴-(또는 티오헤테로아릴)-6-메틸하이드록시-3-메틸피리딘의 합성의 일반적인 합성

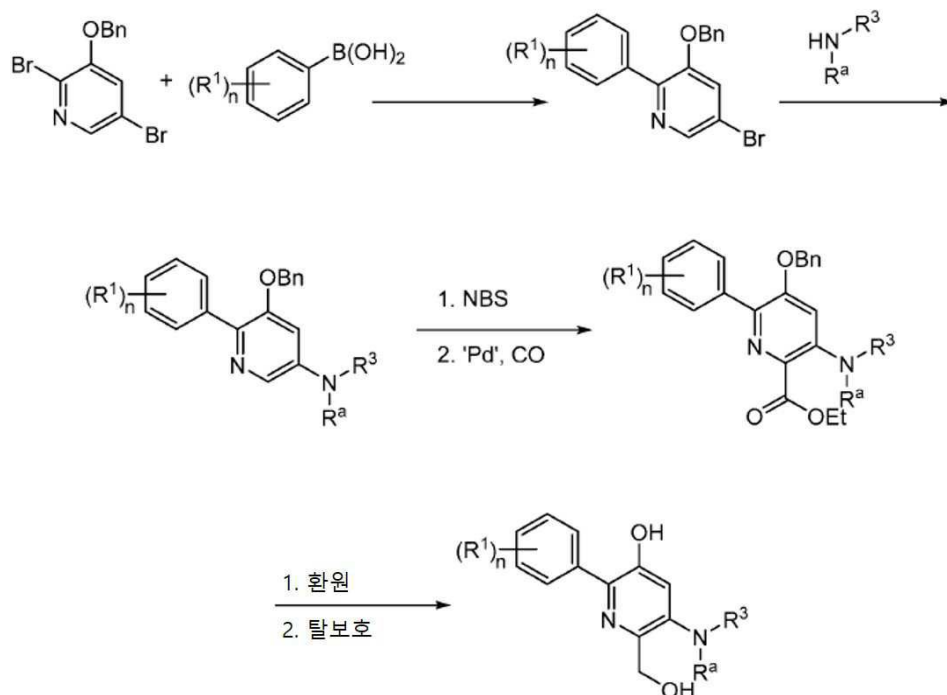


[0791]

[0792] 5-아미노-2-티오아릴-(또는 티오헤테로아릴)-6-메틸하이드록시-3-메틸피리딘의 일반적인 합성을 반응식 3에 개략적으로 나타내었다. 5-아미노-2-티오아릴-(또는 티오헤테로아릴)-3-메틸피리딘은 브로마화 후 카보닐화될 수 있다. 생성된 에스테르 중간체를 이후 환원시켜 5-아미노-2-티오아릴-(또는 티오헤테로아릴)-6-메틸하이드록시-3-메틸피리딘을 생성할 수 있다. 최종 화합물을 제조하기 위해 추가적인 탈보호 및/또는 기능화 단계가 필요할 수 있다.

[0793] **반응식 4.** 5-아미노-2-아릴-(또는 헤테로아릴)-6-메틸하이드록시-3-하이드록시피리딘 및 5-아미노-2-티오아릴-

(또는 티오헤테로아릴)-6-메틸하이드록시-3-하이드록시피리딘의 합성의 일반적인 합성



[0794]

[0795]

5-아미노-2-아릴-(또는 헤테로아릴)-6-메틸하이드록시-3-하이드록시피리딘 및 5-아미노-2-티오아릴-(또는 티오헤테로아릴)-6-메틸하이드록시-3-하이드록시피리딘의 합성의 일반적인 합성을 반응식 4에 개략적으로 나타내었다. 2,5-디브로모-3-벤질옥시피리딘은 치환된 아릴-(또는 헤테로아릴) 보론산 또는 치환된 아릴- 또는 헤테로아릴-티올에 커플링될 수 있다. 이어서, 생성된 중간체를 치환된 1차 또는 2차 아민에 커플링시켜 5-아미노-3-벤질옥시 피리딘을 얻을 수 있다. 후속적인 브롬화 후 카보닐화는 5-아미노-2-아릴-(또는 헤테로아릴)-6-카복시에틸-3-벤질하이드록시 피리딘 및 5-아미노-2-티오아릴-(또는 티오헤테로아릴)-6-카복시에틸-3-벤질하이드록시 피리딘을 생성할 것이다. 생성된 에스테르 중간체는 이후 환원될 수 있다. 최종 화합물을 제조하기 위해 추가적인 탈보호 및/또는 기능화 단계가 필요할 수 있다.

[0796]

개시된 화합물 및 조성물의 이용 방법

[0797]

본 발명의 방법 및 용도

[0798]

본 발명의 다른 양태는 SHP2 조절과 관련된 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 SHP2 조절과 관련된 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게, 본 발명의 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체), 또는 본 발명의 1종 이상의 약학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 질병은 누란증후군, 레오파드 증후군, 소아 골수단구 백혈병, 신경모세포종, 흑색종, 급성 골수성 백혈병 및 유방암, 폐암 및 대장암일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. SHP2는 혈소판 유래 성장 인자(PDGF-R), 섬유모세포 성장 인자(FGF-R) 및 상피 성장 인자(EGF-R)의 수용체들을 포함한, 다수의 수용체 티로신 키나제를 위한 중요한 하류 신호전달 분자이다. SHP2는 또한, 암 발병의 전제 조건인 세포 형질전환을 초래할 수 있는 미토겐 활성화 단백질(MAP) 키나제 경로의 활성화를 위한 중요한 하류 신호전달 분자이다. SHP2의 녹다운은 SHP2 돌연변이 또는 EML4/ALK 전위가 있는 폐암 세포주의 세포 성장뿐만 아니라, EGFR 증폭 유방암 및 식도암도 상당히 억제하였다. SHP2는 또한, 위암종, 역형성 대세포 림프종 및 아교모세포종의 종양 유전자의 하류에서 활성화된다.

[0799]

또한, SHP2는 예정 세포사 단백질 1(PD-1) 및 세포독성 T 림프구 관련 단백질 4(CTLA-4)를 포함하는(이에 한정되는 것은 아님) 면역 체크포인트 분자로부터 유래하는 신호를 전달하는 역할을 한다. 이러한 맥락에서, SHP2 기능의 조절은 면역 활성화, 특히 항암 면역 반응을 일으킬 수 있다.

[0800]

본 발명의 다른 양태는 SHP2를 억제하는 방법을 대상으로 한다. 이 방법은 본 발명의 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체), 또는 본 발명의 1종 이상의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요

로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0801] 본 발명은 SHP2의 활성을 조절(예컨대, 억제)할 수 있는 본원에 개시된 화합물 또는 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 이러한 화합물 및 조성물의 치료적 용도에 관한 것이다.
- [0802] 1종 이상의 개시된 화합물 또는 조성물은 대상체의 장애의 치료 또는 예방 및/또는 장애 발병의 예방을 위한 유효량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, SHP2는 본 발명의 화합물 1000 nM 미만으로 치료한 후에 억제된다. 일부 구현예에서, SHP2는 본 발명의 화합물 약 10 nM 내지 약 100 nM로 치료한 후에 억제된다. 일부 구현예에서, SHP2는 본 발명의 화합물 10 nM 내지 100 nM로 치료한 후에 억제된다. 일부 구현예에서, SHP2는 본 발명의 화합물 10 nM 미만으로 치료한 후에 억제된다.
- [0803] 1종 이상의 개시된 화합물 또는 조성물은 대상체의 장애의 치료 또는 예방 및/또는 장애 발병의 예방을 위한 유효량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, SHP2는 본 발명의 화합물 1000 nM 미만으로 치료한 후에 억제된다. 일부 구현예에서, SHP2는 본 발명의 화합물 약 1 nM 내지 약 10 nM로 치료한 후에 억제된다. 일부 구현예에서, SHP2는 본 발명의 화합물 약 10 nM 내지 약 100 nM로 치료한 후에 억제된다. 일부 구현예에서, SHP2는 본 발명의 화합물 약 100 nM 내지 약 10 μ M로 치료한 후에 억제된다.
- [0804] 본 발명의 다른 양태는 SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본 발명의 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체), 또는 본 발명의 1종 이상의 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 질병은 누란증후군, 레오파드 증후군, 소아 골수단구 백혈병, 신경모세포종, 흑색종, 급성 골수성 백혈병 및 유방암, 폐암 및 대장암이다. SHP2는 혈소판 유래 성장 인자(PDGF-R), 섬유모세포 성장 인자(FGF-R) 및 상피 성장 인자(EGF-R)의 수용체들을 포함한, 다수의 수용체 티로신 키나제를 위한 중요한 하류 신호전달 분자이다. SHP2는 또한, 암 발병의 전제 조건인 세포 형질전환을 초래할 수 있는 미토겐 활성화 단백질(MAP) 키나제 경로의 활성화를 위한 중요한 하류 신호전달 분자이다. SHP2의 녹다운은 SHP2 돌연변이 또는 EML4/ALK 전위가 있는 폐암 세포주의 세포 성장뿐만 아니라, EGFR 증폭 유방암 및 식도암도 상당히 억제하였다. SHP2는 또한, 위암종, 역형성 대세포 림프종 및 아교모세포종의 종양 유전자의 하류에서 활성화된다.
- [0805] 다른 양태에서, 본 발명은 질병의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서, 본 발명의 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체)의 용도에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 질병은 SHP2 조절과 관련이 있다.
- [0806] 다른 양태에서, 본 발명은 의약으로 사용하기 위한, 본 발명의 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체)에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 의약은 SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방에 사용된다.
- [0807] 일 양태에서, 본 발명은 의약으로 사용하기 위한, 본 발명의 1종 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, III, I-X, I-Y, 또는 I-Z의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체)을 포함하는 1종 이상의 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 의약은 SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방에 사용된다.
- [0808] 본 발명의 약학적 조성물 및 투여 방식
- [0809] 본 발명의 다른 양태는 본 발명의 1종 이상의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 부형제, 희석제, 또는 계면활성제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0810] 본 발명의 조성물은 각각 종래의 혼합 방법, 과립화 방법 또는 코팅 방법에 따라 제조될 수 있고, 본 약학적 조성물은 개시된 화합물 중 1종 이상을 중량 또는 부피 기준으로 약 0.1% 내지 약 99%, 약 5% 내지 약 90%, 또는 약 1% 내지 약 20% 함유할 수 있다.
- [0811] 개시된 화합물 및 조성물의 투여는 임의의 치료제 투여 방식을 통해 달성될 수 있다. 이들 방식은 전신 또는 국소 투여, 예컨대 구강, 비강, 비경구, 정맥 내, 경피, 피하, 질, 협측, 직장 또는 국부 투여 방식을 포함할 수 있다.
- [0812] 의도된 투여 방식에 따라, 개시된 화합물 또는 약학적 조성물은, 예를 들어 주사제, 정제, 좌제, 환제, 지속 방출형 캡슐, 엘릭시르, 팅크제, 에멀전, 시럽제, 산제, 액제, 현탁액 등과 같은 고체, 반고체 또는 액체 제형일

수 있고, 때때로 단위 제형일 수 있고, 통상적인 제약 관행과 일치할 수 있다. 마찬가지로, 이들은 또한, 정맥 내(볼루스 및 주입 둘 다), 복강 내, 피하 또는 근육 내 형태, 및 제약 분야의 당업자에게 잘 알려진 모든 이용 형태로 투여될 수 있다.

[0813] 예시적인 약학적 조성물은 본 발명의 1종 이상의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체(예컨대, 이에 한정되는 것은 아니지만, a) 희석제, 예를 들어, 정제수, 트리글리세라이드 오일, 예컨대 수소화 또는 부분 수소화 식물성 오일, 또는 이의 혼합물, 옥수수유, 올리브유, 해바라기유, 홍화유, 어유, 예컨대 EPA 또는 DHA, 또는 그의 에스테르 또는 트리글리세라이드 또는 이의 혼합물, 오메가-3 지방산 또는 이의 유도체, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스, 나트륨, 사카린, 글루코스 및/또는 글리신; b) 윤활제, 예를 들어, 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염, 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 및/또는 폴리에틸렌 글리콜; 정제용으로 또한; c) 결합제, 예를 들어, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 탄산마그네슘, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 감, 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 알긴산나트륨, 왁스 및/또는 폴리비닐피롤리돈, 필요한 경우; d) 붕해제, 예를 들어, 전분, 한천, 메틸 셀룰로스, 벤토나이트, 잔탄 검, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 포화제 (effervescent mixture); e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미료; f) 유화제 또는 분산제, 예컨대 Tween 80, 라브라솔(Labrasol), HPMC, DOSS, 카프로일 909, 라브라팍, 라브라필, 페세올, 트랜스큐톨, 캡슐 MCM, 캡슐 PG-12, 카프텍스 355, 젤루시어, 비타민 E TGPS 또는 기타 허용 가능한 유화제; 및/또는 g) 화합물의 흡수를 증진시키는 작용제, 예컨대 시클로텍스트린, 히드록시프로필-시클로텍스트린, PEG400, PEG200)를 포함하는 정제 및 젤라틴 캡슐을 포함할 수 있다.

[0814] 액제, 특히 주사 가능한, 조성물은, 예를 들어 용해, 분산 등에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 개시된 화합물 중 1종 이상은, 예를 들어 물, 염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매에 용해되거나 혼합되어, 주사 가능한 등장액 또는 현탁액을 형성한다. 개시된 화합물의 가용화를 위해 단백질, 예컨대 알부민, 킬로미크론 입자, 또는 혈청 단백질이 사용될 수 있다.

[0815] 1종 이상의 개시된 화합물 또는 조성물은 프로필렌 글리콜과 같은 폴리알킬렌 글리콜을 담체로 사용하여, 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조될 수 있는 좌제로 제형화될 수도 있다.

[0816] 1종 이상의 개시된 화합물 또는 조성물은 리포솜 전달 시스템, 예컨대 소형 단일라멜라 소포, 대형 단일라멜라 소포 및 다중라멜라 소포의 형태로 투여될 수도 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린을 함유하는 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들어 미국 특허 5,262,564호(그 내용은 본원에 참조로 포함됨)에 기술된 바와 같이, 지질 성분의 필름은 약물의 수용액으로 수화되어 약물을 캡슐화하는 지질층을 형성한다.

[0817] 1종 이상의 개시된 화합물 또는 조성물은 단일 클론 항체를 개시된 화합물이 커플링되는 개별 담체로서 사용하여 전달될 수도 있다. 개시된 화합물은 또한, 표적화 가능한 약물 담체로서의 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리하이드록시에틸아스파나미드페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드 폴리리신을 포함할 수 있다. 또한, 1종 이상의 개시된 화합물은 약물의 제어된 방출을 달성하는 데 유용한 생분해성 중합체의 부류, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리염실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리스시아노아크릴레이트 및 하이드로겔의 가교결합형 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다. 일부 구현예에서, 1종 이상의 개시된 화합물은 중합체, 예를 들어, 폴리카복실산 중합체, 또는 폴리아크릴레이트에 공유 결합되지 않는다.

[0818] 1종 이상의 개시된 화합물 또는 조성물은 비경구 투여에 의해 전달될 수 있다. 비경구 주사제 투여는 일반적으로 피하, 근육 내 또는 정맥 내 주사 및 주입에 이용된다. 주사제는 액체 용액 또는 현탁액 또는 주사 전에 액체에 용해시키기에 적합한 고체 형태로서 통상적인 형태로 제조될 수 있다.

[0819] 본 발명의 투여 방법

[0820] 1종 이상의 개시된 화합물 또는 조성물을 이용하는 투여 방법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료될 병태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 또는 간 기능; 및 사용된 특정 개시된 화합물을 포함하여 여러 가지의 인자에 따라 선택될 수 있다. 당업계의 의사 또는 수의사는 병태 진행의 예방, 대응 또는 저지에 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0821] 개시된 화합물의 유효 투여량은, 지시된 효과를 위해 사용되는 경우, 병태를 치료하기 위해 필요에 따라, 개시된 화합물 약 0.5 mg 내지 약 5000 mg의 범위일 수 있다. 생체 내 또는 시험관 내 사용을 위한 조성물은 개시된 화합물을 약 0.5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500, 또는 5000 mg, 또는 이용량 목록 중 하나의 양에서 다른 하나의 양까지의 범위로 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 분할선을 새길 수 있는 정제 형태이다.

[0822] 원하는 경우, 본 발명의 1종 이상의 화합물 또는 조성물의 유효 1일 용량은, 선택적으로 단위 투여 형태로, 하루 동안 적당한 간격으로 나누어 투여되는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 이상의 분할용량(sub-doses)으로 투여될 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 본 발명의 1종 이상의 화합물 또는 조성물, 또는 이의 혼합물은 1일 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 1종 이상의 화합물 또는 조성물은 1일 1회 투여될 것이다.

[0823] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 1종 이상의 화합물 또는 조성물은 단독으로 또는 함께 사용되거나, 공동 투여되거나, 다른 유형의 치료제와 함께 병용될 수 있다. 공동 투여 또는 병용은 이전에 투여된 치료 화합물 또는 조성물이 체내에서 여전히 유효한 동안 제2의 화합물 또는 조성물이 투여되는, 2종 이상의 상이한 치료 화합물 또는 조성물의 임의의 투여 형태를 의미할 수 있다. 예를 들어, 상이한 치료 화합물 또는 조성물은 동일한 제형으로 또는 별개의 제형으로, 동시에, 순차적으로, 또는 개별 치료 성분들의 개별적 투약에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 상이한 치료 화합물 또는 조성물은 서로 1시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간, 또는 1주 이내에 투여될 수 있다. 따라서, 이러한 치료를 받는 개체는 상이한 치료 화합물 또는 조성물의 병용 효과로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0824] **키트**

[0825] 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 적어도 1종의 화합물 또는 조성물로 채워진 1개 이상의 용기를 포함하는 약학적 패키지 또는 키트를 또한 제공한다. 의약품 또는 생물학적 제제의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 규정한 형태의 안내문이 이러한 용기(들)와 선택적으로 관련될 수 있으며, 이 안내문은 (a) 인간 투여용 제조, 사용 또는 판매에 대한 기관의 승인, (b) 사용시 주의사항, 또는 둘 다를 나타낸다. 일부 구현예에서, 키트는 적어도 2개의 용기를 포함하며, 그 중 적어도 1개는 본 발명의 적어도 1종의 화합물 또는 조성물을 함유한다. 일부 구현예에서, 키트는 적어도 2개의 용기를 포함하고, 적어도 2개의 용기 각각은 본 발명의 적어도 1종의 화합물 또는 조성물을 함유한다.

[0826] 일부 구현예에서, 키트는 대상 화합물 및 조성물의 전달을 용이하게 하기 위해 추가의 물질을 포함한다. 예를 들어, 키트는 카테터, 튜빙, 주입백, 주사기 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 및 조성물은 동결건조된 형태로 포장될 수 있고, 키트는 적어도 2개의 용기, 즉 동결건조된 화합물 또는 조성물을 포함하는 용기, 및 적당한 양의 물, 완충액, 또는 동결건조된 물질을 복원시키기에 적합한 다른 액체를 포함하는 용기를 포함한다.

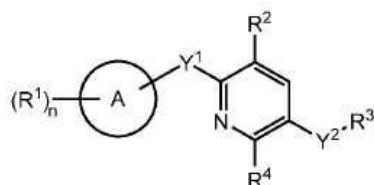
[0827] 진술한 사항은 본원에 기술된 임의의 화합물, 조성물, 방법, 및 용도에 적용된다. 본 발명은 특히 이러한 화합물, 조성물, 방법, 및 용도(단독 또는 병용)의 특징과 본 섹션에 기술된 다양한 키트에 대해 기술된 특징의 임의의 조합을 고려한다.

[0828] **예시적인 구현예**

[0829] 본 발명의 일부 구현예는 다음과 같은 구현예 I이다.

[0830] 구현예 I-1. 화학식 I의 화합물

[0831] [화학식 I]



[0832]

[0833] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체.

- [0834] (식 중,
- [0835] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;
- [0836] Y^1 은 -S- 또는 직접 결합이고;
- [0837] Y^2 는 $-NR^a-$, $-(CR^a_2)_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^a_2)_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, 또는 $-OC(O)O-$ 이고(Y^2 의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y^2 모이어티의 우측 결합은 R^3 에 결합됨);
- [0838] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, -OH, 할로젠, $-NO_2$, -CN, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, 또는 $-CO_2R^5$ 이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);
- [0839] R^2 는 $-OR^b$, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);
- [0840] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-NH_2$ 로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);
- [0841] R^b 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);
- [0842] R^3 는 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이거나(각각의 알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);
- [0843] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);
- [0844] R^4 는 -H, -D, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이거나(각각의 알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치

환됨);

- [0845] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3 - C_{12} 시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환됨);
- [0846] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_2$ - C_6 알케닐, $-C_4$ - C_8 시클로알케닐, $-C_2$ - C_6 알키닐, $-C_3$ - C_8 시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, $-OR^7$, $-SR^7$, 할로젠, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, 또는 -CN이고;
- [0847] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_2$ - C_6 알케닐, $-C_4$ - C_8 시클로알케닐, $-C_2$ - C_6 알키닐, $-C_3$ - C_8 시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$, 또는 -CN으로 치환됨);
- [0848] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;
- [0849] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10임.)
- [0850] 구현예 I-2. 구현예 I-1에 있어서, A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬인 화합물.
- [0851] 구현예 I-3. 구현예 I-1에 있어서, A는 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬인 화합물.
- [0852] 구현예 I-4. 구현예 I-1에 있어서, A는 단환 또는 다환 아릴인 화합물.
- [0853] 구현예 I-5. 구현예 I-1에 있어서, A는 단환 또는 다환 헤테로아릴인 화합물.
- [0854] 구현예 I-6. 구현예 I-1 내지 I-5 중 어느 하나에 있어서, Y^1 은 -S-인 화합물.
- [0855] 구현예 I-7. 구현예 I-1 내지 I-5 중 어느 하나에 있어서, Y^1 은 직접 결합인 화합물.
- [0856] 구현예 I-8. 구현예 I-1 내지 I-7 중 어느 하나에 있어서, Y^2 는 $-NR^a$ -인 화합물.
- [0857] 구현예 I-9. 구현예 I-1 내지 I-7 중 어느 하나에 있어서, Y^2 는 $-(CR^a_2)_m$ -인 화합물.
- [0858] 구현예 I-10. 구현예 I-1 내지 I-7 중 어느 하나에 있어서, Y^2 는 -C(O)-인 화합물.
- [0859] 구현예 I-11. 구현예 I-1 내지 I-7 중 어느 하나에 있어서, Y^2 는 $-C(R^a)_2NH-$ 또는 $-(CR^a_2)_mO-$ 인 화합물.
- [0860] 구현예 I-12. 구현예 I-1 내지 I-7 중 어느 하나에 있어서, Y^2 는 $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(S)-$, 또는 $-C(S)N(R^a)-$ 인 화합물.
- [0861] 구현예 I-13. 구현예 I-1 내지 I-7 중 어느 하나에 있어서, Y^2 는 $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, 또는 $-C(O)N(R^a)O-$ 인 화합물.
- [0862] 구현예 I-14. 구현예 I-1 내지 I-7 중 어느 하나에 있어서, Y^2 는 $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, 또는 $-OC(O)O-$ 인 화합물.
- [0863] 구현예 I-15. 구현예 I-1 내지 I-14 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 $-OR^b$ 인 화합물.
- [0864] 구현예 I-16. 구현예 I-1 내지 I-14 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 $-C_1$ - C_6 알킬인 화합물.
- [0865] 구현예 I-17. 구현예 I-1 내지 I-14 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 -CN인 화합물.
- [0866] 구현예 I-18. 구현예 I-1 내지 I-14 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 $-C_2$ - C_6 알케닐인 화합물.

