



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년09월01일
(11) 등록번호 10-2296703
(24) 등록일자 2021년08월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/047 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/047 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7022135(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년03월20일
심사청구일자 2019년07월26일
(85) 번역문제출일자 2019년07월26일
(65) 공개번호 10-2019-0092597
(43) 공개일자 2019년08월07일
(62) 원출원 특허 10-2018-7035080
원출원일자(국제) 2018년03월20일
심사청구일자 2018년12월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/023405
(87) 국제공개번호 WO 2018/175474
국제공개일자 2018년09월27일
(30) 우선권주장
62/473,751 2017년03월20일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02014139325 A1
W02011119663 A1
W02010028761 A1
W02016181408 A2

(73) 특허권자
포르마 세라퓨틱스 인크.
미국, 매사추세츠 02472, 워터타운 슈트 100, 아스날 스트리트 500
(72) 발명자
에릭슨, 안나
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 슈트 100 아스날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내
그린, 닐
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 슈트 100 아스날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 6 항

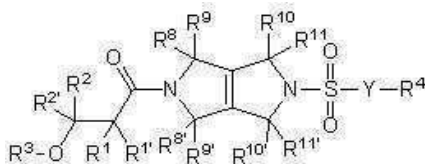
심사관 : 이정아

(54) 발명의 명칭 피루베이트 키나제 (PKR) 활성화제로서의 피롤로피롤 조성물

(57) 요약

본 발명은 피루베이트 키나제의 조절에 관한 것이며, PKR의 활성화제로서 유용한 화학식 (I)의 신규한 화합물뿐만 아니라 이들 화합물의 다양한 용도를 제공한다. PKR 활성화 화합물은 PKR 및/또는 PKM2와 관련된 질병 및 장애, 예컨대 피루베이트 키나제 결핍증 (PKD), 겸상 적혈구 질병 (SCD), 및 지중해빈혈의 치료에 유용하다:

[화학식 (I)]



(52) CPC특허분류

A61P 7/00 (2018.01)

C07D 519/00 (2013.01)

(72) 발명자

구스타프손, 개리

미국 02472 매사추세츠주 워터타운 슈트 100 아스
날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내

한, 빙송

미국 02472 매사추세츠주 워터타운 슈트 100 아스
날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내

랜시아, 주니어, 데이비드 알.

미국 02472 매사추세츠주 워터타운 슈트 100 아스
날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내

미셸, 로나

미국 02472 매사추세츠주 워터타운 슈트 100 아스
날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내

리차드, 데이비드

미국 02472 매사추세츠주 워터타운 슈트 100 아스
날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내

헬레킨, 타티아나

미국 02472 매사추세츠주 워터타운 슈트 100 아스
날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내

스미스, 체이스 씨.

미국 02472 매사추세츠주 워터타운 슈트 100 아스
날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내

왕, 종귀

미국 02472 매사추세츠주 워터타운 슈트 100 아스
날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내

정, 시아오장

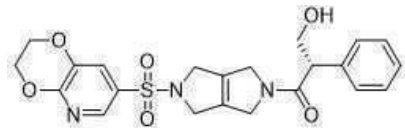
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 슈트 100 아스
날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

화합물 1:

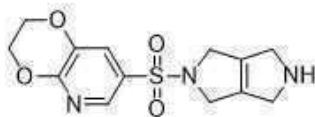


화합물 1

, 또는

이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법으로서,

여기서 상기 방법은 하기 화학식의 화합물과 3-하이드록시-2-페닐프로판산을 반응시키는 단계를 포함하는 것인 방법:

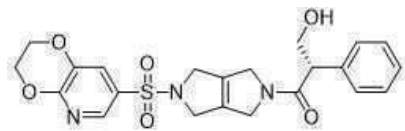


청구항 2

제1항에 있어서, 3-하이드록시-2-페닐프로판산이 (S)-3-하이드록시-2-페닐프로판산인, 방법.