- [0867] 구현예 I-19. 구현예 I-1 내지 I-14 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 $-C_4-C_8$ 시클로알케닐인 화합물.
- [0868] 구현예 I-20. 구현예 I-1 내지 I-14 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 $-C_2-C_6$ 알킬닐인 화합물.
- [0869] 구현예 I-21. 구현예 I-1 내지 I-14 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 $-C_3-C_8$ 시클로알킬인 화합물.
- [0870] 구현예 I-22. 구현예 I-1 내지 I-14 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 아릴인 화합물.
- [0871] 구현예 I-23. 구현예 I-1 내지 I-14 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴인 화합물.
- [0872] 구현예 I-24. 구현예 I-1 내지 I-14 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴인 화합물.
- [0873] 구현예 I-25. 구현예 I-1 내지 I-24 중 어느 하나에 있어서, R^a 는 -H인 화합물.
- [0874] 구현예 I-26. 구현예 I-1 내지 I-24 중 어느 하나에 있어서, R^a 는 -OH인 화합물.
- [0875] 구현예 I-27. 구현예 I-1 내지 I-24 중 어느 하나에 있어서, R^a 는 $-C_3-C_8$ 시클로알킬인 화합물.
- [0876] 구현예 I-28. 구현예 I-1 내지 I-24 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [0877] 구현예 I-29. 구현예 I-1 내지 I-28 중 어느 하나에 있어서, R^b 는 -H인 화합물.
- [0878] 구현예 I-30. 구현예 I-1 내지 I-28 중 어느 하나에 있어서, R^b 는 선택적으로 C_1-C_6 알킬인 화합물.
- [0879] 구현예 I-31. 구현예 I-1 내지 I-28 중 어느 하나에 있어서, R^b 는 선택적으로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬인 화합물.
- [0880] 구현예 I-32. 구현예 I-1 내지 I-28 중 어느 하나에 있어서, R^b 는 선택적으로 치환된 $-C_2-C_6$ 알케닐인 화합물.
- [0881] 구현예 I-33. 구현예 I-1 내지 I-28 중 어느 하나에 있어서, R^b 는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴인 화합물.
- [0882] 구현예 I-34. 구현예 I-1 내지 I-33 중 어느 하나에 있어서, R^3 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [0883] 구현예 I-35. 구현예 I-1 내지 I-33 중 어느 하나에 있어서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클인 화합물.
- [0884] 구현예 I-36. 구현예 I-1 내지 I-33 중 어느 하나에 있어서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클인 화합물.
- [0885] 구현예 I-37. 구현예 I-1 내지 I-33 중 어느 하나에 있어서, R^3 는 선택적으로 치환된 5 내지 12원의 다환 헤테로사이클인 화합물.
- [0886] 구현예 I-38. 구현예 I-1 내지 I-33 중 어느 하나에 있어서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하는 화합물.
- [0887] 구현예 I-39. 구현예 I-1 내지 I-33 중 어느 하나에 있어서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하는 화합물.
- [0888] 구현예 I-40. 구현예 I-1 내지 I-33 중 어느 하나에 있어서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여

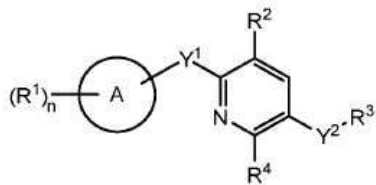
선택적으로 치환된 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하는 화합물.

[0889] 구현예 I-41. 구현예 I-1 내지 I-24 또는 I-29 내지 I-37 중 어느 하나에 있어서, R^a 와 R^4 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 선택적으로 치환된 단환 또는 다환의 3 내지 12원 시클로알킬을 형성하는 화합물.

[0890] 구현예 I-42. 구현예 I-1 내지 I-24 또는 I-29 내지 I-37 중 어느 하나에 있어서, R^a 와 R^4 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 선택적으로 치환된 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성하는 화합물.

[0891] 구현예 I-43. 화학식 I-A의 화합물

[0892] [화학식 I-A]



[0893]

[0894] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체.

[0895] (식 중,

[0896] A는 아릴이고;

[0897] Y^1 은 -S- 또는 직접 결합이고;

[0898] Y^2 는 $-NR^a-$, $-(CR^a_2)_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^a_2)_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, 또는 $-OC(O)O-$ 이고(Y^2 의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y^2 모이어티의 우측 결합은 R^3 에 결합됨);

[0899] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, -OH, 할로젠, $-NO_2$, -CN, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, 또는 $-CO_2R^5$ 이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0900] R^2 는 $-OR^b$, -CN, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

[0901] R^3 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-NH_2$ 로 치환되고, 2개의 R^3 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내

지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

[0902] R^b 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0903] R^3 는 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이거나(각각의 알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);

[0904] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);

[0905] R^4 는 -H, -D, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이거나(각각의 알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);

[0906] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환됨);

[0907] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, $-OR^7$, $-SR^7$, 할로젠, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, 또는 -CN이고;

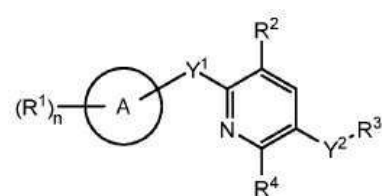
[0908] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$, 또는 -CN으로 치환됨);

[0909] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0910] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10임.)

[0911] 구현예 I-44. 화학식 I-B의 화합물

[0912] [화학식 I-B]



[0913]

[0914] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체.

[0915] (식 중,

[0916] A는 헤테로아릴이고;

[0917] Y^1 은 -S- 또는 직접 결합이고;

- [0918] Y^2 는 $-NR^a-$, $-(CR^a_2)_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^a_2)_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$, $-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, 또는 $-OC(O)O-$ 이고(Y^2 의 좌측 결합은 도식된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y^2 모이어티의 우측 결합은 R^3 에 결합됨);
- [0919] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, 또는 $-CO_2R^5$ 이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);
- [0920] R^2 는 $-OR^b$, $-CN$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 아릴, N , S , P , 및 O 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N , S , P , 및 O 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);
- [0921] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-OH$, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-NH_2$ 로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);
- [0922] R^b 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 N , S , P , 및 O 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);
- [0923] R^3 는 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이거나(각각의 알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);
- [0924] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);
- [0925] R^4 는 $-H$, $-D$, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이거나(각각의 알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);
- [0926] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로

치환됨);

[0927] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, -OR⁷, -SR⁷, 할로젠, -NR⁷R⁸, -NO₂, 또는 -CN이고;

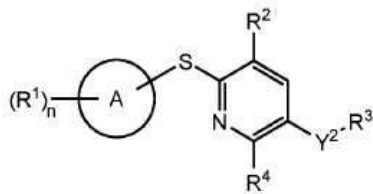
[0928] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, 또는 -CN으로 치환됨);

[0929] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0930] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10임.)

[0931] 구현예 I-45. 화학식 II의 화합물

[0932] [화학식 II]



[0933]

[0934] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체.

[0935] (식 중,

[0936] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0937] Y²는 -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)-, 또는 -OC(O)O-이고(Y²의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y² 모이어티의 우측 결합은 R³에 결합됨);

[0938] R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, -OH, 할로젠, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, 또는 -CO₂R⁵이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0939] R²는 -OR^b, -CN, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테

테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

[0940] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 -C₁-C₆알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -NH₂로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

[0941] R^b 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈시클로알킬, -C₂-C₆알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[0942] R^3 는 -C₁-C₆알킬 또는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이거나(각각의 알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환됨);

[0943] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환됨);

[0944] R^4 는 -H, -D, 또는 -C₁-C₆알킬이거나(각각의 알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);

[0945] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C₃-C₁₂시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환됨);

[0946] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, -OR⁷, -SR⁷, 할로젠, -NR⁷R⁸, -NO₂, 또는 -CN이고;

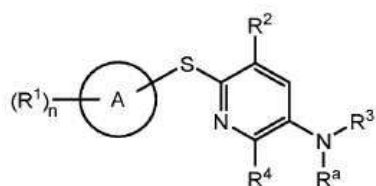
[0947] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, 또는 -CN으로 치환됨);

[0948] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0949] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10임.)

[0950] 구현예 I-46. 구현예 I-45에 있어서, 화합물은 화학식 II-A의 화합물

[0951] [화학식 II-A]

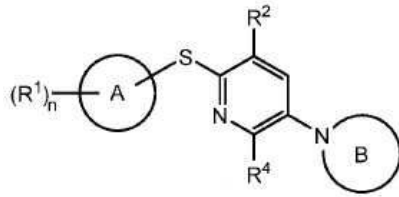


[0952]

[0953] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[0954] 구현예 I-47. 구현예 I-46에 있어서, 화합물은 화학식 II-A1의 화합물

[0955] [화학식 II-A1]



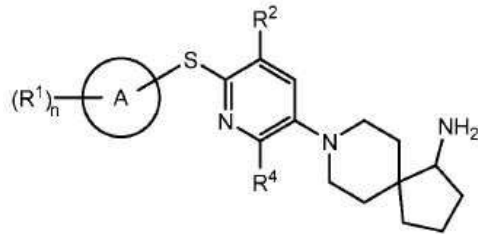
[0956]

[0957] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[0958] B는 부착되는 질소 원자와 함께, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환되는 화합물.

[0959] 구현예 I-48. 구현예 I-46에 있어서, 화합물은 화학식 II-A2의 화합물

[0960] [화학식 II-A2]

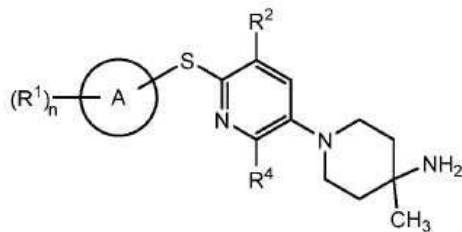


[0961]

[0962] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[0963] 구현예 I-49. 구현예 I-46에 있어서, 화합물은 화학식 II-A3의 화합물

[0964] [화학식 II-A3]

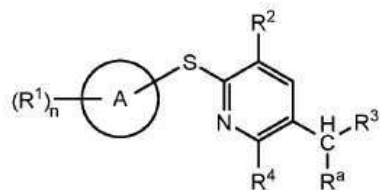


[0965]

[0966] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[0967] 구현예 I-50. 구현예 I-45에 있어서, 화합물은 화학식 II-B의 화합물

[0968] [화학식 II-B]

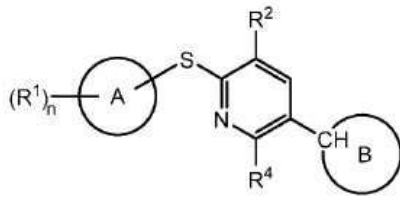


[0969]

[0970] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[0971] 구현예 I-51. 구현예 I-50에 있어서, 화합물은 화학식 II-B1의 화합물

[0972] [화학식 II-B1]



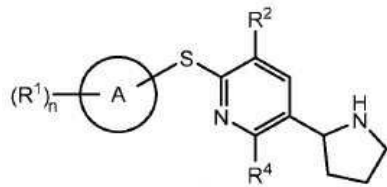
[0973]

[0974] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[0975] B는 부착되는 탄소 원자와 함께, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환되는 화합물.

[0976] 구현예 I-52. 구현예 I-50에 있어서, 화합물은 화학식 II-B2의 화합물

[0977] [화학식 II-B2]

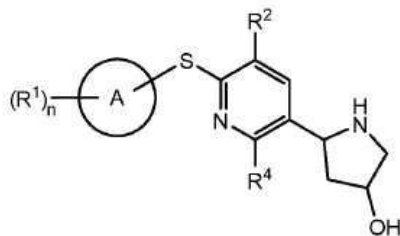


[0978]

[0979] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[0980] 구현예 I-53. 구현예 I-50에 있어서, 화합물은 화학식 II-B3의 화합물

[0981] [화학식 II-B3]

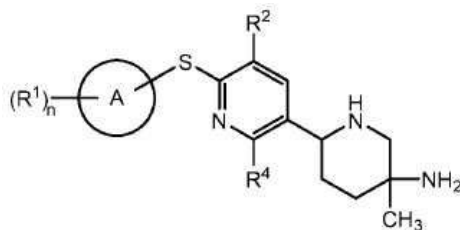


[0982]

[0983] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[0984] 구현예 I-54. 구현예 I-50에 있어서, 화합물은 화학식 II-B4의 화합물

[0985] [화학식 II-B4]

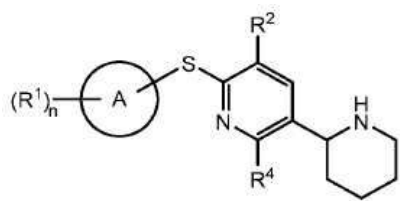


[0986]

[0987] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[0988] 구현예 I-55. 구현예 I-50에 있어서, 화합물은 화학식 II-B5의 화합물

[0989] [화학식 II-B5]

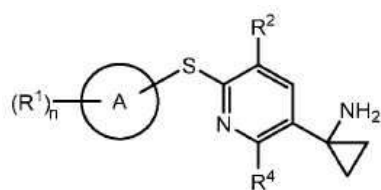


[0990]

[0991] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[0992] 구현예 I-56. 구현예 I-50에 있어서, 화합물은 화학식 II-B6의 화합물

[0993] [화학식 II-B6]

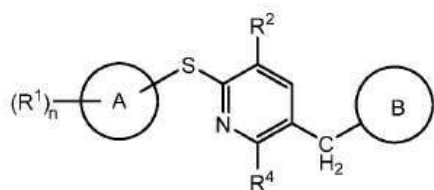


[0994]

[0995] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[0996] 구현예 I-57. 구현예 I-45에 있어서, 화합물은 화학식 II-C의 화합물

[0997] [화학식 II-C]



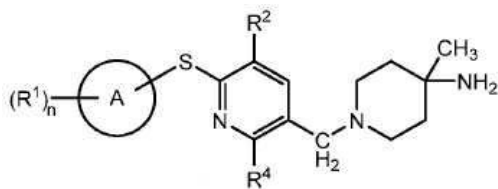
[0998]

[0999] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[1000] B는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환되는 화합물.

[1001] 구현예 I-58. 구현예 I-57에 있어서, 화합물은 화학식 II-C1의 화합물

[1002] [화학식 II-C1]

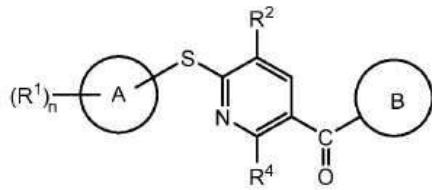


[1003]

[1004] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[1005] 구현예 I-59. 구현예 I-57에 있어서, 화합물은 화학식 II-D의 화합물

[1006] [화학식 II-D]



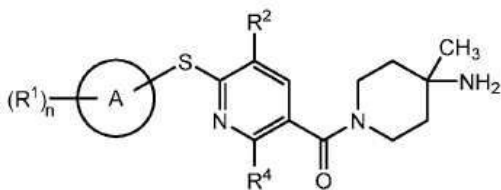
[1007]

[1008] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[1009] B는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환되는 화합물.

[1010] 구현예 I-60. 구현예 I-57에 있어서, 화합물은 화학식 II-D1의 화합물

[1011] [화학식 II-D1]

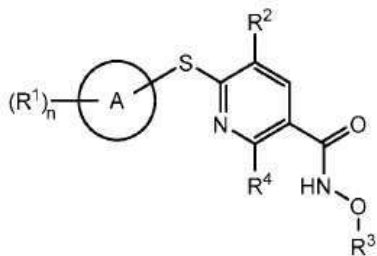


[1012]

[1013] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[1014] 구현예 I-61. 구현예 I-45에 있어서, 화합물은 화학식 II-E의 화합물

[1015] [화학식 II-E]

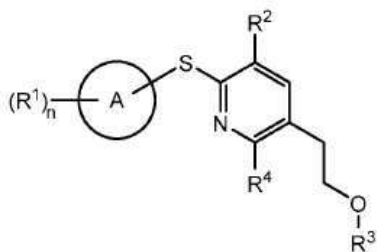


[1016]

[1017] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[1018] 구현예 I-62. 구현예 I-45에 있어서, 화합물은 화학식 II-F의 화합물

[1019] [화학식 II-F]

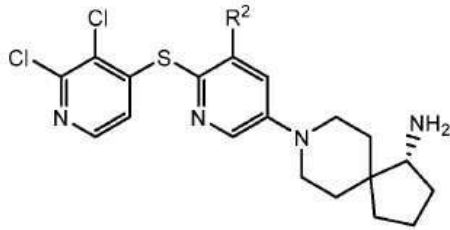


[1020]

[1021] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[1022] 구현예 I-63. 구현예 I-45에 있어서, 화합물은 화학식 II-G의 화합물

[1023] [화학식 II-G]

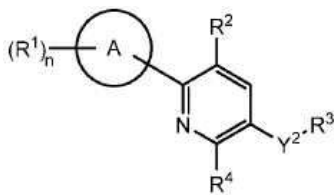


[1024]

[1025] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중 R²는 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물.

[1026] 구현예 I-64. 화학식 III의 화합물

[1027] [화학식 III]



[1028]

[1029] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체.

[1030] (식 중,

[1031] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[1032] Y²는 -NRᵃ-, -(CRᵃ₂)ₘ-, -C(O)-, -C(Rᵃ)₂NH-, -(CRᵃ₂)ₘO-, -C(O)N(Rᵃ)-, -N(Rᵃ)C(O)-, -S(O)₂N(Rᵃ)-, -N(Rᵃ)S(O)₂-, -N(Rᵃ)C(O)N(Rᵃ)-, -N(Rᵃ)C(S)N(Rᵃ)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(Rᵃ)-, -N(Rᵃ)C(O)O-, -C(O)N(Rᵃ)O-, -N(Rᵃ)C(S)-, -C(S)N(Rᵃ)-, 또는 -OC(O)O-이고(Y²의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y² 모이어티의 우측 결합은 R³에 결합됨);

[1033] R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, -OH, 할로젠, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, 또는 -CO₂R⁵이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[1034] R²는 -ORᵇ, -CN, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

[1035] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 -C₁-C₆알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -NH₂로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

[1036] R^b 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈시클로알킬, -C₂-C₆알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[1037] R^3 는 -C₁-C₆알킬 또는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이거나(각각의 알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환됨);

[1038] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환됨);

[1039] R^4 는 -H, -D, 또는 -C₁-C₆알킬이거나(각각의 알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);

[1040] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C₃-C₁₂시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환됨);

[1041] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, -OR⁷, -SR⁷, 할로젠, -NR⁷R⁸, -NO₂, 또는 -CN이고;

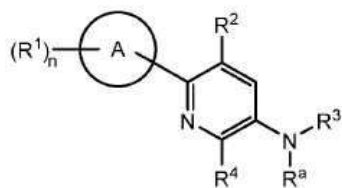
[1042] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, 또는 -CN으로 치환됨);

[1043] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[1044] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10임.)

[1045] 구현예 I-65. 구현예 I-64에 있어서, 화합물은 화학식 III-A의 화합물

[1046] [화학식 III-A]

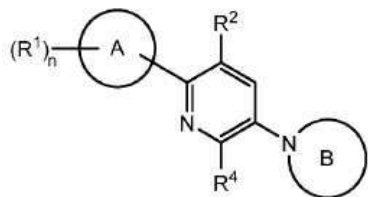


[1047]

[1048] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[1049] 구현예 I-66. 구현예 I-65에 있어서, 화합물은 화학식 III-A1의 화합물

[1050] [화학식 III-A1]



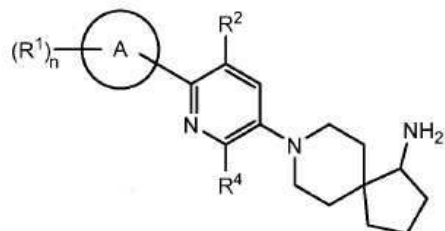
[1051]

[1052] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체이며, 식 중,

[1053] B는 부착되는 질소 원자와 함께, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로 사이클을 형성하고, 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, 또는 -NH₂로 치환되는 화합물.

[1054] 구현예 I-67. 구현예 I-65에 있어서, 화합물은 화학식 III-A2의 화합물

[1055] [화학식 III-A2]

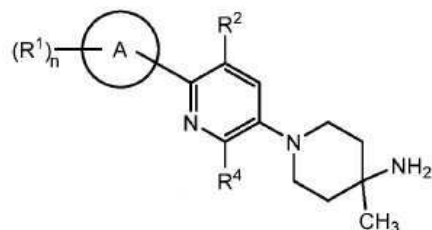


[1056]

[1057] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[1058] 구현예 I-68. 구현예 I-65에 있어서, 화합물은 화학식 III-A3의 화합물

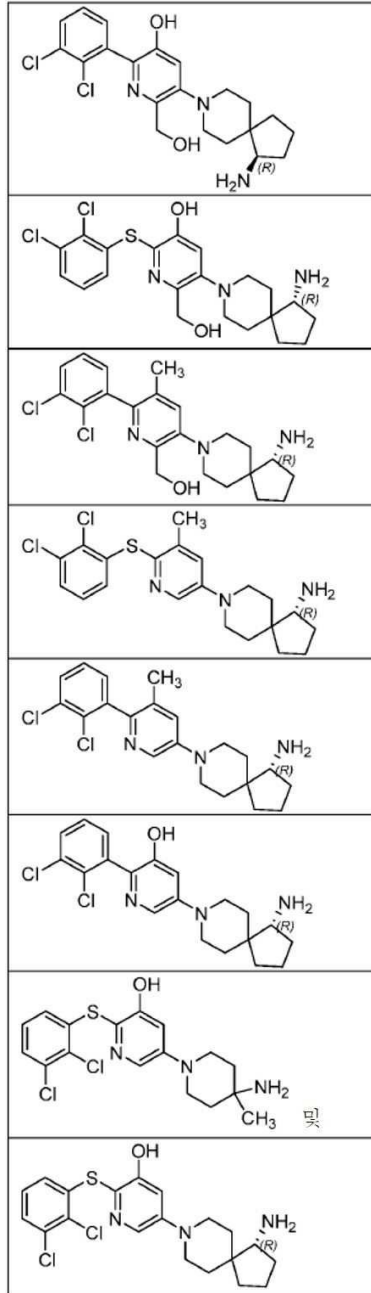
[1059] [화학식 III-A3]



[1060]

[1061] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[1062] 구현예 I-69.



[1063]

[1064] 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체.

[1065] 구현예 I-70. 구현예 I-1 내지 I-69 중 어느 하나의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

[1066] 구현예 I-71. SHP2 조절과 관련된 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이 질병을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 구현예 I-1 내지 I-69 중 어느 하나의 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

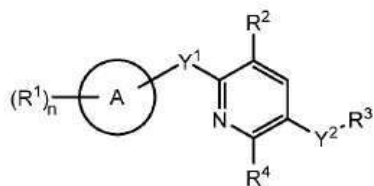
[1067] 구현예 I-72. 구현예 I-71에 있어서, 질병은 누란증후군, 레오파드 증후군, 소아 골수단구 백혈병, 신경모세포종, 흑색종, 급성 골수성 백혈병 및 유방암, 폐암 및 대장암으로부터 선택되는 방법.

[1068] 구현예 I-73. SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 구현예 I-1 내지 I-69 중 어느 하나의 화합물.

[1069] 구현예 I-74. SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서 구현예 I-1 내지 I-69 중 어느 하나의 화합물의 용도.

[1070] 구현예 I-75. 화학식 I-X의 화합물

[1071] [화학식 I-X]



[1072]

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체.

[1074] (식 중,

[1075] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[1076] Y¹은 -S- 또는 직접 결합이고;

[1077] Y²는 -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)-, 또는 -OC(O)O-이고(Y²의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y² 모이어티의 우측 결합은 도시된 바와 같이 R³에 결합됨);

[1078] R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, -OH, 할로젠, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, 또는 -CO₂R⁵이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[1079] R²는 -OR^b, -CN, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

[1080] R^a는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 -C₁-C₆알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -NH₂로 치환되고, 2개의 R^a는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

[1081] R^b는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈시클로알킬, -C₂-C₆알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이

클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[1082] R^3 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬 또는 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클이거나(각각의 알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);

[1083] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, 또는 $-NH_2$ 로 치환됨);

[1084] R^4 는 -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이거나(각각의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환되고; 각각의 아릴 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, $-NH_2$, 또는 할로젠으로 치환됨);

[1085] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환되고, 헤테로사이클은 선택적으로 헤테로사이클 내에 $-S(O)_2-$ 를 포함함);

[1086] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, $-OR^7$, $-SR^7$, 할로젠, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, 또는 -CN이고;

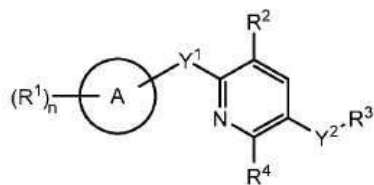
[1087] R^7 및 R^8 는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$, 또는 -CN으로 치환됨);

[1088] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[1089] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10임.)

[1090] 구현예 I-76. 화학식 I-Y의 화합물

[1091] [화학식 I-Y]



[1092]

[1093] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체.

[1094] (식 중,

[1095] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[1096] Y^1 은 -S- 또는 직접 결합이고;

[1097] Y^2 는 $-NR^a-$, $-(CR^a_2)_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$, $-(CR^a_2)_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$,

$-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$, 또는 $-OC(O)O-$ 이고(Y^2 의 좌측 결합은 도식된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y^2 모이어티의 우측 결합은 도식된 바와 같이 R^3 에 결합됨);

[1098] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, 또는 $-CO_2R^5$ 이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[1099] R^2 는 $-OR^b$, $-CN$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

[1100] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-OH$, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-NH_2$ 로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

[1101] R^b 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환됨);

[1102] R^3 는 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-(CH_2)_n-R^b$ 이거나(각각의 알킬, 헤테로사이클, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, 헤테로사이클릴, 또는 스피로헤테로사이클릴로 치환됨);

[1103] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환됨);

[1104] R^4 는 $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, $-NH_2$, $-OH$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를

함유하는 헤테로아릴이거나(각각의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 할로젠, 또는 옥소로 치환되고; 각각의 아릴 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 또는 할로젠으로 치환됨);

[1105] R^a와 R⁴는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C₃-C₁₂시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환되고, 헤테로사이클은 선택적으로 헤테로사이클 내에 -S(O)₂-를 포함함);

[1106] R⁵ 및 R⁶는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, -OR⁷, -SR⁷, 할로젠, -NR⁷R⁸, -NO₂, 또는 -CN이고;

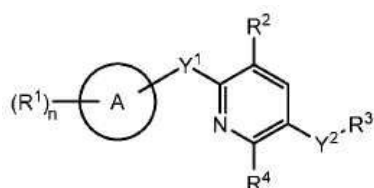
[1107] R⁷ 및 R⁸는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, 또는 -CN으로 치환됨);

[1108] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[1109] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10임.)

[1110] 구현예 I-77. 화학식 I-Z의 화합물

[1111] [화학식 I-Z]



[1112] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체.

[1114] (식 중,

[1115] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[1116] Y¹은 -S-, 직접 결합, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH-, 또는 -S(O)-이고;

[1117] Y²는 -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)-, 또는 -OC(O)O-이고(Y²의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y² 모이어티의 우측 결합은 도시된 바와 같이 R³에 결합됨);

[1118] R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, -OH, 할로젠, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, 또는 -CO₂R⁵이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

- [1119] R^2 는 $-OR^b$, $-CN$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-NH_2$, 할로젠, $-C(O)OR^b$, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);
- [1120] R^a 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-OH$, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-NH_2$ 로 치환되고, 2개의 R^a 는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);
- [1121] R^b 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, 옥소, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환됨);
- [1122] R^3 는 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 또는 $-(CH_2)_n-R^b$ 이거나(각각의 알킬, 헤테로사이클, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^b$, $-NHR^b$, $-(CH_2)_nOH$, 헤테로사이클릴, 또는 스피로헤테로사이클릴로 치환됨);
- [1123] R^3 는 R^a 와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환됨);
- [1124] R^4 는 $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, $-NH_2$, $-OH$, $-CN$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이거나(각각의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클릴은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환되고; 각각의 아릴 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 또는 할로젠으로 치환됨);
- [1125] R^a 와 R^4 는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C_3-C_{12} 시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환되고, 헤테로사이클은 선택적으로 헤테로사이클 내에 $-S(O)_2-$ 를 포함함);
- [1126] R^5 및 R^6 는 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_4-C_8$ 시클로알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_3-C_8$ 시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, $-OR^7$, $-SR^7$, 할로젠, $-NR^7R^8$, $-NO_2$, 또는 $-CN$ 이고;

[1127] R^7 및 R^8 은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, 또는 -CN으로 치환됨);

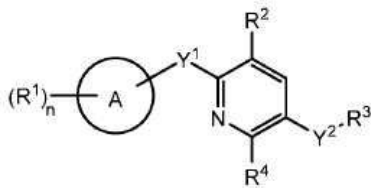
[1128] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[1129] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10임.)

[1130] 본 발명의 일부 구현에는 다음과 같은 구현에 II이다.

[1131] 구현에 II-1. 화학식 I-Y1의 화합물

[1132] [화학식 I-Y1]



[1133]

[1134] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체.

[1135] (식 중,

[1136] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[1137] Y¹은 -S- 또는 직접 결합이고;

[1138] Y²는 -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)-, 또는 -OC(O)O-이고(Y²의 좌측 결합은 도시된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y² 모이어티의 우측 결합은 도시된 바와 같이 R³에 결합됨);

[1139] R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, -OH, 할로젠, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, 또는 -CO₂R⁵이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NO₂, 옥소, -CN, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환됨);

[1140] R²는 -OH, -CN, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 아릴, N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 또는 헤테로아릴로 치환되고; 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 질소 원자를 통해 부착되지는 않음);

[1141] R^a는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -OH, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 -C₁-C₆알킬이고(각각의 알킬 또는 시클로알킬

은 선택적으로 1개 이상의 -NH₂로 치환되고, 2개의 R^a는 이들 모두가 부착되는 탄소 원자와 함께, 결합하여 3 내지 8원의 시클로알킬을 형성할 수 있음);

[1142] R^b는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈시클로알킬, -C₂-C₆알케닐, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이고(각각의 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, 할로젠, -NO₂, 옥소, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, -(CH₂)_nOH, -C₁-C₆알킬, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환됨);

[1143] R³는 -H, -C₁-C₆알킬, 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 -(CH₂)_n-R^b이거나(각각의 알킬, 헤테로사이클, 또는 시클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, -NH₂, -OR^b, -NHR^b, -(CH₂)_nOH, 헤테로사이클릴, 또는 스피로헤테로사이클릴로 치환됨);

[1144] R³는 R^a와 결합하여 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, -NH₂, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환됨);

[1145] R⁴는 -H, -D, -C₁-C₆알킬, -NH-NHR⁵, -NH-OR⁵, -O-NR⁵R⁶, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)NHR⁵, -NHS(O)₂R⁵, -NHS(O)₂NHR⁵, -S(O)₂OH, -C(O)OR⁵, -NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nR^b, -C(O)R^b, -OH, -CN, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, C₃-C₈시클로알킬, 아릴, 또는 N, S, P, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1~5개 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릴이거나(각각의 알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 할로젠, 또는 옥소로 치환되고; 각각의 아릴은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 또는 할로젠으로 치환됨);

[1146] R^a와 R⁴는, 이들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께, 결합하여 단환 또는 다환의 C₃-C₁₂시클로알킬 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고(시클로알킬 또는 헤테로사이클은 선택적으로 옥소로 치환되고, 헤테로사이클은 선택적으로 헤테로사이클 내에 -S(O)₂-를 포함함);

[1147] R⁵ 및 R⁶는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클, -OR⁷, -SR⁷, 할로젠, -NR⁷R⁸, -NO₂, 또는 -CN이고;

[1148] R⁷ 및 R⁸는 독립적으로, 각 경우에, -H, -D, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알케닐, -C₄-C₈시클로알케닐, -C₂-C₆알키닐, -C₃-C₈시클로알킬, 또는 단환 또는 다환의 3 내지 12원 헤테로사이클이고(각각의 알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -SH, -NH₂, -NO₂, 또는 -CN으로 치환됨);

[1149] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

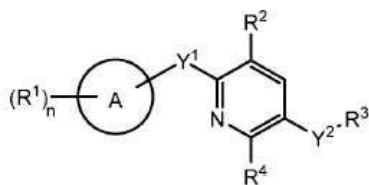
[1150] n은 독립적으로, 각 경우에, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10임.)

[1151] 구현예 II-2. 구현예 II-1에 있어서, Y²는 -NR^a-인 화합물.

[1152] 구현예 II-3. 구현예 II-1에 있어서, Y²는 -(CR^a)_m-인 화합물.

- [1153] 구현예 II-4. 구현예 II-1 내지 II-3 중 어느 하나에 있어서, Y^1 은 -S-인 화합물.
- [1154] 구현예 II-5. 구현예 II-1 내지 II-3 중 어느 하나에 있어서, Y^1 은 직접 결합인 화합물.
- [1155] 구현예 II-6. 구현예 II-1 내지 II-5 중 어느 하나에 있어서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클인 화합물.
- [1156] 구현예 II-7. 구현예 II-6에 있어서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클인 화합물.
- [1157] 구현예 II-8. 구현예 II-6에 있어서, R^3 는 선택적으로 치환된 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클인 화합물.
- [1158] 구현예 II-9. 구현예 II-1 내지 II-8 중 어느 하나에 있어서, R^a 는 -H인 화합물.
- [1159] 구현예 II-10. 구현예 II-1 내지 II-5 중 어느 하나에 있어서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환되는 화합물.
- [1160] 구현예 II-11. 구현예 II-1 내지 II-5 중 어느 하나에 있어서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환되는 화합물.
- [1161] 구현예 II-12. 구현예 II-1 내지 II-5 중 어느 하나에 있어서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환되는 화합물.
- [1162] 구현예 II-13. 구현예 II-12에 있어서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, -OH, $-NH_2$, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-(CH_2)_nNH_2$, $-COOR^b$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^b$, $-NHCOOR^b$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환되는 화합물.
- [1163] 구현예 II-14. 구현예 II-10 내지 II-13 중 어느 하나에 있어서, R^b 는 -H인 화합물.
- [1164] 구현예 II-15. 구현예 II-10 내지 II-13 중 어느 하나에 있어서, R^b 는 선택적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [1165] 구현예 II-16. 구현예 II-10 내지 II-13 중 어느 하나에 있어서, R^b 는 선택적으로 치환된 $-C_3-C_8$ 시클로알킬인 화합물.
- [1166] 구현예 II-17. 구현예 II-10 내지 II-13 중 어느 하나에 있어서, R^b 는 선택적으로 치환된 $-C_2-C_6$ 알케닐인 화합물.
- [1167] 구현예 II-18. 구현예 II-1 또는 II-2에 있어서, 화합물은 화학식 I-Y6의 화합물

[1168] [화학식 I-Y6]



[1169]

[1170] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[1171] (식 중,

[1172] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1173] Y¹은 -S-이고;

[1174] Y²는 -NR^a-이고(Y²의 좌측 결합은 도식된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y² 모이어티의 우측 결합은 도식된 바와 같이 R³에 결합됨);

[1175] R³는 R^a와 결합되어 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 -C₁-C₆알킬, -OH, -NH₂, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₂F로 치환됨);

[1176] R¹은 독립적으로, 각 경우에, -H, -C₁-C₆알킬, -OH, 할로젠, 또는 -NR⁵R⁶이고;

[1177] R²는 -C₁-C₆알킬 또는 -OH이고;

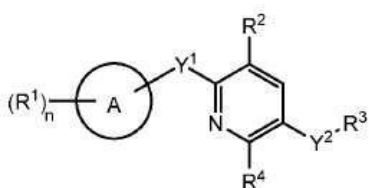
[1178] R⁴는 -H, -C₁-C₆알킬, -C₁-C₆할로알킬, -C₁-C₆하이드록시알킬, -CH₂OH, -CF₂OH, 또는 -CHFOH이거나(알킬은 선택적으로 1개 이상의 -OH, -NH₂, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);

[1179] R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로, 각 경우에, -H 또는 -C₁-C₆알킬이고;

[1180] n은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10임.)

[1181] 구현예 II-19. 구현예 II-1 또는 II-2에 있어서, 화합물은 화학식 I-Y7의 화합물

[1182] [화학식 I-Y7]



[1183]

[1184] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체인 화합물.

[1185] (식 중,

[1186] A는 5 내지 12원의 단환 또는 다환 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1187] Y¹은 직접 결합이고;

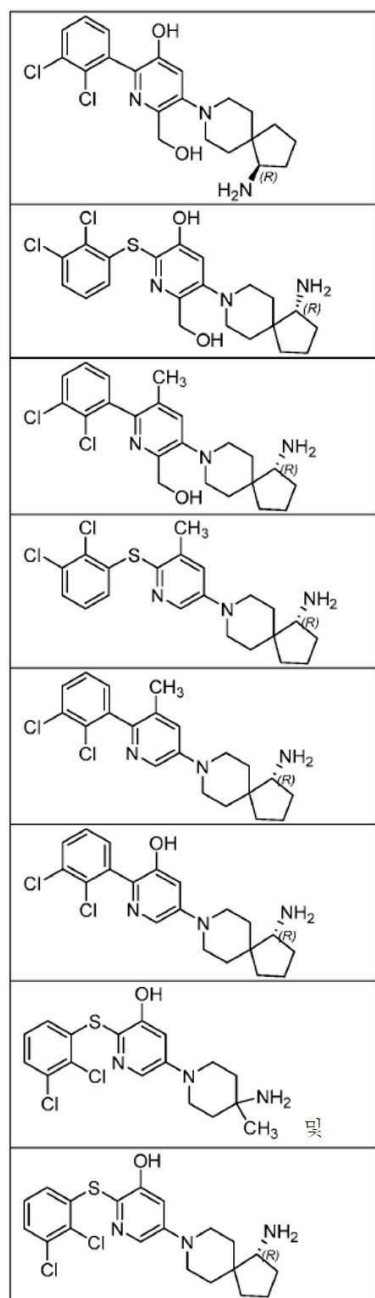
[1188] Y²는 -NR^a-이고(Y²의 좌측 결합은 도식된 바와 같이 피리딘 고리에 결합되고, Y² 모이어티의 우측 결합은 도식된 바와 같이 R³에 결합됨);

[1189] R³는 R^a와 결합되어 3 내지 12원의 단환 또는 다환 헤테로사이클 또는 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성

하고(각각의 헤테로사이클 또는 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환됨);

- [1190] R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, 할로젠, 또는 $-NR^5R^6$ 이고;
- [1191] R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬 또는 $-OH$ 이고;
- [1192] R^4 는 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-CH_2OH$, $-CF_2OH$, 또는 $-CHFOH$ 이거나(알킬은 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로젠, 또는 옥소로 치환됨);
- [1193] R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로, 각 경우에, $-H$ 또는 $-C_1-C_6$ 알킬이고;
- [1194] n 은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10임.)
- [1195] 구현예 II-20. 구현예 II-18 또는 II-19에 있어서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 단환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환되는 화합물.
- [1196] 구현예 II-21. 구현예 II-18 또는 II-19에 있어서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 3 내지 12원의 다환 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환되는 화합물.
- [1197] 구현예 II-22. 구현예 II-18 또는 II-19에 있어서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 5 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환되는 화합물.
- [1198] 구현예 II-23. 구현예 II-22에 있어서, R^3 와 R^a 는 이들이 부착되는 원자와 함께, 결합하여 10 내지 12원의 스피로헤테로사이클을 형성하고, 스피로헤테로사이클은 선택적으로 1개 이상의 $-C_1-C_6$ 알킬, $-OH$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, 또는 $-CH_2F$ 로 치환되는 화합물.
- [1199] 구현예 II-24. 구현예 II-1 내지 II-17 중 어느 하나에 있어서, A는 단환 또는 다환 시클로알킬인 화합물.
- [1200] 구현예 II-25. 구현예 II-1 내지 II-17 중 어느 하나에 있어서, A는 단환 또는 다환 헤테로시클로알킬인 화합물.
- [1201] 구현예 II-26. 구현예 II-1 내지 II-23 중 어느 하나에 있어서, A는 단환 또는 다환 아릴인 화합물.
- [1202] 구현예 II-27. 구현예 II-1 내지 II-23 중 어느 하나에 있어서, A는 단환 또는 다환 헤테로아릴인 화합물.
- [1203] 구현예 II-28. 구현예 II-26에 있어서, A는 페닐인 화합물.
- [1204] 구현예 II-29. 구현예 II-27에 있어서, A는 피리디닐인 화합물.
- [1205] 구현예 II-30. 구현예 II-1 내지 II-29 중 어느 하나에 있어서, n 은 1 또는 2인 화합물.
- [1206] 구현예 II-31. 구현예 II-1 내지 II-30 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, 할로젠, 또는 $-NR^5R^6$ 인 화합물.
- [1207] 구현예 II-32. 구현예 II-1 내지 II-31 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 독립적으로, 각 경우에, $-H$, 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 $-NH_2$ 인 화합물.
- [1208] 구현예 II-33. 구현예 II-1 내지 II-32 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 $-OH$ 인 화합물.

- [1209] 구현예 II-34. 구현예 II-1 내지 II-32 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [1210] 구현예 II-35. 구현예 II-34에 있어서, R^2 는 메틸인 화합물.
- [1211] 구현예 II-36. 구현예 II-1 내지 II-35 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 선택적으로 1개 이상의 $-OH$, $-NH_2$, 할로겐, 또는 옥소로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [1212] 구현예 II-37. 구현예 II-36에 있어서, R^4 는 1개 이상의 $-OH$ 로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬인 화합물.
- [1213] 구현예 II-38. 구현예 II-37에 있어서, R^4 는 $-CH_2-OH$ 인 화합물.
- [1214] 구현예 II-39. 구현예 II-1 내지 II-35 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 $-H$ 인 화합물.
- [1215] 구현예 II-40. 구현예 II-1 내지 II-36 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 $-CF_2OH$ 또는 $-CHFOH$ 인 화합물.
- [1216] 구현예 II-41. 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체.

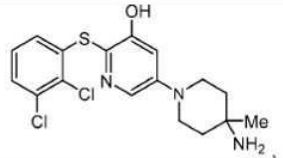
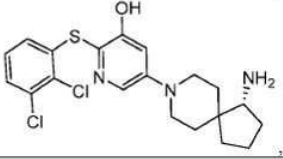
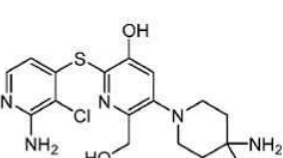
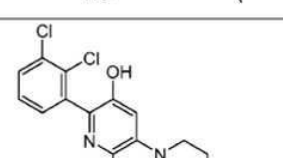
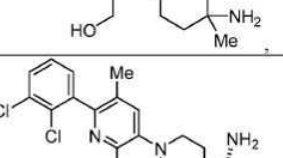
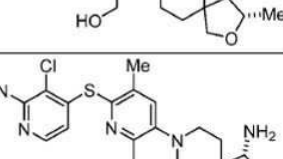


[1217]

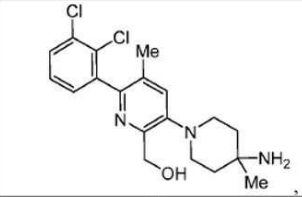
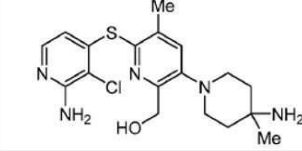
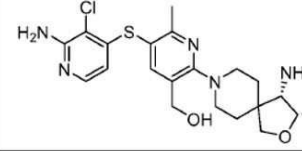
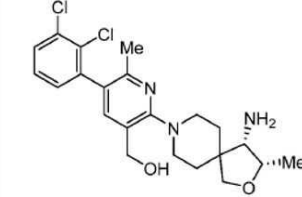
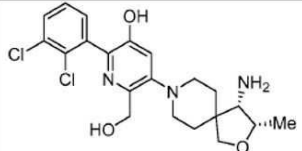
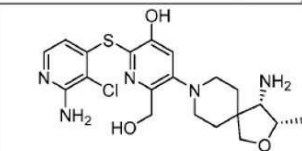
[1218] 구현예 II-42. 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 이성질체.

| 실시예 | |
|-----|--|
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |

[1219]

| | |
|----|---|
| 8 |  |
| 9 |  |
| 10 |  |
| 11 |  |
| 12 |  |
| 13 |  |

[1220]

| | |
|----|---|
| 14 |  |
| 15 |  |
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |

[1221]

[1222]

구현예 II-43. 구현예 II-1 내지 II-42 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

[1223]

구현예 II-44. SHP2 조절과 관련된 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이 질병을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 구현예 II-1 내지 II-42 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1224]

구현예 II-45. 구현예 II-44에 있어서, 질병은 누란증후군, 레오파드 증후군, 소아 골수단구 백혈병, 신경모세 포종, 흑색종, 급성 골수성 백혈병 및 유방암, 폐암 및 대장암으로부터 선택되는 방법.

[1225]

구현예 II-46. 의약으로 사용하기 위한, 구현예 II-1 내지 II-42 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체.

[1226]

구현예 II-47. SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 구현예 II-1 내지 II-42 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체.

[1227]

구현예 II-48. SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서, 구현예 II-1 내지 II-42 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 이성질체의 용도.

[1228]

구현예 II-49. SHP2 조절과 관련된 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이 질병을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 구현예 II-43의 약학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1229]

구현예 II-50. 구현예 II-49에 있어서, 질병은 누란증후군, 레오파드 증후군, 소아 골수단구 백혈병, 신경모세

포종, 흑색종, 급성 골수성 백혈병 및 유방암, 폐암 및 대장암으로부터 선택되는 방법.

[1230] 구현예 II-51. 의약으로 사용하기 위한 구현예 II-43의 약학적 조성물.

[1231] 구현예 II-52. SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 구현예 II-43의 약학적 조성물.

[1232] 구현예 II-53. SHP2 조절과 관련된 질병의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서 구현예 II-43의 약학적 조성물의 용도.

[1233] **실시예**

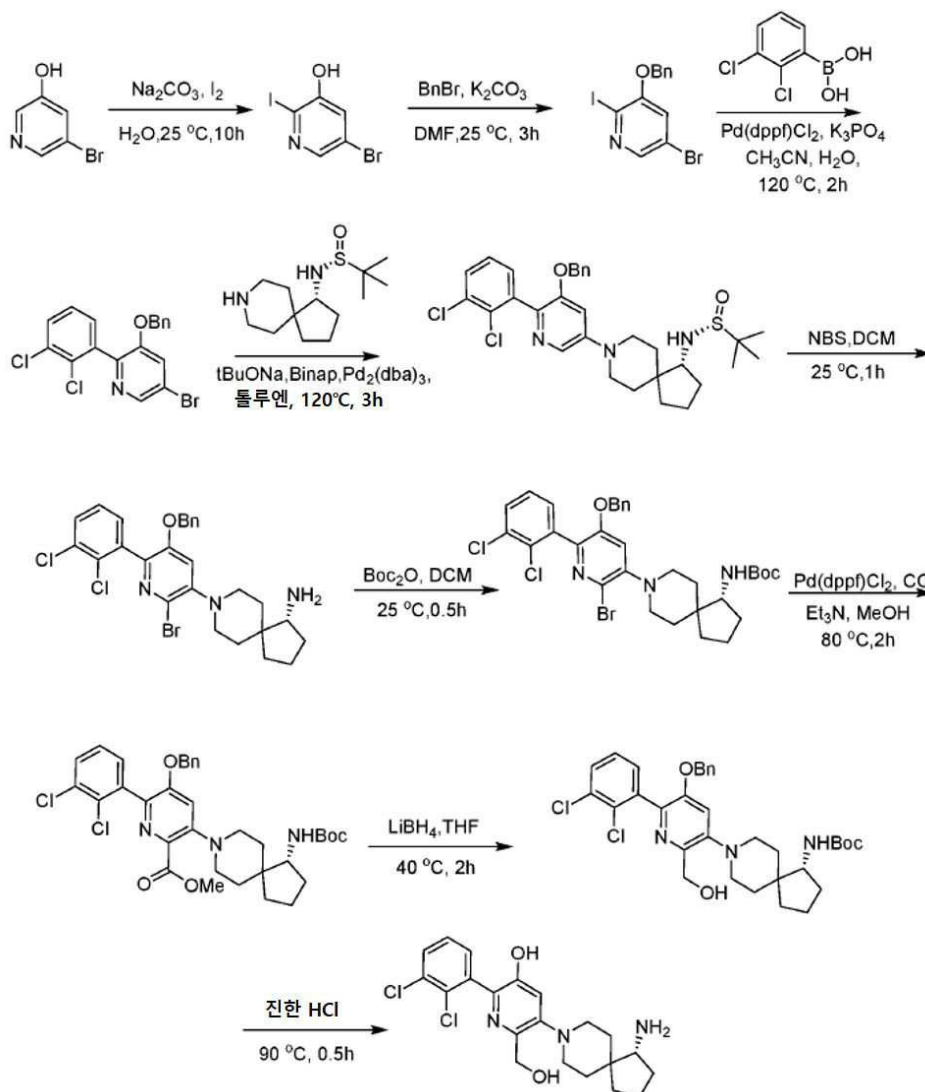
[1234] 다음의 실시예 및 합성예에 의해 본 발명이 추가로 설명되나, 실시예 및 합성예가 본 발명을 범위 또는 사상면에서 본원에 기술된 특정 절차로 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 실시예는 특정 구현예를 설명하기 위해 제공된 것이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아닌 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 사상 및/또는 첨부된 청구범위의 범위를 벗어나지 않으면서, 당업자에게 제안할 수 있는 다양한 다른 구현예, 변형예, 및 균등물이 있을 수 있는 것으로 또한 이해되어야 한다.

[1235] 다음 실시예 및 본원에서 사용된 정의는 다음과 같다.

| | |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| CH ₂ Cl ₂ , DCM | 염화메틸렌, 디클로로메탄 |
| CH ₃ CN, MeCN | 아세토니트릴 |
| CuI | 요오드화 제 1 구리 |
| DIPEA | 디이소프로필에틸 아민 |
| DMF | N,N-디메틸포름아미드 |
| EtOAc | 에틸 아세테이트 |
| hr | 시간 |
| H ₂ O | 물 |
| HCl | 염산 |
| K ₃ PO ₄ | 인산칼륨 (3 염기성) |
| MeOH | 메탄올 |
| Na ₂ SO ₄ | 황산나트륨 |
| NMP | N-메틸 피롤리돈 |
| Pd(dppf)Cl ₂ | [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) |

[1236]

[1237] **실시예 1.** 5-[(4*R*)-4-아미노-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-2-(2,3-디클로로페닐)-6-(하이드록시메틸)피리딘-3-올의 합성.



[1238]

[1239]

단계 1

[1240]

H₂O(300 mL) 중의 5-브로모피리딘-3-올(24 g, 137.9 mmol)의 용액에 Na₂CO₃(29.2 g, 275.86 mmol) 및 I₂(35.0 g, 137.93 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 0℃에서 HCL(1 N) 100 mL(pH =6)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 5-브로모-2-요오도-피리딘-3-올(30 g)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 제공하였다. LCMS (ESI): m/z [M+H] C₅H₄BrINO에 대한 계산치: 299.8; 실측치 299.8.

[1241]

단계 2.

[1242]

DMF(400 mL) 중의 5-브로모-2-요오도-피리딘-3-올(29 g, 96.7 mmol)의 용액에 K₂CO₃(20.0 g, 145.05 mmol) 및 브롬화벤질(18.2 g, 106.37 mmol, 12 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(200 mL)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-벤질옥시-5-브로모-2-요오도-피리딘(33 g, 88% 수율)을 적색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.10 (s, 1 H) 7.48-7.34 (m, 5 H) 7.15 (s, 1 H) 5.16 (s, 2 H).

[1243]

단계 3.

[1244]

CH₃CN(20 mL) 및 H₂O(2 mL) 중의 3-벤질옥시-5-브로모-2-요오도-피리딘(1.2 g, 3.08 mmol) 및 (2,3-디클로로페

닐)보론산(588 mg, 3.08 mmol)의 용액에 K_3PO_4 (2 g, 9.24 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (252 mg, 308.0 μ mol)를 N_2 하에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2 20 mL로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 남은 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-벤질옥시-5-브로모-2-(2,3-디클로로페닐)피리딘 (700 mg, 1.71 mmol, 56% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.36 (s, 1 H) 7.51-7.47 (m, 2 H) 7.34-7.26 (m, 6 H) 5.09 (s, 2 H).

[1245] 단계 4.

톨루엔(10 mL) 중의 3-벤질옥시-5-브로모-2-(2,3-디클로로페닐)피리딘(680 mg, 1.66 mmol) 및 *N*-[(4*R*)-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드(643 mg, 2.49 mmol)의 용액에 *t*-BuONa(319 mg, 3.32 mmol), [1-(2-디페닐포스파닐-1-나프틸)-2-나프틸]-디페닐-포스판(103 mg, 166 μ mol), 및 $Pd_2(dba)_3$ (76 mg, 83 μ mol)를 N_2 하에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 남은 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *N*-[(4*R*)-8-[5-벤질옥시-6-(2,3-디클로로페닐)-3-피리딜]-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드(700 mg, 72% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M+H] $C_{31}H_{38}Cl_2N_3O_2S$ 에 대한 계산치: 586.2; 실측치 586.1.

[1247] 단계 5.

DCM(15 mL) 중의 *N*-[(4*R*)-8-[5-벤질옥시-6-(2,3-디클로로페닐)-3-피리딜]-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]-2-메틸-프로판-2-설펜아미드(1.15 g, 1.96 mmol)의 용액에 NBS(1.05 g, 5.88 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHSO_3$ (5 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭시켰다. 이어서, 용액에 TEA(540 mg, 5.3 mmol, 740.2 μ L) 및 Boc_2O (777 mg, 3.56 mmol, 818 μ L)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 *N*-[(4*R*)-8-[5-벤질옥시-2-브로모-6-(2,3-디클로로페닐)-3-피리딜]-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]카바메이트(900 mg, 76% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.49 - 7.33 (m, 1 H) 7.32 - 7.28 (m, 9 H) 5.09 (s, 1 H) 4.42 - 4.54 (m, 1 H) 3.85-3.83 (d, J =7.95 Hz, 1 H) 3.36 - 3.24 (m, 1 H) 2.85-2.80 (t, J =10.27 Hz, 1 H) 1.95 - 1.76 (m, 1 H) 1.90 - 1.87 (m, 1 H) 1.81 - 1.62 (m, 3 H) 1.60 - 1.52 (m, 3 H) 1.49 - 1.45 (m, 10 H); LCMS (ESI): m/z [M+H] $C_{32}H_{36}BrCl_2N_3O_3$ 에 대한 계산치: 662.1; 실측치 662.0.

[1249] 단계 6.

MeOH(10 mL) 및 THF(10 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 (8-(5-(벤질옥시)-2-브로모-6-(2,3-디클로로페닐)피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)카바메이트(700 mg, 1.06 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (155 mg, 212 μ mol) 및 Et_3N (322 mg, 3.18 mmol, 441 μ L)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 CO(50 psi) 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 남은 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*R*)-메틸 5-(벤질옥시)-3-(1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)-6-(2,3-디클로로페닐)피롤리네이트(400 mg, 59% 수율)를 적색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.40-7.38 (dd, J =7.89, 1.53 Hz, 1 H) 7.25 - 7.14 (m, 8 H) 6.83 (s, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 4.39-4.36 (d, J =9.05 Hz, 1 H) 3.83 - 3.70 (m, 3 H) 3.19-3.16 (d, J =7.95 Hz, 1 H) 2.87-2.85 (dd, J =17.55, 13.02 Hz, 2 H) 2.83 - 2.82 (m, 2 H) 2.02-1.95 (m, 1 H) 1.88 - 1.52 (m, 7 H) 1.59-1.38 (m, 10 H); LCMS (ESI): m/z [M+H] $C_{34}H_{40}Cl_2N_3O_5$ 에 대한 계산치: 640.2; 실측치 640.1.

[1251] 단계 7.

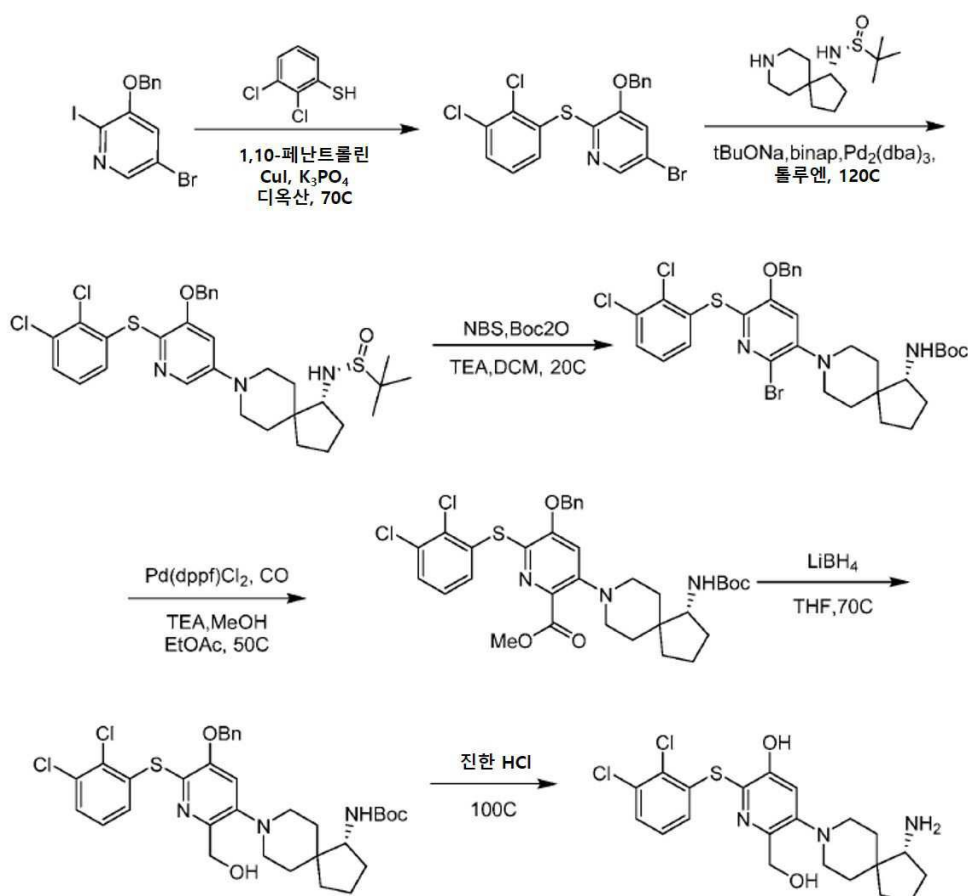
THF(5 mL) 중의 (*R*)-메틸 5-(벤질옥시)-3-(1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)-6-(2,3-디클로로페닐)피롤리네이트(400 mg, 624.4 μ mol)의 용액에 $LiBH_4$ (27 mg, 1.25 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. H_2O (5 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (*R*)-*tert*-

부틸 (8-(5-(벤질옥시)-6-(2,3-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)카바메이트(350 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M+H] $C_{33}H_{40}Cl_2N_3O_4$ 에 대한 계산치: 612.2; 실측치 612.2

[1253] 단계 8.

HCl/MeOH(5.00 mL, 4 N) 중의 *tert*-부틸 *N*-[(4*R*)-8-[5-(벤질옥시)-6-(2,3-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-3-피리딜]-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]카바메이트(200 mg, 326.49 μ mol)의 용액을 90°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 5-[(4*R*)-4-아미노-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-2-(2,3-디클로로페닐)-6-(하이드록시메틸)피리딘-3-올(100 mg, 236.77 μ mol, 73% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 7.57-7.54 (m, 1 H) 7.36-7.31 (d, 2 H) 7.30-7.06 (m, 1 H) 4.66 (s, 2 H) 3.26 - 3.14 (m, 3 H) 2.92-2.86 (m, 2 H) 1.90-1.85 (m, 2 H) 1.84-1.57 (m, 10 H); LCMS (ESI): m/z [M+H] $C_{21}H_{26}Cl_2N_3O_2$ 에 대한 계산치: 422.1; 실측치 422.1.

실시예 2. 5-[(1*R*)-1-아미노-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-2-(2,3-디클로로페닐)설파닐]-6-(하이드록시메틸)피리딘-3-올의 합성.



[1256] 단계 1.

N_2 하의 디옥산(50 mL) 중의 3-(벤질옥시)-5-브로모-2-요오도피리딘(5.0 g, 12.82 mmol)과 2,3-디클로로벤젠티올(2.3 g, 12.82 mmol)의 혼합물에 CuI(244 mg, 1.28 mmol), K₃PO₄(3.3 g, 15.38 mmol) 및 1,10-페난트롤린(231 mg, 1.28 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반한 후 50 mL의 H₂O에 붓고, 수상을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3-(벤질옥시)-5-브로모-2-((2,3-디클로로페닐)티오)피리딘(4.6 g, 81% 수율)을 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.10 (d, J =17.10 Hz, 1 H) 7.59 - 7.37 (m, 7 H) 7.37 - 7.16 (m, 2 H) 5.22 (d, J =17.54 Hz, 2 H).

[1259] 단계 2.

[1260] 마이크로파 튜브에서, 3-(벤질옥시)-5-브로모-2-((2,3-디클로로페닐)티오)피리딘(1.1 g, 2.49 mmol), *N*-[(4*R*)-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]-2-메틸-프로판-2-설피아미드(967 mg, 3.74 mmol), *t*-BuONa(479 mg, 4.99 mmol), Pd₂(dba)₃(114 mg, 124.67 μmol) 및 BINAP(155 mg, 249.34 μmol)를 톨루엔(10 mL)에 용해시켰다. 밀봉된 튜브를 120℃에서 3시간 동안 마이크로파로 가열한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 100 mL의 H₂O에 부었다. 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-(벤질옥시)-6-((2,3-디클로로페닐)티오)피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드(5.1 g, 83% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 주: 4 개의 동일한 반응을 병행하여 수행하고 후처리(work up) 및 정제를 위해 합하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.92 (d, *J*=2.32 Hz, 1 H) 7.39 - 7.31 (m, 3 H) 7.30 - 7.25 (m, 3 H) 7.03 (t, *J*=7.95 Hz, 1 H) 6.94 (dd, *J*=7.95, 1.10 Hz, 1 H) 6.76 (d, *J*=2.32 Hz, 1 H) 5.11 (s, 2 H) 3.57 (t, *J*=12.90 Hz, 2 H) 3.43 - 3.34 (m, 1 H) 3.22 (d, *J*=5.26 Hz, 1 H) 3.01-2.87 (m, 2 H) 2.20 - 2.09 (m, 1 H) 1.94 (td, *J*=12.53, 4.40 Hz, 1 H) 1.88 - 1.65 (m, 5 H) 1.58 - 1.51 (m, 1 H) 1.46 (d, *J*=13.57 Hz, 2 H) 1.25 (s, 9 H).

[1261] 단계 3.

[1262] DCM(50 mL) 중의 (*R*)-*N*-((*R*)-8-(5-(벤질옥시)-6-((2,3-디클로로페닐)티오)피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드(3.0 g, 4.85 mmol)의 용액에 NBS(2.6 g, 14.55 mmol)를 첨가하고, 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, TEA(1.47 g, 14.55 mmol, 2 mL) 및 Boc₂O(2.12 g, 9.70 mmol, 2.2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 다시 한 번 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O에 붓고 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 (*R*)-*tert*-부틸 (8-(5-(벤질옥시)-2-브로모-6-((2,3-디클로로페닐)티오)피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)카바메이트(2.4 g, 3.42 mmol, 71% 수율)를 수득하였다.

[1263] 단계 4.

[1264] MeOH(30 mL) 및 EtOAc(30 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 (8-(5-(벤질옥시)-2-브로모-6-((2,3-디클로로페닐)티오)피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)카바메이트(2.37 g, 3.42 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(250 mg, 342 μmol) 및 TEA(692 mg, 6.84 mmol, 947 μL)를 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉한 후, 생성된 현탁액을 탈기시켰다. 반응물의 상부 공간을 배기시키고 CO로 여러 번 다시 채웠다. 혼합물을 CO(50 psi) 하에 50℃에서 15시간 동안 교반한 후, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 (*R*)-메틸 5-(벤질옥시)-3-(1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)-6-((2,3-디클로로페닐)티오)피콜리네이트(1.5 g, 65% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI): *m/z* [M +H] C₃₄H₄₀Cl₂N₃O₅S에 대한 계산치: 672.2; 실측치 672.1; ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.38 - 7.27 (m, 5 H) 7.24 - 7.18 (m, 2 H) 7.06 - 6.97 (m, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 5.13 (s, 2 H) 4.45 (br d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 3.92 - 3.86 (m, 3 H) 3.86 - 3.76 (m, 1 H) 3.29 - 3.16 (m, 2 H) 3.01-2.89 (m, 2 H) 2.16-2.07 (m, 1 H) 1.95 - 1.85 (m, 1 H) 1.79-1.62 (m, 5 H) 1.47 (s, 9 H).

[1265] 단계 5.

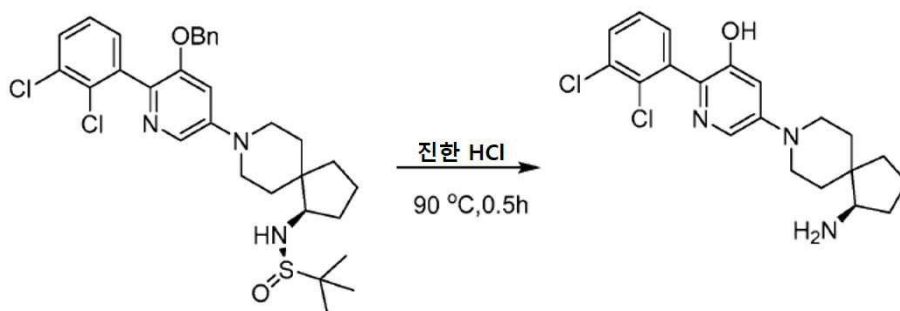
[1266] THF(25 mL) 중의 (*R*)-메틸 5-(벤질옥시)-3-(1-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)-6-((2,3-디클로로페닐)티오)피콜리네이트(1.4 g, 2.08 mmol)의 용액에 LiBH₄(272 mg, 12.48 mmol)를 첨가하였다. 70℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, H₂O에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 (*R*)-*tert*-부틸 (8-(5-(벤질옥시)-6-((2,3-디클로로페닐)티오)-2-(하이드록시메틸)피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)카바메이트(1.04 g, 78% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.44 - 7.32 (m, 6 H) 7.31 - 7.26 (m, 1 H) 7.16 - 7.10 (m, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 5.16 (s, 2 H) 4.57 - 4.52 (m, 2 H) 4.42 (br d, *J*=9.17 Hz, 1 H) 3.84 - 3.67 (m, 2 H) 2.95 - 2.85 (m, 2 H) 2.71 (t, *J*=11.19 Hz, 2 H) 2.14 - 2.06 (m, 1 H) 1.88 - 1.78 (m, 1 H) 1.77 - 1.59 (m, 5 H) 1.49 - 1.43 (m, 9 H).

LCMS (ESI): m/z [M + H] $C_{33}H_{40}Cl_2N_3O_4S$ 에 대한 계산치: 644.2; 실측치 644.2.

[1267] 단계 6.

[1268] 진한 HCl(15 mL) 중의 (*R*)-*tert*-부틸 (8-(5-(벤질옥시)-6-((2,3-디클로로페닐)티오)-2-(하이드록시메틸)피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)카바메이트(500 mg, 775.61 μ mol)의 용액을 2 시간 동안 100°C로 가열한 후 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 5-[(1*R*)-1-아미노-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-2-[(2,3-디클로로페닐)설파닐]-6-(하이드록시메틸)피리딘-3-올(60 mg, 17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.28 (dd, $J=7.89$, 1.32 Hz, 1 H) 7.07 (t, $J=8.11$ Hz, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.81 (dd, $J=8.33$, 1.32 Hz, 1 H) 4.58 - 4.55 (m, 2 H) 3.19 - 3.05 (m, 3 H) 2.86 (t, $J=11.84$ Hz, 2 H) 2.19 - 2.09 (m, 1 H) 2.04 (s, 1 H) 1.93 - 1.57 (m, 7 H) 1.56 - 1.43 (m, 2 H). LCMS (ESI): m/z [M + H] $C_{21}H_{26}Cl_2N_3O_2S$ 에 대한 계산치: 454.1; 실측치 454.1.

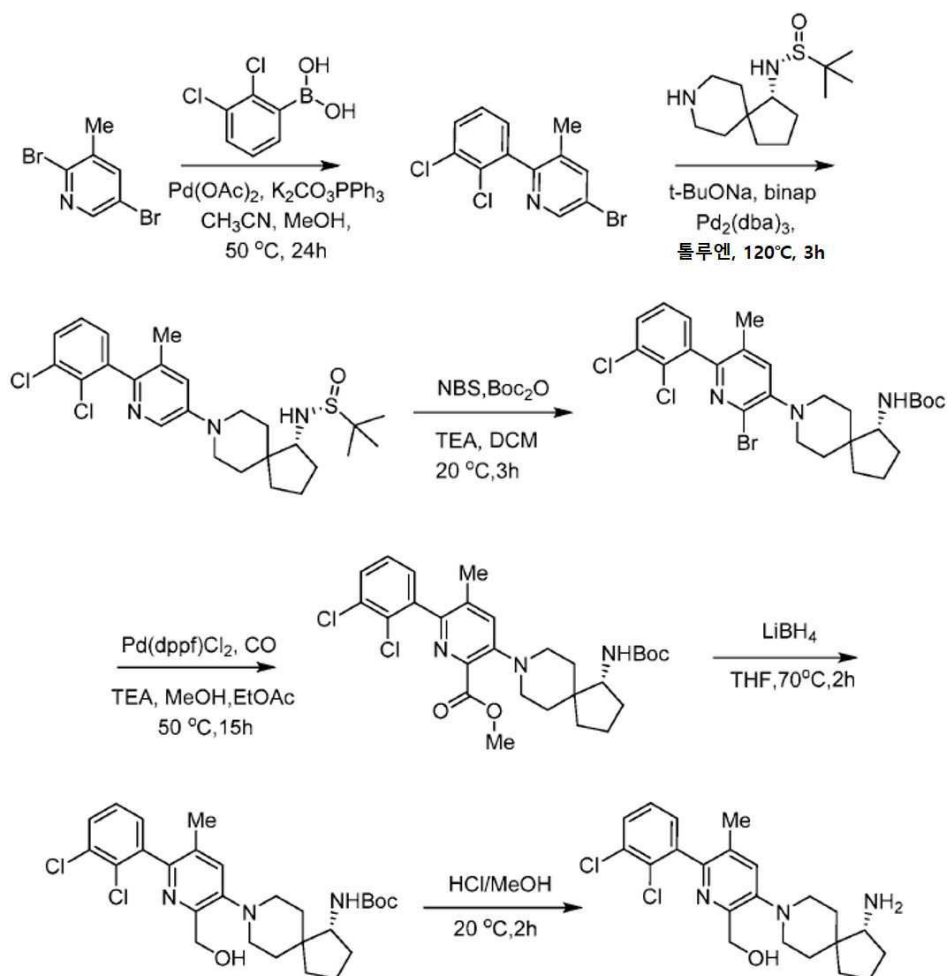
[1269] 실시예 3. 5-[(1*R*)-1-아미노-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-2-(2,3-디클로로페닐)피리딘-3-올의 합성.



[1270]

[1271] 진한 HCl(10 mL) 중의 (*R*)-N-((*R*)-8-(5-(벤질옥시)-6-(2,3-디클로로페닐)피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)-2-메틸프로판-2-설파나마이드(700 mg, 1.19 mmol)의 용액을 90°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시켰다. 남은 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 5-[(1*R*)-1-아미노-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-2-(2,3-디클로로페닐)피리딘-3-올(61 mg, 13% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ ppm 8.421 (s, 1 H) 7.738-7.795 (m, 1 H) 7.471-7.491 (d, 1 H) 7.193-7.289 (m, 2 H) 6.811 (s, 1 H) 3.561 - 3.651 (m, 2 H) 3.164-3.198 (m, 1 H) 2.917-2.974 (m, 2 H) 1.701-1.814 (m, 1 H) 1.489 - 1.690 (m, 9 H). LCMS (ESI): m/z [M+H] $C_{20}H_{24}Cl_2N_3O$ 에 대한 계산치: 392.1; 실측치 392.3

[1272] 실시예 4. {3-[(1*R*)-1-아미노-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피리딘-2-일}메탄올의 합성.



단계 1.

CH₃CN(150 mL) 및 MeOH(75 mL) 중의 5-브로모-2-(2,3-디클로로페닐)-3-메틸피리딘(5.0 g, 19.93 mmol), (2,3-디클로로페닐)보론산(4.2 g, 21.92 mmol), Pd(OAc)₂(447 mg, 1.99 mmol), PPh₃(1.1 g, 3.99 mmol), 및 K₂CO₃(5.5 g, 39.86 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 50°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50 mL의 H₂O에 붓고, 수상을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-2-(2,3-디클로로페닐)-3-메틸피리딘(5.1 g, 81% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.57 (d, *J*=9.21 Hz, 1 H) 7.76 (d, *J*=8.77 Hz, 1 H) 7.52 (t, *J*=8.33 Hz, 1 H) 7.35 - 7.25 (m, 1 H) 7.23 - 7.15 (m, 1 H) 2.13 (d, *J*=9.21 Hz, 3 H).

단계 2.

톨루엔(12 mL) 중의 5-브로모-2-(2,3-디클로로페닐)-3-메틸피리딘(900 mg, 2.84 mmol), N-[(4*R*)-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]-2-메틸-프로판-2-설피아미드(1.1 g, 4.26 mmol), *t*-BuONa(546 mg, 5.68 mmol), Pd₂(dba)₃(130 mg, 141.9 μmol), 및 BINAP(177 mg, 284 μmol)의 혼합물을 120°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 50 mL의 H₂O에 붓고, 수상을 EtOAc로 세척하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*R*)-N-((*R*)-8-(6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드(4.0 g, 95% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.08 (d, *J*=2.69 Hz, 1 H) 7.61 (dd, *J*=8.01, 1.41 Hz, 1 H) 7.43 - 7.37 (m, 1 H) 7.33 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 7.26 (dd, *J*=7.64, 1.41 Hz, 1 H) 3.73 (td, *J*=7.83, 3.79 Hz, 2 H) 2.96 (qd, *J*=12.25, 2.75 Hz, 2 H) 2.12 - 2.03 (m, 4 H) 1.96 - 1.62 (m, 5 H) 1.61 - 1.38 (m, 3 H) 1.27 - 1.20 (m, 9 H).

[1278] 단계 3.

[1279] DCM(50 mL) 중의 (R)-N-((R)-8-(6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(4 g, 8.09 mmol)의 혼합물에 NBS(4.32 g, 24.27 mmol)를 20℃에서 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 TEA(2.46 g, 24.27 mmol, 3.3 mL) 및 Boc₂O(3.53 g, 16.18 mmol, 3.72 mL)를 20℃에서 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 100 mL의 H₂O에 붓고, 수상을 DCM으로 세척하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (R)-tert-부틸 (8-(2-브로모-6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)카바메이트(1.4 g, 30% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.50 (dd, *J*=7.89, 1.75 Hz, 1 H) 7.21 - 7.18 (m, 3 H) 4.47 (br d, *J*=9.65 Hz, 1 H) 3.83 (d, *J*=7.89 Hz, 1 H) 3.42 - 3.25 (m, 2 H) 2.87 (t, *J*=10.30 Hz, 2 H) 2.15 - 2.06 (m, 3 H) 1.96 (t, *J*=12.06 Hz, 2 H) 1.83 - 1.64 (m, 16 H) LCMS (ESI): *m/z* [M +Na] C₂₆H₃₂BrCl₂N₃ONa에 대한 계산치: 592.1; 실측치 592.0.

[1280] 단계 4.

[1281] MeOH(20 mL) 및 EtOAc(20 mL) 중의 (R)-tert-부틸 (8-(2-브로모-6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)카바메이트(1.4 g, 2.46 mmol)의 용액에 TEA(498 mg, 4.9 mmol, 681 μL) 및 Pd(dppf)Cl₂(180 mg, 246 μmol)를 N₂ 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, CO로 여러 번 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 CO(50 psi) 하에 50℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (R)-메틸 3-(1-((tert-부톡시카보닐)아미노)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)-6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피롤리네이트(1 g, 1.82 mmol, 74% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.48 (dd, *J*=7.70, 1.96 Hz, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.25 - 7.23 (m, 1 H) 7.22 (d, *J*=2.08 Hz, 1 H) 4.45 (br d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 3.96 - 3.89 (m, 3 H) 3.87 - 3.71 (m, 1 H) 3.34 - 3.20 (m, 2 H) 3.04-2.89 (m, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 2.09 (dd, *J*=12.96, 5.50 Hz, 1 H) 1.95 - 1.85 (m, 1 H) 1.79 - 1.63 (m, 4 H) 1.46 (s, 10 H). LCMS (ESI): *m/z* [M +H] C₂₈H₃₆Cl₂N₃O₄에 대한 계산치: 548.2; 실측치 548.2.

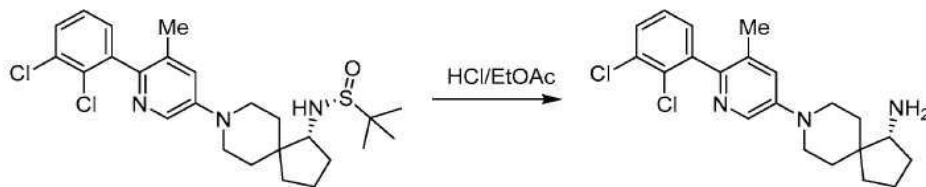
[1282] 단계 5.

[1283] THF(15 mL) 중의 (R)-메틸 3-(1-((tert-부톡시카보닐)아미노)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)-6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피롤리네이트(800 mg, 1.46 mmol)의 용액에 LiBH₄(191 mg, 8.76 mmol)를 한 번에 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 30 mL의 H₂O에 붓고, 수상을 EtOAc로 세척하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (R)-tert-부틸 (8-(6-(2,3-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-5-메틸피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)카바메이트(570 mg, 75% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.52 (dd, *J*=8.01, 1.16 Hz, 1 H) 7.31 - 7.28 (m, 2 H) 7.23 - 7.18 (m, 1 H) 4.73 (s, 2 H) 4.57 (br s, 1 H) 4.46 (d, *J*=9.41 Hz, 1 H) 3.82 (br d, *J*=8.19 Hz, 1 H) 3.04 (d, *J*=4.52 Hz, 2 H) 2.88 - 2.79 (m, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 2.11 - 2.06 (m, 1 H) 1.94 - 1.85 (m, 1 H) 1.80 - 1.62 (m, 4 H) 1.48 (s, 10 H). LCMS (ESI): *m/z* [M +H] C₂₇H₃₆Cl₂N₃O₃에 대한 계산치: 520.2; 실측치 520.2.

[1284] 단계 6.

[1285] HCl/MeOH(10 mL) 중의 (R)-tert-부틸 (8-(6-(2,3-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-5-메틸피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)카바메이트(520 mg, 1 mmol)의 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 {3-[(1R)-1-아미노-8-아지스피로[4.5]데칸-8-일]-6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피리딘-2-일}메탄올(210 mg, 50 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 7.62 (dd, *J*=8.11, 1.53 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.41 (t, *J*=7.67 Hz, 1 H) 7.27 (dd, *J*=7.67, 1.53 Hz, 1 H) 4.74 (br d, *J*=3.95 Hz, 2 H) 3.30 - 3.24 (m, 1 H) 3.24 - 3.10 (m, 2 H) 2.96 (br t, *J*=11.62 Hz, 2 H) 2.23 (br s, 1 H) 2.12 (s, 3 H) 1.99 - 1.69 (m, 7 H) 1.60 (br t, *J*=11.62 Hz, 2 H). LCMS (ESI): *m/z* [M +H] C₂₂H₂₈Cl₂N₃O에 대한 계산치: 420.2; 실측치 420.1.

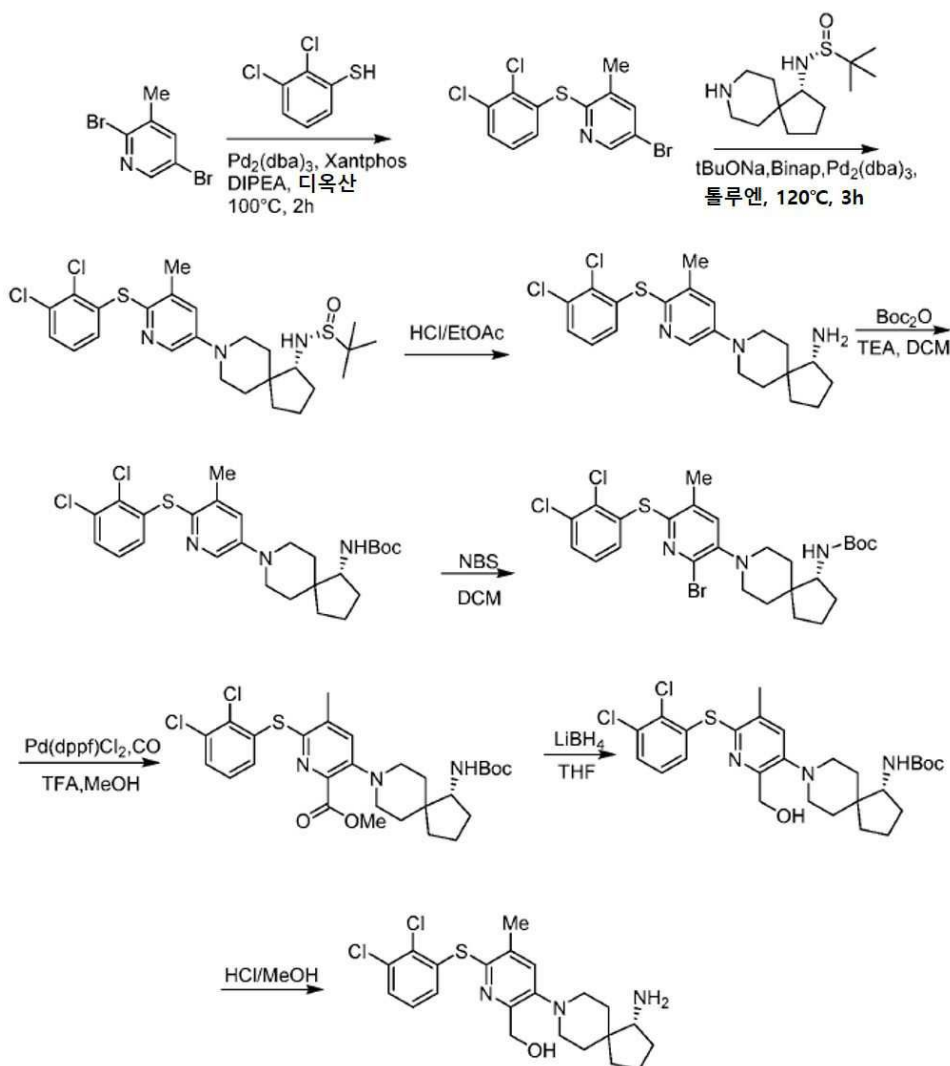
[1286] 실시예 5. (1R)-8-[6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피리딘-3-일]-8-아자스피로[4.5]데칸-1-아민의 합성.



[1287]

[1288] HCl/EtOAc(20 mL) 중의 (R)-N-((R)-8-(6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)-2-메틸프로판-2-설퍼아미드(770 mg, 1.5 mmol)의 혼합물을 N₂ 하에 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 (R)-8-(6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-아민(190 mg, 31% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.09 (d, J=2.43 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.16 Hz, 1 H) 7.33 - 7.42 (m, 2 H) 7.24 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 3.65 - 3.79 (m, 2 H) 3.25 (t, J=6.73 Hz, 1 H) 3.21 - 3.27 (m, 1 H) 2.97 - 3.07 (m, 2 H) 2.17 - 2.29 (m, 1 H) 2.09 (s, 3 H) 1.68 - 1.92 (m, 8 H) 1.53 - 1.65 (m, 2 H) LCMS (ESI): m/z [M +H] C₂₁H₂₆Cl₂N₃에 대한 계산치: 390.1; 실측치 390.1.

[1289] 실시예 6. {3-[(1R)-1-아미노-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-[(2,3-디클로로페닐)설퍼닐]-5-메틸피리딘-2-일}메탄올의 합성.



[1290]

[1291] 단계 1.

[1292] 디옥산(30 mL) 중의 2,3-디클로로벤젠티올(2.57 g, 14.35 mmol) 및 2,5-디브로모-3-메틸-피리딘(3 g, 11.96 mmol)의 용액에 Pd₂(dba)₃(110 mg, 120 μmol), Xantphos(138 mg, 239 μmol), 및 DIPEA(3.1 g, 23.92 mmol, 4.2 mL)를 N₂ 하에 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-2-(2,3-디클로로페닐)설파닐-3-메틸-피리딘(2.8 g, 67% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.27-8.26 (d, *J*=2.08 Hz, 1 H) 7.59-7.48 (d, *J*=1.59 Hz, 1 H) 7.45-7.39 (dd, *J*=8.01, 1.53 Hz, 1 H) 7.39-7.37 (dd, *J*=7.82, 1.47 Hz, 1 H) 7.37 - 7.18 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H).

[1293] 단계 2.

[1294] 톨루엔(10 mL) 중의 5-브로모-2-(2,3-디클로로페닐)설파닐-3-메틸-피리딘(1 g, 2.86 mmol) 및 N-[(4*R*)-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]-2-메틸-프로판-2-설피나미드(961 mg, 3.72 mmol)의 용액에 *t*-BuONa(550 mg, 5.72 mmol), [1-(2-디페닐포스파닐-1-나프틸)-2-나프틸]-디페닐-포스판(178 mg, 286 μmol), 및 Pd₂(dba)₃(131 mg, 143 μmol)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[(4*R*)-8-[6-(2,3-디클로로페닐)설파닐-5-메틸-3-피리딜]-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]-2-메틸-프로판-2-설피나미드(1.5 g, 50% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1295] 단계 3.

[1296] HCl/EtOAc(20 mL) 중의 N-[(4*R*)-8-[6-(2,3-디클로로페닐)설파닐-5-메틸-3-피리딜]-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]-2-메틸-프로판-2-설피나미드(1.50 g, 2.85 mmol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 (4*R*)-8-[6-(2,3-디클로로페닐)설파닐-5-메틸-3-피리딜]-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(1.5 g, 미정제, HCl 염)을 황색 고체로서 수득하였다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI): *m/z* [M+H] C₂₁H₂₆Cl₂N₃S에 대한 계산치: 422.1; 실측치 422.0.

[1297] 단계 4.

[1298] DCM(15 mL) 중의 (4*R*)-8-[6-(2,3-디클로로페닐)설파닐-5-메틸-3-피리딜]-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(1.5 g, 3.55 mmol)의 용액에 Boc₂O(1.16 g, 5.33 mmol, 1.2 mL) 및 TEA(1.1 g, 10.65 mmol, 1.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 N-[(4*R*)-8-[6-(2,3-디클로로페닐)설파닐-5-메틸-3-피리딜]-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]카바메이트(600 mg, 32% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI): *m/z* [M+H] C₂₆H₃₄Cl₂N₃O₂S에 대한 계산치: 522.2; 실측치 522.1.

[1299] 단계 5.

[1300] DCM(8 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(4*R*)-8-[6-(2,3-디클로로페닐)설파닐-5-메틸-3-피리딜]-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]카바메이트(600 mg, 1.15 mmol)의 용액에 NBS(409.35 mg, 2.30 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 N-[(4*R*)-8-[2-브로모-6-(2,3-디클로로페닐)설파닐-5-메틸-3-피리딜]-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]카바메이트(300 mg, 43% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI): *m/z* [M+H] C₂₆H₃₃BrCl₂N₃O₂S에 대한 계산치: 602.1; 실측치 602.0.

[1301] 단계 6.

[1302] THF(5 mL) 및 MeOH(5 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(4*R*)-8-[2-브로모-6-(2,3-디클로로페닐)설파닐-5-메틸-3-피리딜]-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]카바메이트(400 mg, 665 μmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(97 mg, 133 μmol) 및 TEA(202 mg, 2.00 mmol, 277 μL)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 CO(50 psi) 하에 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트=30:1 내지 10:1)로 정제하여 메틸 3-[(4*R*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-(2,3-디클로로페닐)설파닐-5-메틸-피리딘-2-카복실레이트(500 mg, 미정제)를 황색 고체로서 수득하였다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI): *m/z* [M+H] C₂₈H₃₆Cl₂N₃O₄S에 대

한 계산치: 580.2; 실측치 580.1.

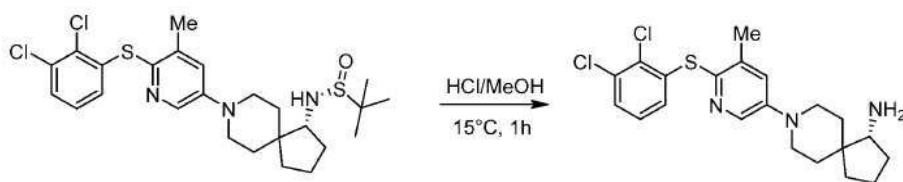
단계 7.

THF(20 mL) 중의 메틸 3-[(4*R*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-(2,3-디클로로페닐)설파닐-5-메틸-피리딘-2-카복실레이트(500 mg, 861 μmol)의 용액에 LiBH_4 (38 mg, 1.72 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 35°C에서 2시간 동안 교반하였다. 0°C에서 H_2O (5 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭시키고, H_2O (20 mL)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 *tert*-부틸 N-[(4*R*)-8-[6-(2,3-디클로로페닐)설파닐-2-(하이드록시메틸)-5-메틸-3-피리딜]-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]카바메이트(400 mg, 미정제)를 황색 고체로서 수득하였다. 미정제 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI): m/z [M+H] $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{SH}$ 에 대한 계산치: 552.2; 실측치 552.0.

단계 8.

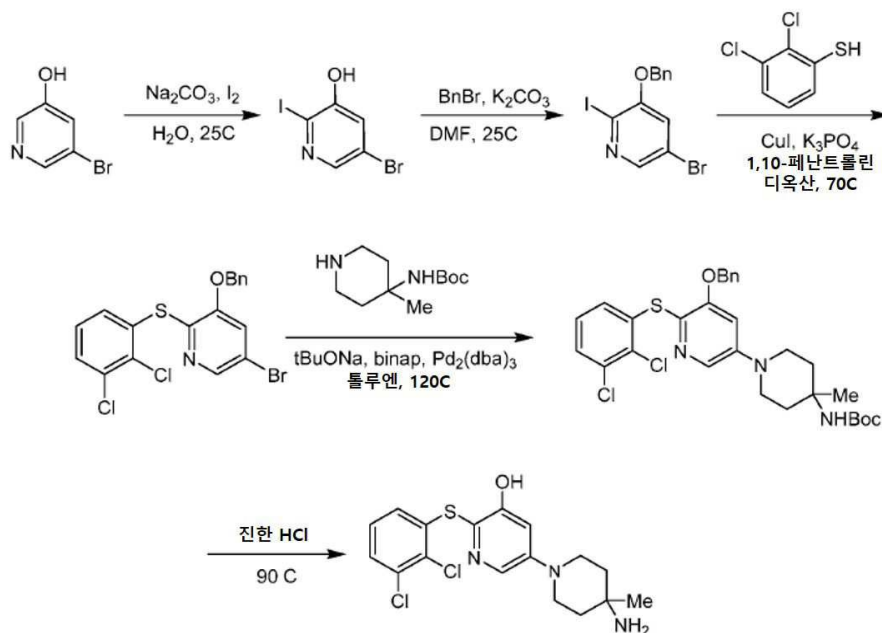
HCl/MeOH(10 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(4*R*)-8-[6-(2,3-디클로로페닐)설파닐-2-(하이드록시메틸)-5-메틸-3-피리딜]-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]카바메이트(400 mg, 724 μmol)의 용액을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 남은 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 {3-[(1*R*)-1-아미노-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-[(2,3-디클로로페닐)설파닐]-5-메틸피리딘-2-일}메탄올(76 mg, 23% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 7.46-7.43 (m, 1 H) 7.20-7.16 (m, 2 H) 7.05-7.03 (m, 2 H) 4.58 (s, 2 H) 3.24-3.21 (m, 1 H) 2.92 - 3.08 (m, 2 H) 2.89-2.86 (m, 2 H) 2.35 (s, 2 H) 1.88 - 1.86 (m, 1 H) 1.85-1.54 (m, 10 H). LCMS (ESI): m/z [M+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$ 에 대한 계산치: 452.1; 실측치 452.1.

실시예 7. (1*R*)-8-{6-[(2,3-디클로로페닐)설파닐]-5-메틸피리딘-3-일}-8-아자스피로[4.5]데칸-1-아민의 합성.



HCl/MeOH(5 mL) 중의 (*R*)-N-((*R*)-8-(6-((2,3-디클로로페닐)티오)-5-메틸피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)-2-메틸프로판-2-설파나미드(500 mg, 949 μmol)의 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 미정제 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 (*R*)-8-(6-((2,3-디클로로페닐)티오)-5-메틸피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-아민(170 mg, 42% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.25 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 4.02-3.92 (m, 2 H), 3.30-3.23 (m, 2 H), 2.44 (s, 3H), 2.25-1.20 (m, 1 H), 1.93-1.63 (m, 10 H). LCMS (ESI): m/z [M +H] $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}$ 에 대한 계산치: 422.1; 실측치 422.0.

[1310] 실시예 8. 5-(4-아미노-4-메틸피페리딘-1-일)-2-[(2,3-디클로로페닐)설파닐]피리딘-3-올의 합성.



[1311]

[1312] 단계 1.

[1313] H₂O(300 mL) 중의 5-브로모피리딘-3-올(5.0 g, 28.7 mmol)의 용액에 Na₂CO₃(6.1 g, 57.5 mmol) 및 I₂(7.3 g, 28.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 5-브로모-2-요오도피리딘-3-올(7.5 g, 87% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.09 (s, 1H) 7.39 (s, 1 H).

[1314] 단계 2.

[1315] DMF(20 mL) 중의 5-브로모-2-요오도피리딘-3-올(4 g, 13.34 mmol)의 용액에 K₂CO₃(2.77 g, 20.01 mmol) 및 브로모메틸벤젠(2.51 g, 14.67 mmol, 1.74 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 H₂O로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(벤질옥시)-5-브로모-2-요오도피리딘(3.2 g, 62% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.21 (s, 1 H) 7.47-7.59 (m, 5 H) 7.36 (s, 1 H) 5.27 (s, 2 H).

[1316] 단계 3.

[1317] 디옥산(30 mL) 중의 3-(벤질옥시)-5-브로모-2-요오도피리딘(3.2 g, 8.2 mmol) 및 2,3-디클로로벤젠티올(1.5 g, 8.2 mmol)의 용액에 CuI(156 mg, 820 μmol), K₃PO₄(2.1 g, 9.8 mmol), 및 1,10-페난트롤린(148 mg, 820 μmol)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O(10 mL)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3-(벤질옥시)-5-브로모-2-((2,3-디클로로페닐)티오)피리딘(2.80 g, 77% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.04 (s, 1 H) 7.48-7.49 (m, 2 H) 7.41-7.47 (m, 4 H) 7.18-7.20 (m, 1 H) 5.16 (s, 2 H).

[1318] 단계 4.

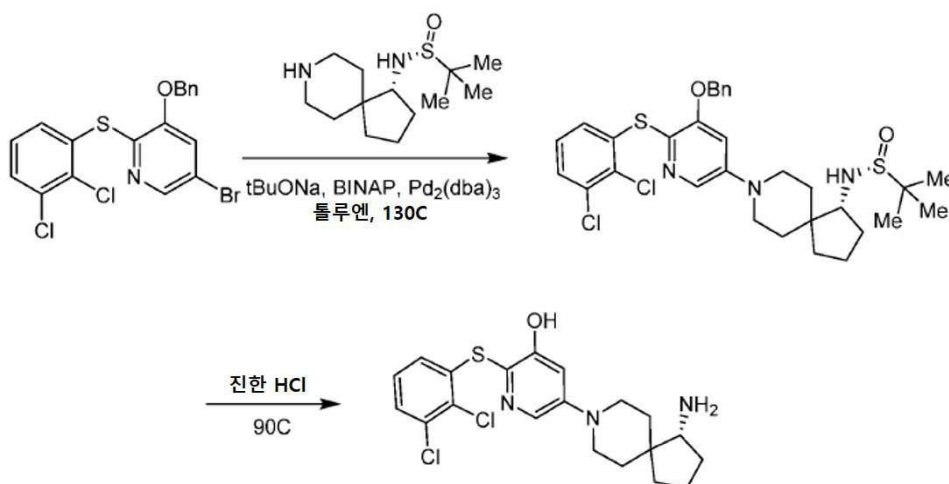
[1319] 톨루엔(10 mL) 중의 3-(벤질옥시)-5-브로모-2-((2,3-디클로로페닐)티오)피리딘(1 g, 2.27 mmol) 및 *tert*-부틸 N-(4-메틸-4-피페리딜)카바메이트(632 mg, 2.95 mmol)의 용액에 *t*-BuONa(436 mg, 4.54 mmol), [1-(2-디페닐포스파닐-1-나프틸)-2-나프틸]-디페닐-포스판(141 mg, 227 μmol), 및 Pd₂(dba)₃(104 mg, 113.5 μmol)를 첨가하

였다. 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 마이크로파 조건 하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-부틸 (1-(5-(벤질옥시)-6-((2,3-디클로로페닐)티오)피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-일)카바메이트(300 mg, 23% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.92 (s, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 3 H) 6.95 - 7.03 (m, 2 H) 6.76 (s, 1 H) 5.12 (s, 2 H) 3.36 - 3.39 (m, 2 H) 3.09-3.14 (m, 2 H) 2.14 - 2.17 (m, 2 H) 1.69 - 1.76 (m, 2 H) 1.47 (s, 9 H) 1.41 (s, 3 H).

[1320] 단계 5.

[1321] *tert*-부틸 (1-(5-(벤질옥시)-6-((2,3-디클로로페닐)티오)피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-일)카바메이트(200 mg, 348.09 μmol)에 HCl(10 mL, 진한 염산)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 동결건조시켰다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 5-(4-아미노-4-메틸피페리딘-1-일)-2-((2,3-디클로로페닐)티오)피리딘-3-올(60 mg, 45% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.449 (s, 1 H) 7.806 (s, 1 H) 7.205 - 7.225 (m, 1 H) 6.969 - 7.009 (m, 1 H) 6.819 (s, 1 H) 6.535-6.555 (m, 1 H) 3.566-3.598 (m, 2 H) 3.117-3.181 (m, 2 H) 1.821 - 1.848 (m, 4 H) 1.383 (s, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M+H] C₁₇H₂₀Cl₂N₃OS에 대한 계산치: 384.1; 실측치 384.1.

[1322] 실시예 9. 5-[(1*R*)-1-아미노-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-2-[(2,3-디클로로페닐)설파닐]피리딘-3-올의 합성.



[1323]

[1324] 단계 1.

[1325] 톨루엔(10 mL) 중의 3-(벤질옥시)-5-브로모-2-((2,3-디클로로페닐)티오)피리딘(1 g, 2.27 mmol) 및 N-[(4*R*)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일]-2-메틸프로판-2-설파니아미드(763 mg, 2.95 mmol)의 용액에 *t*-BuONa(436 mg, 4.54 mmol), BINAP(141 mg, 227 μmol), 및 Pd₂(dba)₃(104 mg, 114 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 3시간 동안 마이크로파 조건 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 (*R*)-N-((*R*)-8-(5-(벤질옥시)-6-((2,3-디클로로페닐)티오)피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)-2-메틸프로판-2-설파니아미드(200 mg, 14% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.89 (s, 1 H) 7.29 - 7.34 (m, 4 H) 7.00 - 7.02 (t, *J*=7.95 Hz, 1 H) 6.90 - 6.98 (d, *J*=7.95 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 3.51 - 3.58 (m, 2 H) 3.35 - 3.36 (m, 1 H) 3.20 - 3.21 (d, *J*=5.01 Hz, 1 H) 2.90 - 2.96 (m, 2 H) 1.63 - 1.79 (m, 13 H) 1.44 (s, 9 H).

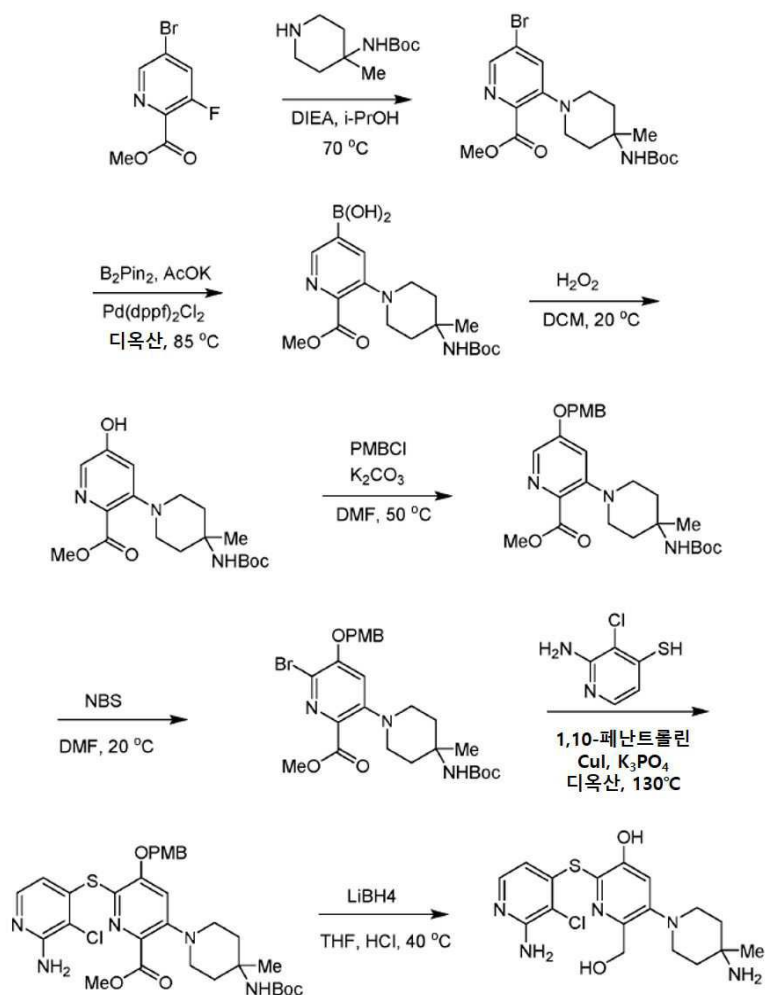
[1326] 단계 2.

[1327] (*R*)-N-((*R*)-8-(5-(벤질옥시)-6-((2,3-디클로로페닐)티오)피리딘-3-일)-8-아자스피로[4.5]데칸-1-일)-2-메틸프로판-2-설파니아미드(200 mg, 323 μmol)와 진한 HCl(10 mL)의 혼합물을 90℃에서 20분 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시키고 동결건조시켰다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 (*R*)-5-(1-아미노-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)-2-((2,3-디클로로페닐)티오)피리딘-3-올(53 mg, 125 μmol, 39% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.77 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 7.18 - 7.19 (d, *J*=7.94 Hz, 1 H) 6.95-6.99 (t, *J*=8.05 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.49-6.51 (d, *J*=8.16 Hz, 1 H) 3.58 - 3.67 (m, 2 H) 3.11 - 3.15 (t,

$J=6.73$ Hz, 1 H) 2.92 - 2.98 (m, 2 H) 2.12 (m, 1 H) 1.44 - 1.75 (m, 9 H). LCMS (ESI): m/z [M+H]
 $C_{20}H_{24}Cl_2N_3OS$ 에 대한 계산치: 424.1; 실측치 424.0.

[1328]

실시예 10. 2-[(2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)설파닐]-5-[(3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-(하이드록시메틸)피리딘-3-올의 합성.



[1329]

[1330]

단계 1.

[1331]

i-PrOH(30 mL) 중의 메틸 5-브로모-3-플루오로-피리딘-2-카복실레이트(1.5 g, 6.41 mmol)의 용액에 DIEA(8.3 g, 64.10 mmol, 11 mL) 및 *tert*-부틸 N-(4-메틸-4-피페리딜)카바메이트(1.51 g, 7.05 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 70°C로 가열한 후, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 5-브로모-3-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-1-피페리딜]피리딘-2-카복실레이트(2.5 g, 5.84 mmol, 91% 수율)를 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.15 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 7.75 (d, $J=1.98$ Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.09 - 2.98 (m, 4 H) 2.14 (br d, $J=13.23$ Hz, 2 H) 1.72 - 1.60 (m, 2 H) 1.43 (s, 9 H) 1.34 (s, 3 H).

[1332]

단계 2.

[1333]

디옥산(37 mL) 중의 메틸 5-브로모-3-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-1-피페리딜]피리딘-2-카복실레이트(2.5 g, 5.84 mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(2.22 g, 8.76 mmol), KOAc(1.15 g, 11.67 mmol), 및 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (477 mg, 584 μ mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 미정제 잔류물을 역상 컬럼으로 정제하여 [5-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-1-피페리딜]-6-메톡시카보닐-3-피리딜]보론산(1.2 g, 52% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M +H]
 $C_{18}H_{29}BN_3O_6$ 에 대한 계산치: 394.2; 실측치 394.3; 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.23 (br s, 1 H) 7.97

(s, 1 H) 3.99 - 3.93 (m, 3 H) 3.13 - 3.01 (m, 4 H) 2.17 (br d, $J=12.35$ Hz, 2 H) 1.74 - 1.65 (m, 2 H) 1.44 (s, 9 H) 1.36 - 1.33 (m, 3 H).

[1334] 단계 3.

[1335] DCM(12 mL) 중의 [5-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-1-피페리딜]-6-메톡시카보닐-3-피리딜]보론산(1.2 g, 3.05 mmol)의 용액에 H_2O_2 (1.04 g, 9.15 mmol, 880 μ L, 30% 순도)를 0℃에서 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $Na_2S_2O_3$ 포화 수용액으로 퀀칭시키고, 1 N HCl로 pH를 7 미만으로 조절하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-1-피페리딜]-5-하이드록시-피리딘-2-카복실레이트(0.83 g, 74% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M +H] $C_{18}H_{28}N_3O_5$ 에 대한 계산치: 366.2; 실측치 366.2; 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.68 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 6.92 (d, $J=2.43$ Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.08 - 2.91 (m, 4 H) 2.19 - 2.08 (m, 2 H) 1.76 - 1.65 (m, 2 H) 1.43 (s, 9 H) 1.34 (s, 3 H).

[1336] 단계 4.

[1337] DMF(16 mL) 중의 메틸 3-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-1-피페리딜]-5-하이드록시-피리딘-2-카복실레이트(0.83 g, 2.27 mmol)의 용액에 1-(클로로메틸)-4-메톡시-벤젠(534 mg, 3.41 mmol, 464 μ L) 및 K_2CO_3 (942 mg, 6.81 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 6시간 동안 교반한 후 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 합쳐진 유기 분획을 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-1-피리딜]-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(1.1 g, 99% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M +H] $C_{26}H_{36}N_3O_6$ 에 대한 계산치: 486.3; 실측치 486.3; 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.84 (br s, 1 H) 7.37 (br d, $J=7.58$ Hz, 2 H) 7.09 (br s, 1 H) 6.93 (br d, $J=7.46$ Hz, 2 H) 5.13 (br s, 2 H) 3.88 (br s, 3 H) 3.78 (br s, 3 H) 2.98 (br s, 4 H) 2.85 (br s, 3 H) 2.13 (br d, $J=12.10$ Hz, 2 H) 1.78 - 1.65 (m, 2 H) 1.43 (br s, 9 H) 1.34 (br s, 3 H).

[1338] 단계 5.

[1339] DMF(10 mL) 중의 메틸 3-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-1-피리딜]-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(1.1 g, 2.27 mmol)의 용액에 NBS(403 mg, 2.27 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 3시간 동안 교반한 후 $Na_2S_2O_3$ 포화 수용액에 부었다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 6-브로모-3-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-1-피리딜]-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(1 g, 78% 수율)를 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.39 (d, $J=8.77$ Hz, 2 H) 7.06 (s, 1 H) 6.93 (d, $J=8.77$ Hz, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.00 (br d, $J=15.79$ Hz, 4 H) 2.13 (br d, $J=13.15$ Hz, 2 H) 1.72 - 1.60 (m, 2 H) 1.44 (s, 9 H) 1.33 (s, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M +H] $C_{26}H_{35}BrN_3O_6$ 에 대한 계산치: 564.2; 실측치 564.2.

[1340] 단계 6.

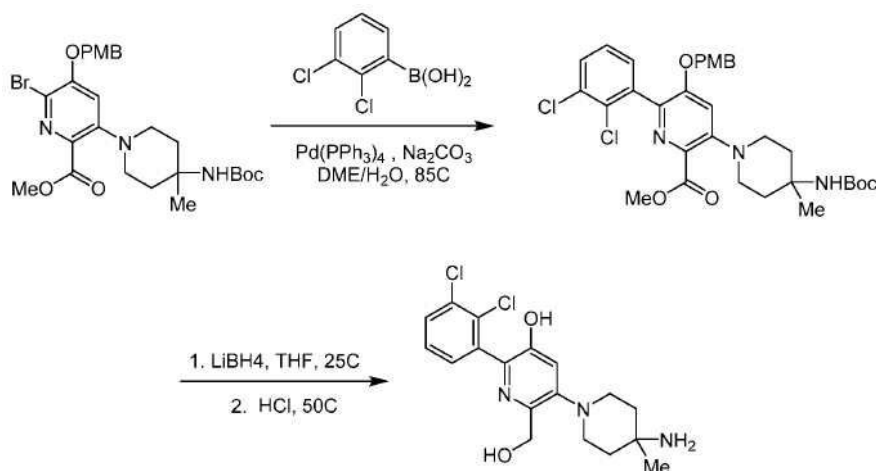
[1341] 메틸 6-브로모-3-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-1-피리딜]-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(0.5 g, 885 μ mol), 2-아미노-3-클로로-피리딘-4-티올(285 mg, 1.77 mmol), 1,10-페난트롤린(32 mg, 177.16 μ mol), K_3PO_4 (376 mg, 1.77 mmol), 및 CuI(17 mg, 89 μ mol)를 마이크로파 튜브 내에 칭량하고, 디옥산(5 mL)을 첨가하였다. 밀봉된 튜브를 130℃에서 3시간 동안 마이크로파로 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시키고 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 수상을 EtOAc로 추출하고, 합쳐진 유기 분획을 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 6-[(2-아미노-3-클로로-4-피리딜)설펜]3-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-1-피리딜]-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(0.41 g, 72% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M +H] $C_{31}H_{39}ClN_5O_6S$ 에 대

한 계산치: 644.3; 실측치 644.2.

[1342] 단계 7.

[1343] THF(2 mL) 중의 메틸 6-[(2-아미노-3-클로로-4-피리딜)설펜닐]-3-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-1-피리딘]-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(0.36 g, 559 μ mol)의 용액에 LiBH₄(37 mg, 1.68 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 2시간 동안 교반한 후 HCl(1 mL)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 4시간 더 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃로 pH = 7로 조절하고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 2-[(2-아미노-3-클로로-4-피리딜)설펜닐]-5-(4-아미노-4-메틸-1-피페리딘)-6-(하이드록시메틸)피리딘-3-올(23 mg, 10% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.56 - 8.27 (m, 1 H) 7.63 - 7.40 (m, 1 H) 7.16 - 7.00 (m, 1 H) 5.97 - 5.71 (m, 1 H) 4.65 - 4.49 (m, 2 H) 3.24 (br d, *J*=13.08 Hz, 2 H) 3.07 - 2.99 (m, 2 H) 2.06 - 1.88 (m, 4 H) 1.62 - 1.35 (m, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M +H] C₁₇H₂₃ClN₅O₂S에 대한 계산치: 396.1; 실측치 396.2.

[1344] 실시예 11. 5-(4-아미노-4-메틸피페리딘-1-일)-2-(2,3-디클로로페닐)-6-(하이드록시메틸)피리딘-3-올의 합성.



[1345] 단계 1.

[1346] DME(5 mL) 중의 메틸 6-브로모-3-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-1-피리딘]-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(0.2 g, 354 μ mol)의 용액에 (2,3-디클로로페닐)보론산(101 mg, 531 μ mol), Na₂CO₃(75 mg, 709 μ mol), H₂O(1 mL), 및 Pd(PPh₃)₄(82 mg, 71 μ mol)를 첨가하였다. 반응물을 85℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물을 첨가하고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 분획을 염수로 세척한 후 건조시켰다. 여과 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-1-피리딘]-6-(2,3-디클로로페닐)-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(0.15 g, 67% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 7.55 (dd, *J*=7.94, 1.54 Hz, 1 H) 7.36 - 7.31 (m, 1 H) 7.28 - 7.18 (m, 4 H) 6.87 (s, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 5.12 (s, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.14 - 3.02 (m, 4 H) 2.16 (br d, *J*=13.01 Hz, 2 H) 1.75 - 1.66 (m, 2 H) 1.45 (s, 9 H) 1.36 (s, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M +H] C₃₂H₃₈Cl₂N₃O₆에 대한 계산치: 630.2; 실측치 630.3.

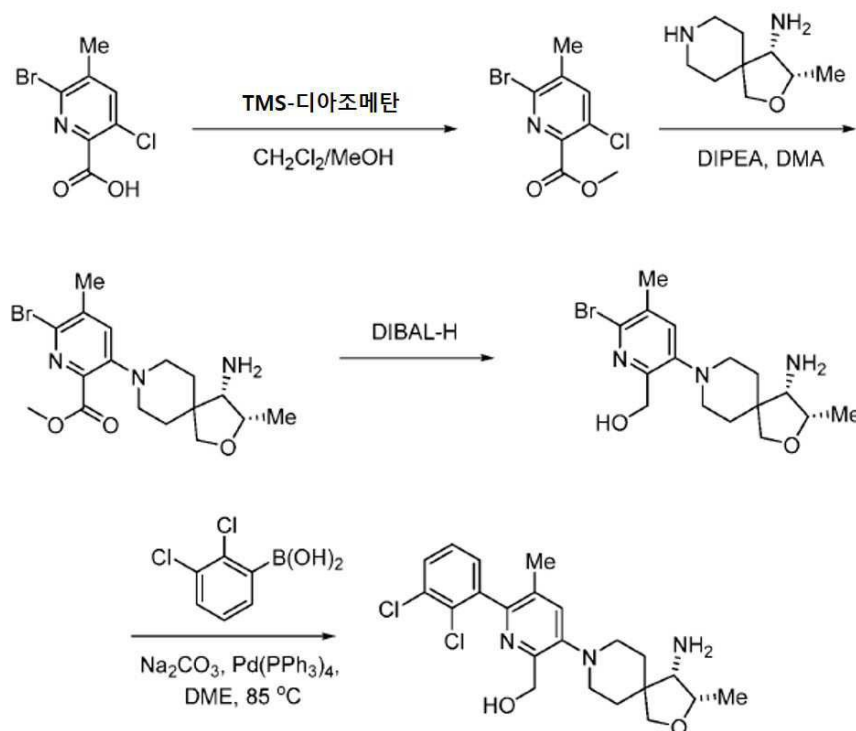
[1347] 단계 2.

[1348] THF(2 mL) 중의 메틸 3-[4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-4-메틸-1-피리딘]-6-(2,3-디클로로페닐)-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(0.15 g, 238 μ mol)의 용액에 LiBH₄(16 mg, 714 μ mol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. (진한) HCl을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 다시 한 번 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, NaHCO₃ 포화 수용액으로 pH = 7로 조절하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 5-(4-아미노-4-메틸-1-피페리딘)-2-(2,3-디클로로페닐)-6-(하이드록시메틸)피리딘-3-올(49 mg, 129 μ mol, 54% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 7.55 (m, 1

H) 7.33 (m, 2 H) 7.08 (s, 1 H) 4.65 (m, 2 H) 3.12 (m, 2 H) 3.00 (m, 2 H) 1.85 (m, 4 H) 1.34 (s, 3 H).
LCMS (ESI): m/z [M +H] C₁₈H₂₂Cl₂N₃O₂에 대한 계산치: 382.1; 실측치 382.1.

[1350]

실시예 12. {3-[(3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피리딘-2-일}메탄올의 합성.



[1351]

단계 1.

[1352]

[1353]

0℃에서 메탄올(4 mL):염화메틸렌(4 mL)의 1:1 혼합물 중의 6-브로모-3-클로로-5-메틸피리딘-2-카복실산(200 mg, 798 μmol)의 용액에 트리메틸실릴디아조메탄(1.19 mL, 2.39 mmol)을 발열성이 진정될 때까지 서서히 첨가한 후, 실온으로 가온시키며 15분 동안 다시 한 번 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 0~50% EtOA/Hex를 사용해 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물인 6-브로모-3-클로로-5-메틸피리딘-2-카복실레이트(210 mg, 99% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M +H] C₈H₈ClBrNO₂에 대한 계산치: 263.9; 실측치 264.1.

[1354]

단계 2.

[1355]

DMA(3.96 mL) 중의 에틸 3-플루오로-5-메틸피리딘-2-카복실레이트(210 mg, 793 μmol)의 용액에 *N*-[(3*S*,4*S*)-8-클로로-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-4-일]클로란아민(208 mg, 872 μmol) 및 DIPEA(690 μL, 3.96 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜, 정제 전에 대부분의 DMA를 제거하였다. 잔류물을 0~10% MeOH/CH₂Cl₂ 내지 20% MeOH를 사용해 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물인 메틸 3-[(3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-브로모-5-메틸피리딘-2-카복실레이트(300 mg, 95% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M +H] C₁₇H₂₅BrN₃O₃에 대한 계산치: 398.1; 실측치 398.3.

[1356]

단계 3.

[1357]

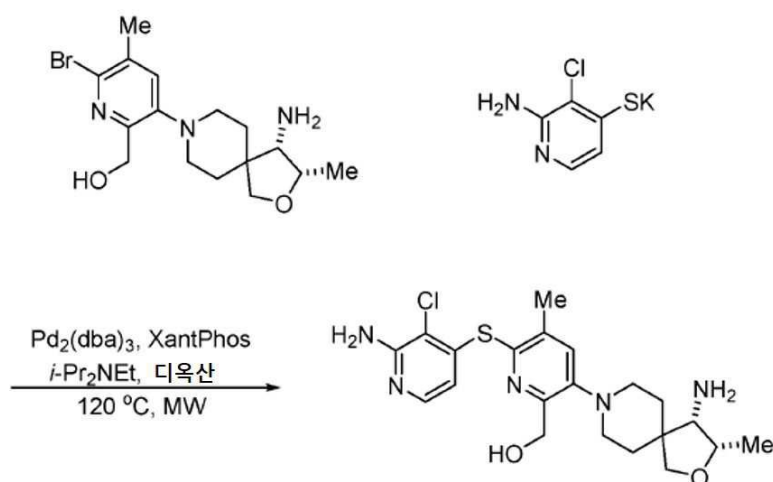
염화메틸렌(8 mL) 중의 메틸 3-[(3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-브로모-5-메틸피리딘-2-카복실레이트(315 mg, 790 μmol)의 용액을 -78℃로 냉각시킨 후, DCM 중의 DIBAL-H(3.9 mL, 3.9 mmol)의 1 M 용액을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 로셀염 및 CH₂Cl₂로 희석하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 0~10% MeOH/CH₂Cl₂를 사용해 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물인 {3-[(3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-브로모-5-메틸피리딘-

2-일}메탄올(210 mg, 72% 수율)을 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M + H]⁺ C₁₆H₂₅BrN₃O₂에 대한 계산치: 370.1; 실측치 370.1.

[1358] 단계 4.

[1359] DME(0.9 mL, 0.2 M) 및 H₂O(0.2 mL, 1 M) 중의 {3-[(3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-브로모-5-메틸피리딘-2-일}메탄올(70 mg, 0.189 mmol) 및 (2,3-디클로로페닐)보론산(72 mg, 0.378 mmol)의 용액에 Na₂CO₃(41 mg, 0.378 mmol)를 첨가한 후 Pd(PPh₃)₄(22 mg, 0.019 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 시점에 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 분취 HPLC에 의한 정제를 통해 {3-[(3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피리딘-2-일}메탄올(38 mg, 46% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.58 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.50 - 3.35 (m, 3H), 3.06 - 2.90 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.86 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). LC-MS (ESI): m/z [M + H]⁺ C₂₂H₂₈Cl₂N₃O₂에 대한 계산치: 436.2; 실측치 436.3.

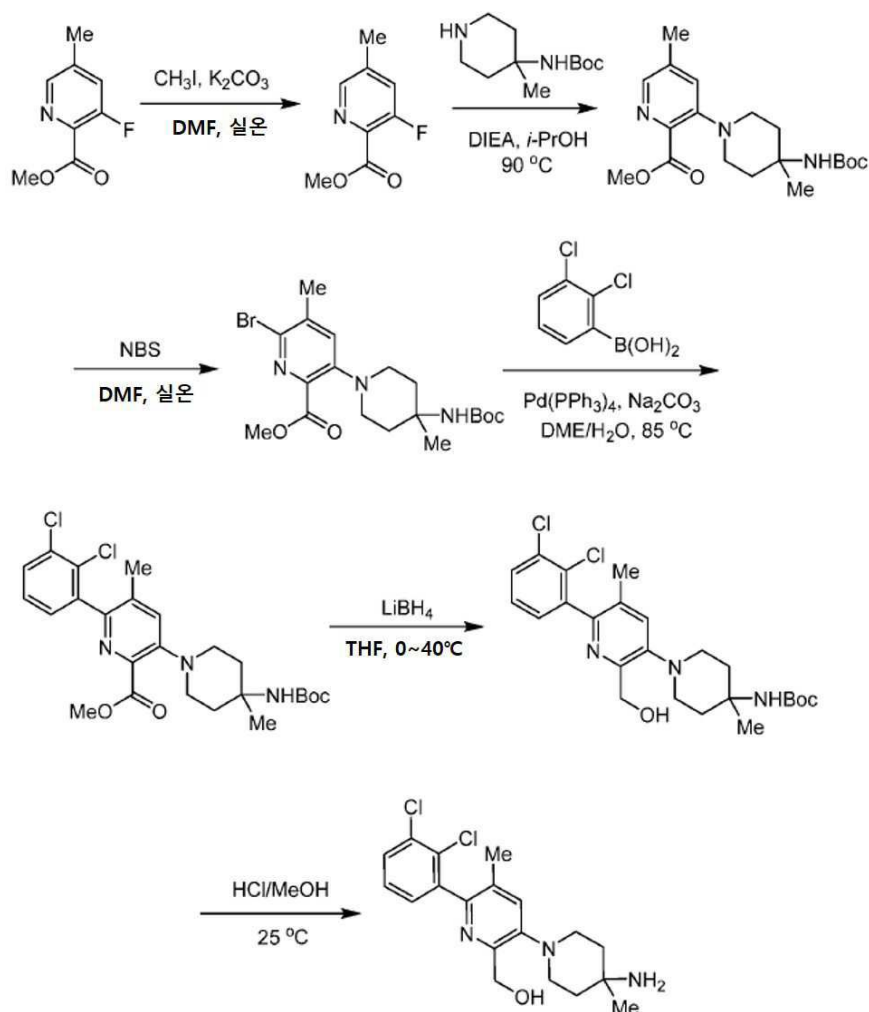
[1360] 실시예 13. {6-[(2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)설펜일]-3-[(3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-5-메틸피리딘-2-일}메탄올.



[1361]

[1362] 마이크로파 바이알에 {3-[(3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-브로모-5-메틸피리딘-2-일}메탄올(70 mg, 0.189 mmol), 3-클로로-4-(포타시오설펜일)피리딘-2-아민(75 mg, 0.377 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(17 mg, 0.0189 mmol), xantphos(21 mg, 0.038 mmol), 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.01 mL, 0.567 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 하우스 진공 하에 15분 동안 배기시킨 후, 탈기된 디옥산(1.9 mL, 0.1 M)을 첨가하였다. 반응 바이알을 배기시키고, N₂로 3회 퍼징한 후 130℃에서 2시간 동안 마이크로파 조 건 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고 컬럼에 제공하였다. 역상 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제를 통해 6-[(2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)설펜일]-3-[(3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-5-메틸피리딘-2-일}메탄올(43 mg, 0.096 mmol, 51% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.84 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.29 (qd, *J* = 6.5, 4.2 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.50 (m, 2H), 3.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.02 (dddd, *J* = 34.3, 13.3, 11.0, 2.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.71 (ddt, *J* = 12.7, 4.5, 2.4 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); LC-MS (ESI): m/z [M + H]⁺ C₂₁H₂₉ClN₅O₂S에 대한 계산치: 450.2; 실측치 450.3.

[1363] 실시예 14. [3-(4-아미노-4-메틸피페리딘-1-일)-6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피리딘-2-일]메탄올의 합성.



[1364]

[1365] 단계 1.

[1366] DMF(10 mL) 중의 3-플루오로-5-메틸-피리딘-2-카복실산(1.5 g, 9.6 mmol)의 용액에 CH_3I (6.2 g, 43.5 mmol, 2.7 mL) 및 K_2CO_3 (3.6 g, 26.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-플루오로-5-메틸피리딘-2-카복실레이트(1.4 g, 85% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $\text{C}_8\text{H}_9\text{FNO}_2$ 에 대한 계산치: 170.0; 실측치 170.0.

[1367]

단계 2.

[1368] *i*-PrOH(8 mL) 중의 메틸 3-플루오로-5-메틸피리딘-2-카복실레이트(500 mg, 2.96 mmol)의 용액에 *tert*-부틸 N-(4-메틸-4-피페리딘)카바메이트(696 mg, 3.25 mmol) 및 DIEA(1.9 g, 14.7 mmol, 2.6 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 감압 하에 모든 휘발성 물질을 제거하고, 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-(4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-메틸피리딘-2-카복실레이트(650 mg, 60% 수율)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.08 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 4.36 (s, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.14 - 2.94 (m, 5 H) 2.34 (s, 3 H) 2.09 (d, $J=13.33$ Hz, 2 H) 1.86 - 1.74 (m, 2 H) 1.44 (s, 9 H) 1.41 (s, 3 H). LCMS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 계산치: 364.2; 실측치 364.3;

[1369]

단계 3.

[1370] DMF(1 mL) 중의 메틸 3-(4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-메틸피리딘-2-카복실레이트(250 mg, 687 μmol)의 용액에 NBS(146 mg, 825 μmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반한

후, 또 다른 양의 NBS(61 mg, 343 μ mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃ 포화 수용액 및 H₂O를 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭시켰다. 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 6-브로모-3-(4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-메틸피콜리네이트(175 mg, 57% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.25 (s, 1 H) 4.33 (s, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.11 - 2.93 (m, 4 H) 2.38 (s, 3 H) 2.09 (d, *J*=13.82 Hz, 2 H) 1.82 - 1.74 (m, 2 H) 1.44 (s, 9 H) 1.40 (s, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M +H] C₁₉H₂₉BrN₃O₄에 대한 계산치: 442.0; 실측치 442.2.

[1371] **단계 4.**

[1372] DME(2 mL) 중의 메틸 6-브로모-3-(4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-메틸피콜리네이트(140 mg, 316 μ mol)의 용액에 (2,3-디클로로페닐)보론산(91 mg, 474 μ mol), H₂O(0.4 mL) 중의 Na₂CO₃(67 mg, 633 μ mol), 및 Pd(PPh₃)₄(37 mg, 32 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 85°C에서 16시간 동안 교반한 후 감압 하에 농축시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-(4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)-6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피콜리네이트(85 mg, 52% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.54 - 7.45 (m, 1 H) 7.32 - 7.18 (m, 3 H) 4.38 (br s, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.22 - 3.00 (m, 5 H) 2.14 (s, 4 H) 1.89 - 1.76 (m, 2 H) 1.46 (s, 9 H) 1.42 (s, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M +H] C₂₅H₃₂Cl₂N₃O₄에 대한 계산치: 508.0; 실측치 508.1;

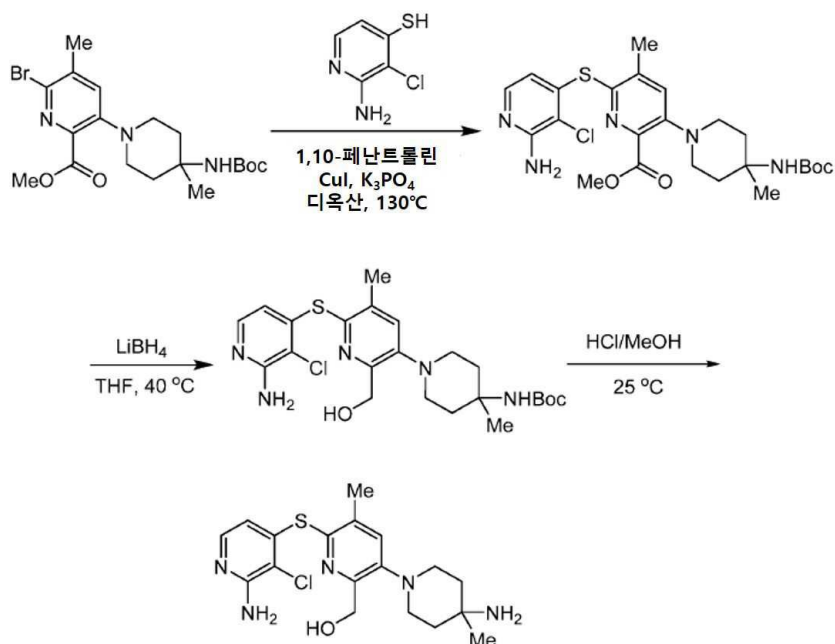
[1373] **단계 5.**

[1374] THF(2 mL) 중의 메틸 3-(4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)-6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피콜리네이트(80 mg, 157 μ mol)의 용액에 LiBH₄(7 mg, 314 μ mol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH(2 mL)를 조심스럽게 첨가하여 반응물을 퀀칭시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 *tert*-butyl (1-(6-(2,3-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-5-메틸피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-일)카바메이트(76 mg, 미정제)를 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS (ESI): *m/z* [M +H] C₂₄H₃₂Cl₂N₃O₃에 대한 계산치: 480.0; 실측치 480.0.

[1375] **단계 6.**

[1376] HCl/MeOH(2 mL) 중의 *tert*-부틸 (1-(6-(2,3-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-5-메틸피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-일)카바메이트(74 mg, 154 μ mol)의 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 (3-(4-아미노-4-메틸피페리딘-1-일)-6-(2,3-디클로로페닐)-5-메틸피리딘-2-일)메탄올(17 mg, 29% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.53 (br s, 1 H) 7.62 (d, *J* = 8.16 Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.40 (t, *J* = 7.83 Hz, 1 H) 7.26 (dd, *J* = 7.61, 1.43 Hz, 1 H) 4.72 (d, *J* = 5.51 Hz, 2 H) 3.19 (d, *J* = 13.01 Hz, 2 H) 3.11 - 2.98 (m, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 2.07 - 1.87 (m, 4 H) 1.48 (s, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M +H] C₁₉H₂₄Cl₂N₃O에 대한 계산치: 380.1; 실측치 380.1.

[1377] **실시예 15.** {6-[(2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)설파닐]-3-(4-아미노-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-2-일}메탄올의 합성.



[1378]

[1379]

단계 1.

[1380]

디옥산(3 mL) 중의 2-아미노-3-클로로-피리딘-4-티올(154 mg, 960 μ mol)의 용액에 메틸 6-브로모-3-(4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-메틸피콜리네이트(170 mg, 384 μ mol), K_3PO_4 (163 mg, 768 μ mol), 1,10-페난트롤린(14 mg, 77 μ mol), 및 CuI(7 mg, 38 μ mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 130°C에서 4시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시킨 다음, 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-3-(4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-메틸피콜리네이트(82 mg, 41% 수율)를 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M +H] $C_{24}H_{33}ClN_5O_4S$ 에 대한 계산치: 522.0; 실측치 522.1.

[1381]

단계 2.

[1382]

THF(2 mL) 중의 메틸 6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-3-(4-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-4-메틸피페리딘-1-일)-5-메틸피콜리네이트(80 mg, 157 μ mol)의 용액에 $LiBH_4$ (7 mg, 314 μ mol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반한 후, MeOH(2 mL)를 실온에서 조심스럽게 첨가하여 반응물을 킨칭시켰다. 혼합물을 농축시켜 *tert*-butyl (1-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-2-(하이드록시메틸)-5-메틸피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-일)카바메이트(76 mg, 미정제)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS (ESI): m/z [M +H] $C_{23}H_{33}ClN_5O_3S$ 에 대한 계산치: 494.0; 실측치 494.4.

[1383]

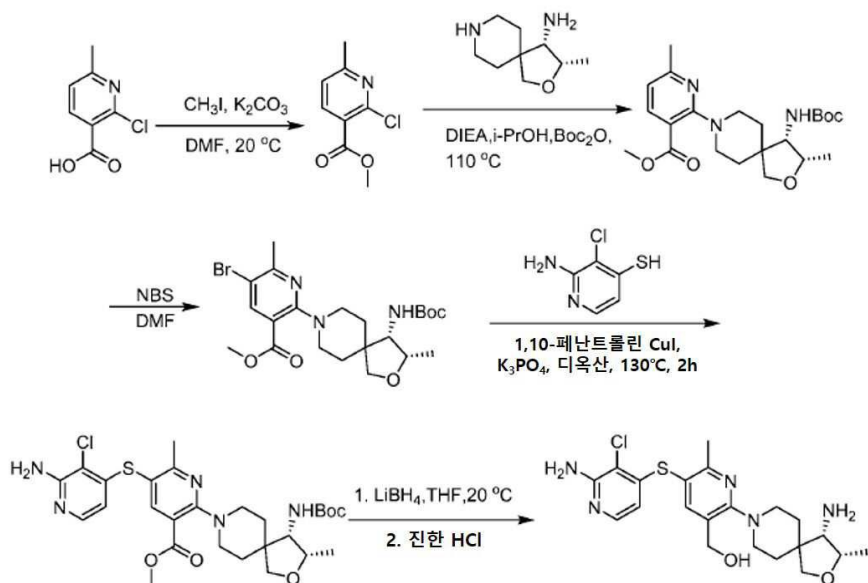
단계 3.

[1384]

HCl/MeOH(2 mL) 중의 *tert*-butyl (1-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-2-(하이드록시메틸)-5-메틸피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-일)카바메이트(76 mg, 153 μ mol)의 혼합물을 25°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후, 분취 HPLC로 정제하여 (6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-3-(4-아미노-4-메틸피페리딘-1-일)-5-메틸피리딘-2-일)메탄올(11 mg, 17% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.87 (s, 1 H) 7.65 (d, J = 6.85 Hz, 1 H) 6.29 (d, J = 6.85 Hz, 1 H) 4.82 (s, 2 H) 3.38 (s, 2 H) 3.24 - 3.13 (m, 2 H) 2.50 (s, 3 H) 2.20 - 1.95 (m, 4 H) 1.53 (s, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M +H] $C_{18}H_{25}ClN_5OS$ 에 대한 계산치: 394.1; 실측치 394.2.

[1385]

실시예 16. [5-[(2-아미노-3-클로로-4-피리딜)설펜닐]-2-[(3*S*, 4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-메틸-3-피리딜]메탄올의 합성.



단계 1.

DMF(4 mL) 중의 2-클로로-6-메틸-피리딘-3-카복실산(1 g, 5.83 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (2.2 g, 15.74 mmol) 및 CH_3I (3.7 g, 26.23 mmol, 1.6 mL)를 20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(40 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-클로로-6-메틸-피리딘-3-카복실레이트(1 g, 92% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.13 (d, $J=7.89$ Hz, 1 H) 7.49 - 7.22 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M +H] $C_8H_9ClNO_2$ 에 대한 계산치: 186.0; 실측치 186.1.

단계 2.

i-PrOH(4 mL) 중의 메틸 2-클로로-6-메틸-피리딘-3-카복실레이트(0.14 g, 754 μ mol)의 용액에 (3*S*,4*S*)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(220 mg, 905.14 μ mol, 2 HCl 염) 및 DIEA(975 mg, 7.54 mmol, 1.3 mL)를 20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 Boc_2O (658 mg, 3.02 mmol, 693 μ L)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 분획을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-메틸-피리딘-3-카복실레이트(90 mg, 28% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.86 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 6.96 - 6.81 (m, 1 H) 6.68 - 6.57 (m, 1 H) 4.21 (dt, $J=11.34, 5.52$ Hz, 1 H) 3.96 - 3.90 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.73 - 3.68 (m, 1 H) 3.66 - 3.62 (m, 1 H) 3.59 - 3.55 (m, 1 H) 3.51 - 3.43 (m, 1 H) 3.34 (s, 3 H) 3.22 - 3.09 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 1.85 - 1.71 (m, 2 H) 1.64 - 1.56 (m, 2 H) 1.45 - 1.44 (m, 9 H) 1.14 - 1.10 (m, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M +H] $C_{22}H_{34}N_3O_5$ 에 대한 계산치: 420.2; 실측치 420.4

단계 3.

DMF(5 mL) 중의 메틸 2-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-메틸-피리딘-3-카복실레이트(0.18 g, 429 μ mol)의 용액에 NBS(84 mg, 472 μ mol)를 20℃에서 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $Na_2S_2O_3$ 포화 수용액으로 킨칭시키고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 남은 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 5-브로모-2-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-메틸-피리딘-3-카복실레이트(0.14 g, 65% 수율)를 백색 고체

로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.09 - 7.88 (m, 1 H) 4.28 - 4.17 (m, 1 H) 3.95 - 3.92 (m, 1 H) 3.91 - 3.88 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.73 - 3.68 (m, 1 H) 3.66 - 3.61 (m, 1 H) 3.59 - 3.56 (m, 1 H) 3.52 - 3.43 (m, 2 H) 3.40 - 3.33 (m, 1 H) 3.24 - 3.13 (m, 2 H) 2.49 (s, 3 H) 1.76 - 1.68 (m, 2 H) 1.62 - 1.56 (m, 2 H) 1.45 - 1.44 (m, 9 H) 1.14 - 1.10 (m, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M +H] $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{BrN}_3\text{O}_5$ 에 대한 계산치: 498.2, 500.2; 실측치 498.2, 500.2.

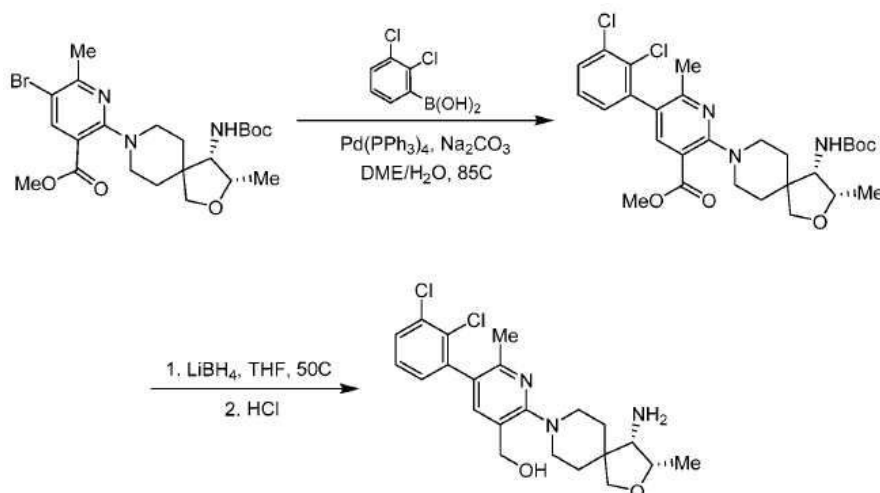
[1393] 단계 4.

[1394] 디옥산(2 mL) 중의 메틸 5-브로모-2-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-메틸-피리딘-3-카복실레이트(60 mg, 120 μmol), 2-아미노-3-클로로-피리딘-4-티올(39 mg, 241 μmol), 1,10-페난트롤린(4 mg, 24 μmol), K_3PO_4 (51 mg, 241 μmol), 및 CuI(2 mg, 12 μmol)의 혼합물을 140 $^\circ\text{C}$ 에서 48시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 분획을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 5-[(2-아미노-3-클로로-4-피리딜)설파닐]-2-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-메틸-피리딘-3-카복실레이트(20 mg, 29% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI): m/z [M +H] $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 계산치: 578.2; 실측치 578.3.

[1395] 단계 5.

[1396] THF(1 mL) 중의 메틸 5-[(2-아미노-3-클로로-4-피리딜)설파닐]-2-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-메틸-피리딘-3-카복실레이트(20 mg, 35 μmol)의 용액에 LiBH_4 (2 mg, 104 μmol)를 20 $^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 반응물을 50 $^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 HCl(0.3 mL)을 20 $^\circ\text{C}$ 에서 첨가하고, 반응물을 30 $^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO_3 로 pH = 7로 조절하고, 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 남은 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 [5-[(2-아미노-3-클로로-4-피리딜)설파닐]-2-[(3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-메틸-3-피리딜]메탄올(4.3 mg, 28% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.63 - 8.40 (m, 1 H) 7.86 - 7.80 (m, 1 H) 7.58 - 7.53 (m, 1 H) 5.76 - 5.73 (m, 1 H) 4.60 - 4.52 (m, 2 H) 4.32 - 4.22 (m, 1 H) 3.94 - 3.87 (m, 1 H) 3.82 - 3.75 (m, 1 H) 3.60 - 3.35 (m, 2 H) 3.25 (br d, $J=3.67$ Hz, 1 H) 3.11 - 2.93 (m, 2 H) 2.44 (s, 3 H) 1.99 - 1.87 (m, 2 H) 1.85 - 1.77 (m, 1 H) 1.70 (br d, $J=11.74$ Hz, 1 H) 1.27 (d, $J=6.48$ Hz, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M +H] $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치: 450.2; 실측치 450.2.

[1397] **실시예 17.** {2-[(3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-5-(2,3-디클로로페닐)-6-메틸피리딘-3-일}메탄올의 합성.



[1398] 단계 1.

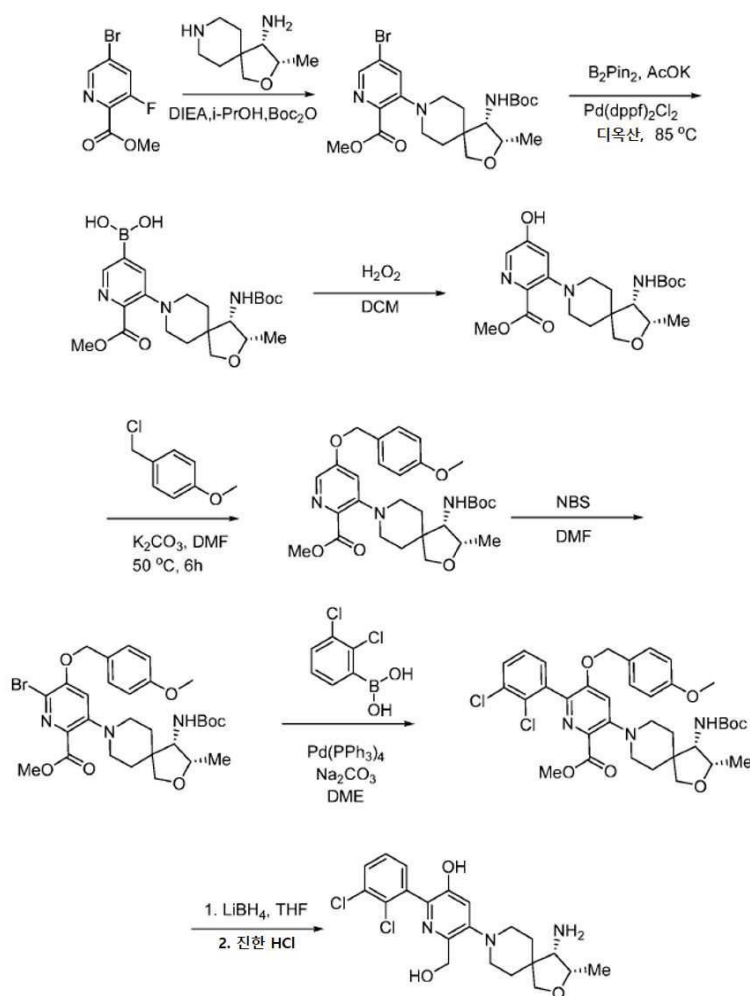
[1400] DME(1 mL) 중의 메틸 5-브로모-2-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-메틸-피리딘-3-카복실레이트(50 mg, 100 μmol)의 용액에 (2,3-디클로로페닐)보론산(29 mg, 151 μ

mol), Na_2CO_3 (21 mg, 201 μmol), H_2O (0.2 mL), 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg, 20 μmol)를 첨가하였다. 반응물을 85°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 희석하고, 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-[(3*S*, 4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-5-(2,3-디클로로페닐)-6-메틸-피리딘-3-카복실레이트 (30 mg, 53% 수율)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.72 (s, 1 H) 7.57 (br d, $J=6.61$ Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.23 (br d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 6.94 (br d, $J=9.92$ Hz, 1 H) 4.27 - 4.20 (m, 2 H) 3.97 (br s, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.74 (br d, $J=9.70$ Hz, 2 H) 3.67 (br d, $J=8.16$ Hz, 1 H) 3.48 (br s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 1.78 - 1.72 (m, 2 H) 1.60 (br s, 3 H) 1.45 (br d, $J=3.31$ Hz, 9 H) 1.15 - 1.11 (m, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M +H] $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 계산치: 564.2; 실측치 564.4.

[1401] **단계 2.**

[1402] THF (1 mL) 중의 메틸 2-[(3*S*, 4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-5-(2,3-디클로로페닐)-6-메틸-피리딘-3-카복실레이트 (30 mg, 53 μmol)의 용액에 LiBH_4 (4 mg, 159 μmol)를 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, (진한) HCl을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO_3 로 pH = 7로 조절하고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 [2-[(3*S*, 4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-5-(2,3-디클로로페닐)-6-메틸-3-피리딘]메탄올 (3 mg, 13% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.57 (dd, $J=8.05$, 1.43 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.36 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.21 (dd, $J=7.72$, 1.32 Hz, 1 H) 4.63 (s, 2 H) 4.30 - 4.23 (m, 1 H) 3.88 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 3.77 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 3.43 - 3.34 (m, 2 H) 3.23 - 2.88 (m, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 1.92 (br d, $J=5.73$ Hz, 2 H) 1.81 - 1.69 (m, 2 H) 1.25 (d, $J=6.62$ Hz, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M +H] $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 436.2; 실측치 436.2.

[1403] **실시예 18.** 5-[(3*S*, 4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-2-(2,3-디클로로페닐)-6-(하이드록시메틸)피리딘-3-올의 합성.



단계 1.

i-PrOH(10 mL) 중의 메틸 5-브로모-3-플루오로-피리딘-2-카복실레이트(0.5 g, 2.14 mmol)의 용액에 (3*S*,4*S*)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-4-아민(649 mg, 2.67 mmol, HCl 염) 및 DIEA(2.8 g, 21.37 mmol, 3.7 mL)를 20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, Boc₂O(933 mg, 4.27 mmol, 982 μL)를 이 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배시키고, 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 5-브로모-3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]피리딘-2-카복실레이트(1 g, 97% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.22 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 4.28 - 4.18 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.74 - 3.55 (m, 2 H) 3.24 - 3.14 (m, 1 H) 3.10 - 3.00 (m, 2 H) 2.96 - 2.87 (m, 1 H) 1.92 - 1.73 (m, 3 H) 1.70 - 1.58 (m, 2 H) 1.46 (s, 9 H) 1.13 (d, *J*=6.39 Hz, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M +H] C₂₁H₃₁BrN₃O₅에 대한 계산치: 484.1; 실측치 484.1.

단계 2.

디옥산(15 mL) 중의 메틸 5-브로모-3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]피리딘-2-카복실레이트(1 g, 2.06 mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(786 mg, 3.10 mmol), KOAc(405 mg, 4.13 mmol), 및 Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂(169 mg, 206 μmol)를 20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 [5-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-메톡시카보닐-3-피리딜]보론산(0.4 g, 43% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.26 (br s, 1 H) 7.87 - 7.72 (m, 1 H)

6.88 (br d, $J=10.58$ Hz, 1 H) 4.26 - 4.17 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.75 - 3.71 (m, 1 H) 3.69 - 3.64 (m, 1 H) 3.34 (s, 2 H) 3.21 - 3.12 (m, 1 H) 3.05 (br s, 2 H) 2.94 - 2.82 (m, 1 H) 1.92 - 1.75 (m, 3 H) 1.70 - 1.60 (m, 1 H) 1.46 (s, 9 H) 1.13 (d, $J=6.17$ Hz, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M +H] $C_{21}H_{33}BN_3O_7$ 에 대한 계산치: 450.2; 실측치 450.4.

[1409] 단계 3.

[1410] DCM(2 mL) 중의 [5-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-메톡시카보닐-3-피리딘]보론산(0.4 g, 890 μ mol)의 용액에 H_2O_2 (303 mg, 2.67 mmol, 257 μ L, 30% 순도)를 0°C에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $Na_2S_2O_3$ 포화 수용액(40 mL)으로 퀀칭시키고, 1 N HCl로 pH를 7 미만으로 조절하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 남은 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-5-하이드록시-피리딘-2-카복실레이트(0.27 g, 72% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.70 (s, 1 H) 6.94 - 6.90 (s, 1 H) 4.26 - 4.19 (m, 1 H) 3.98 - 3.92 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.74 - 3.69 (m, 1 H) 3.65 - 3.61 (m, 1 H) 3.16 - 3.09 (m, 1 H) 3.05 - 2.96 (m, 2 H) 2.90 - 2.81 (m, 1 H) 1.93 - 1.78 (m, 3 H) 1.71 - 1.62 (m, 1 H) 1.46 (s, 9 H) 1.13 (d, $J=6.39$ Hz, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M +H] $C_{21}H_{32}N_3O_6$ 에 대한 계산치: 422.2; 실측치 422.4.

[1411] 단계 4.

[1412] DMF(6 mL) 중의 메틸 3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-5-하이드록시-피리딘-2-카복실레이트(0.27 g, 641 μ mol)의 용액에 1-(클로로메틸)-4-메톡시-벤젠(150 mg, 961 μ mol, 131 μ L) 및 K_2CO_3 (266 mg, 1.92 mmol)를 25°C에서 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 분획을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(0.33 g, 95% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.84 (s, 1 H) 7.39 - 7.35 (m, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 6.96 - 6.92 (m, 2 H) 5.17 - 5.10 (m, 2 H) 4.26 - 4.21 (m, 1 H) 3.97 - 3.94 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.73 - 3.69 (m, 1 H) 3.66 - 3.61 (m, 1 H) 3.20 - 3.11 (m, 1 H) 3.07 - 3.00 (m, 2 H) 2.88 (br s, 1 H) 1.94 - 1.77 (m, 4 H) 1.70 - 1.61 (m, 1 H) 1.46 (s, 9 H) 1.13 (d, $J=6.14$ Hz, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M +H] $C_{29}H_{40}N_3O_7$ 에 대한 계산치: 542.3; 실측치 542.4.

[1413] 단계 5.

[1414] DMF(3 mL) 중의 메틸 3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(0.23 g, 424 μ mol)의 용액에 NBS(76 mg, 425 μ mol)를 20°C에 첨가하였다. 반응물을 20°C에서 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 $Na_2S_2O_3$ 포화 수용액으로 퀀칭시키고, 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 6-브로모-3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(0.3 g, 85% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.95 (s, 1 H) 7.39 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 7.10 - 7.05 (m, 1 H) 6.94 (d, $J=8.60$ Hz, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 4.26 - 4.19 (m, 1 H) 3.98 - 3.92 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.73 - 3.69 (m, 1 H) 3.62 (d, $J=8.60$ Hz, 1 H) 3.20 - 3.12 (m, 1 H) 3.03 (ddd, $J=11.74, 7.99, 3.20$ Hz, 2 H) 2.93 - 2.87 (m, 1 H) 2.68 (s, 2 H) 1.91 - 1.73 (m, 3 H) 1.63 (dt, $J=12.79, 3.97$ Hz, 1 H) 1.46 (s, 9 H) 1.19 - 1.11 (m, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M +H] $C_{29}H_{38}BrN_3O_7$ 에 대한 계산치: 620.2; 실측치 620.3.

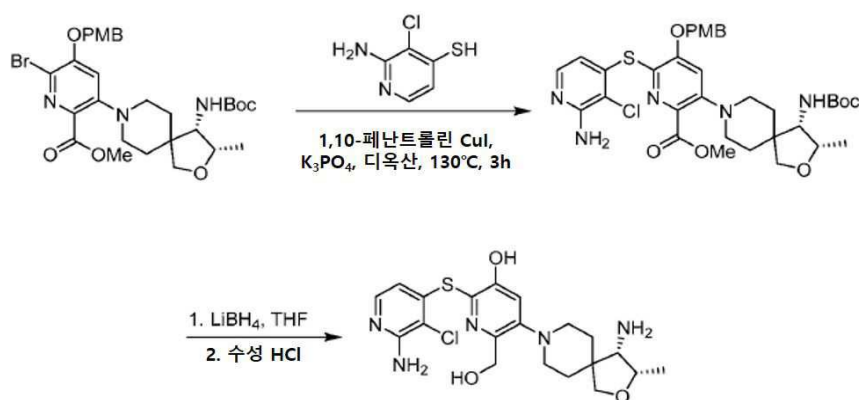
[1415] 단계 6.

[1416] DME(2 mL) 중의 메틸 6-브로모-3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(0.1 g, 161.15 μ mol)의 용액에 (2,3-디클로로페닐)보론산(46 mg, 242 μ mol), Na₂CO₃(34 mg, 322 μ mol), H₂O(0.4 mL), 및 Pd(PPh₃)₄(37 mg, 32 μ mol)를 20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 유기층을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 분획을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-(2,3-디클로로페닐)-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(0.05 g, 45% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 7.57 - 7.54 (m, 1 H) 7.33 (t, *J*=7.72 Hz, 1 H) 7.27 (dd, *J*=7.61, 1.65 Hz, 1 H) 7.24 - 7.21 (m, 3 H) 6.86 (d, *J*=8.60 Hz, 2 H) 5.12 (s, 2 H) 4.27 - 4.23 (m, 1 H) 3.98 (br d, *J*=4.19 Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.73 (br d, *J*=8.38 Hz, 1 H) 3.66 (br d, *J*=8.60 Hz, 1 H) 3.23 (br s, 1 H) 3.11 (br d, *J*=10.58 Hz, 2 H) 2.97 (br d, *J*=12.35 Hz, 1 H) 1.94 - 1.80 (m, 3 H) 1.68 (br s, 1 H) 1.48 (s, 8 H) 1.15 (d, *J*=6.39 Hz, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M +H] C₃₅H₄₂Cl₂N₃O₇에 대한 계산치: 686.2; 실측치 686.3

[1417] 단계 7.

[1418] THF(1 mL) 중의 메틸 3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-(2,3-디클로로페닐)-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(50 mg, 73 μ mol)의 용액에 LiBH₄(5 mg, 219 μ mol)를 20℃에서 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 HCl(0.3 mL)을 20℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃로 pH = 7로 조절하고, 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 남은 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 5-[(3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-2-(2,3-디클로로페닐)-6-(하이드록시메틸)피리딘-3-올(6 mg, 18% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ ppm 8.49 (br s, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.33 Hz, 1 H) 7.39 - 7.28 (m, 2 H) 7.06 (s, 1 H) 4.67 (s, 2 H) 4.32 - 4.24 (m, 1 H) 3.93 (d, *J*=9.21 Hz, 1 H) 3.83 (d, *J*=8.77 Hz, 1 H) 3.37 (br d, *J*=3.95 Hz, 1 H) 3.26 - 3.16 (m, 2 H) 2.88 - 2.72 (m, 2 H) 2.05 - 1.96 (m, 2 H) 1.93 - 1.87 (m, 1 H) 1.74 (br d, *J*=12.28 Hz, 1 H) 1.30 (d, *J*=6.14 Hz, 3 H). LCMS (ESI): *m/z* [M +H] C₂₁H₂₆Cl₂N₃O₃에 대한 계산치: 438.1; 실측치 438.1

[1419] 실시예 19. 2-[(2-아미노-3-클로로-4-피리딜)설파닐]-5-[(3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-(하이드록시메틸)피리딘-3-올의 합성.



[1420]

[1421] 단계 1.

[1422] 디옥산(4 mL) 중의 메틸 6-브로모-3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(0.2 g, 322 μ mol), 2-아미노-3-클로로-4-피리딘-4-티올(104 mg, 645 μ mol), 1,10-페난트롤린(12 mg, 65 μ mol), K₃PO₄(137 mg, 645 μ mol), 및 CuI(6 mg, 32 μ mol)의 용액을 130℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물(15 mL)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 분획을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 6-[(2-아미노-3-클로로-4-피리딜)설파닐]-3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보

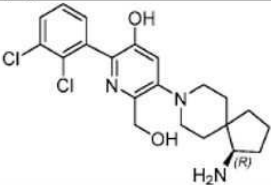
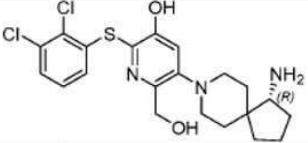

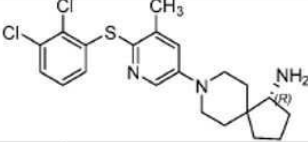
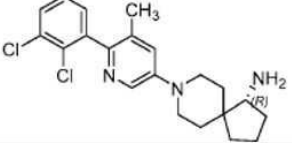
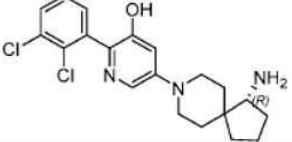
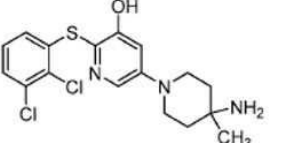
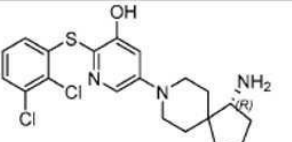
닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(0.1 g, 44% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.15 - 7.09 (m, 3 H) 6.94 - 6.90 (m, 1 H) 6.85 - 6.81 (m, 2 H) 5.99 (br s, 1 H) 5.10 (s, 2 H) 4.27 - 4.20 (m, 1 H) 4.00 - 3.94 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 3.72 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 3.66 - 3.62 (m, 1 H) 3.34 (s, 1 H) 3.25 (br d, $J=7.94$ Hz, 1 H) 3.17 - 3.10 (m, 2 H) 1.90 - 1.79 (m, 3 H) 1.72 - 1.62 (m, 1 H) 1.47 (s, 9 H) 1.15 (d, $J=6.39$ Hz, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M +H] $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}$ 에 대한 계산치: 700.2; 실측치 700.3.

[1423] 단계 2.

[1424] THF(3 mL) 중의 메틸 6-[(2-아미노-3-클로로-4-피리딜)설페닐]-3-[(3*S*,4*S*)-4-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-5-[(4-메톡시페닐)메톡시]피리딘-2-카복실레이트(0.1 g, 143 μmol)의 용액에 LiBH_4 (9 mg, 428 μmol)를 20°C에서 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 HCl (1 mL)을 20°C에서 첨가하고, 반응물을 30°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 로 pH = 7로 조절하고, 여과하고, 생성된 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 남은 잔류물을 분취 HPLC로 정제하여 2-[(2-아미노-3-클로로-4-피리딜)설페닐]-5-[(3*S*,4*S*)-4-아미노-3-메틸-2-옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일]-6-(하이드록시메틸)피리딘-3-올(8 mg, 12% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 7.52 (d, $J=5.51$ Hz, 1 H) 7.05 - 6.93 (m, 1 H) 5.93 (d, $J=5.73$ Hz, 1 H) 4.61 (s, 2 H) 4.32 - 4.17 (m, 1 H) 3.85 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 3.73 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 3.26 - 3.05 (m, 3 H) 2.94 - 2.71 (m, 2 H) 2.02 - 1.86 (m, 2 H) 1.83 - 1.65 (m, 2 H) 1.23 (d, $J=6.39$ Hz, 3 H). LCMS (ESI): m/z [M +H] $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 계산치: 452.1; 실측치 452.1.

[1425] 추가 화합물

[1426] 본원에 제공된 합성 반응식에 따라 본 발명의 화합물들을 제조하였다. 아래 표는 화합물 및 질량 분석 결과를 보여준다.

| 구조 | M+1 실측치 |
|---|---------|
|  | 422.1 |
|  | 454.1 |
|  | 420.1 |
|  | 422.1 |
|  | 390.1 |
|  | 392.3 |
|  | 384.1 |
|  | 424.1 |

[1427]

[1428]

생물학적 실시예 - SHP2 알로스테릭 억제 검정

[1429]

이론에 구속되지를 바라지는 않으나, SHP는 비스-티로실-인산화 펩티드가 그것의 Src 상동성 2(SH2) 도메인에 결합하는 것을 통해 알로스테릭적으로 활성화된다. 후자의 활성화 단계는 SHP2의 자가 억제 계면의 해제로 이어지고, 이는 결국 SHP2 단백질 티로신 포스파타제(PTP)를 활성화하여 기질 인식 및 반응 촉매 작용에 이용될 수 있게 한다. 즉발 형광 검정 방식으로 대용 기질 DiFMUP를 이용하여 SHP2의 촉매 활성을 모니터링하였다.

[1430]

100 μ L의 최종 반응 부피, 및 50 mM HEPES, pH 7.2, 100 mM NaCl, 0.5 mM EDTA, 0.05% P-20, 1 mM DTT의 검정 완충제 조건을 이용하여 96-웰 흑색 폴리스티렌 플레이트, 편평 바닥, 비-결합 표면(Corning, Cat# 3650)에서 포스파타제 반응을 실온에서 수행하였다.

[1431]

0.2 nM의 SHP2를 0.5 μ M의 활성화 펩티드 1(서열: H₂N-LN(pY)IDLDLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-아미드) 또는 활성화 펩티드 2(서열: H₂N-LN(pY)AQLWHA(dPEG8)LTI(pY)ATIRRF-아미드)와 함께 인큐베이션하는 검정을 이용해 본 발명의 화합물에 의한 SHP2의 억제를 모니터링하였다(농도 변화는 0.00005~10 μ M). 25°C에서 30~60분의 인큐베이션 후, 대용 기질 DiFMUP(Invitrogen, Cat # D6567)를 반응물에 첨가하고, 마이크로플레이트 판독기(Envision, Perkin-Elmer 또는 Spectramax M5, Molecular Devices)를 이용한 동적 판독기에 의해 활성을 결정하였다. 여기 및 방출 파장은 각각 340 nm 및 450 nm였다. 데이터의 선형 피팅으로부터 초기 속도를 결정하였고, 대조군 기반

정규화로 정규화된 IC₅₀ 회귀 곡선 피팅을 이용하여 억제제 용량 반응 곡선을 분석하였다.

[1432] 일부 구현예에서, 전술한 검정에서 시험된 본 발명의 화합물은 1000 nM 미만의 활성을 나타냈다. 일부 구현예에서, 전술한 검정에서 시험된 본 발명의 화합물은 약 10 nM 내지 약 100 nM의 활성을 나타냈다. 일부 구현예에서, 전술한 검정에서 시험된 본 발명의 화합물은 10 nM 내지 100 nM의 활성을 나타냈다. 일부 구현예에서, 전술한 검정에서 시험된 본 발명의 화합물은 10 nM 미만의 활성을 나타냈다.

[1433] 1종 이상의 개시된 화합물 또는 조성물은 대상체의 장애의 치료 또는 예방 및/또는 장애 발병의 예방을 위한 유효량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, SHP2는 본 발명의 화합물 1000 nM 미만으로 치료한 후에 억제된다. 일부 구현예에서, SHP2는 본 발명의 화합물 약 1 nM 내지 약 10 nM로 치료한 후에 억제된다. 일부 구현예에서, SHP2는 본 발명의 화합물 약 10 nM 내지 약 100 nM로 치료한 후에 억제된다. 일부 구현예에서, SHP2는 본 발명의 화합물 약 100 nM 내지 약 10 μM로 치료한 후에 억제된다.

[1434] 상기 프로토콜을 이용하여 측정된 SHP2 억제를 표 1에 나타내었다.

표 1

시험 화합물의 SHP2 억제

| 실시예 | | SHP2 알로스테릭 생화학: IC ₅₀ (nM) |
|-----|--|--|
| 1 | | 210 |
| 2 | | 37 |
| 3 | | 740 |
| 4 | | 69 |
| 5 | | 210 |

[1435]

균등물

[1437] 본 발명이 위에 기재된 특정 구현예와 함께 기술되었지만, 이의 많은 대안예, 변경예 및 다른 변형예는 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 모든 대안예, 변경예 및 변형예는 본 발명의 사상 및 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.