청구항 3

화합물 1:



화합물 1

; 또는

이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 피루베이트 키나제 결핍증 (PKD), 겸상 적혈구 질병 (SCD) 및 지중해빈혈로 이루어진 군으로부터 선택되는 피루베이트 키나제 기능과 관련된 질병 또는 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

여기서 조성물은 중량 또는 부피 기준으로 0.1% 내지 99%의 화합물 1을 함유하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 4

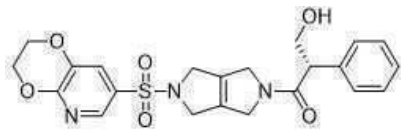
제3항에 있어서, 중량 또는 부피 기준으로 5% 내지 90%의 화합물 1을 함유하는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 정제 또는 젤라틴 캡슐인, 약제학적 조성물.

청구항 6

화합물 1:



화합물 1

; 또는

이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 피루베이트 키나제 결핍증 (PKD), 겸상 적혈구 질병 (SCD) 및 지중 해빈혈로 이루어진 군으로부터 선택되는 피루베이트 키나제 기능과 관련된 질병 또는 장애를 치료하기 위한 약 제학적 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 3월 20일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/473,751호에 대한 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 피루베이트 키나제 (PKR) 활성화제로서 유용한 신규 화합물을 포함하는 피루베이트 키나제의 조절에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 피루베이트 키나제 (PK)는 포스포엔올피루베이트 (PEP) 및 아데노신 다이포스페이트 (ADP)를 각각 피루베이트 및 아데노신 트라이포스페이트 (ATP)로 전환시키는데, 이는 당분해에서의 최종 단계이다. 인간에서는, 4가지 PK 아이소형(isoform)이 2가지 구조 유전자에 의해 발현된다. *PKLR* 유전자는 적혈구 세포 및 간에서 각각 발현 되는 PKR 및 PKL 조직 특이적 아이소형을 인코딩한다. *PKM* 유전자는 뇌 및 골격근에서 발현되는 아이소형 PKM1, 및 적혈구 세포를 제외한 태아 및 대부분의 성인 조직에서 발현되는 PKM2 (M2형 피루베이트 키나제)를 인 코딩한다 (문헌[Takenaka et al, Eur J Biochem 1991, 198:101]).

[0006] *PKLR* 유전자에서의 돌연변이는, 적혈구에서의 해당(glycolytic) 경로의 가장 빈번한 효소적 결함인, 상염색체 열성 장애인 피루베이트 키나제 결핍증 (PKD)으로 이어질 수 있다. 200개 초과와 상이한 돌연변이가 구조 *PKLR* 유전자 상에서 확인되어 있다 (문헌[Bianchi et al, Blood Cells Mol Dis 2000, 26:47]). 일반적으로, 대부분의 PKD 환자는 2개의 상이한 돌연변이 대립유전자와 이형접합성이지만, 동형접합성 돌연변이가 또한 기재되어 있다 (문헌[Diez et al. Blood 2005, 106:1851]). PKD의 임상 증상은 경증 빈혈에서 중증 빈혈까지 상당히 다 양하다. 돌연변이는 PK 효소 활성을 감소시키거나 PK 단백질 안정성을 감소시킬 수 있다. 병리학적 징후는 효 소 활성이 정상 PK 활성의 25% 미만으로 떨어질 때 통상 관찰되며, 중증 질병은 고도의 망상적혈구증과 관 련되어 있다 (문헌[Miwa et al, Am J Hematol 51:122]). PKD의 전세계적 발병률이 알려져 있지는 않지만, 그 것은 북아메리카에서 백만명당 51건의 사례로 추정되고 있다 (문헌[Beutler et al., Blood 2000, 95:3585]).

[0007] 현재, 중증 PKD에 대한 결정적인 치료는 없다 (문헌[Cazzola, Haematologica 2005, 90:1]). 비장절제술이 중증 질병을 가진 환자에서 임상적으로 유용할 수 있지만, 일부 경우에는 동종이계 조혈 이식이 필요하다 (문헌[Tanphaichitr et al, Bone Marrow Transplant 2000, 26:689]). 이들 환자에서, 조혈 줄기 세포 (HSC) 유전자 요법은 우수하고 더 효과적인 치료일 수 있다. PKD에 대한 유전자 요법 전략은, 레트로바이러스 벡터를 사용하여 조혈 줄기 세포 내로의 인간 *PKLR* 유전자의 올바른 버전(correct version)의 도입이 상기 질병을 경감시킨다는 것을 입증하는 동물 모델에서 다루어져 왔다 (문헌[Meza et al, Hum Gene Ther 2007, 18:502]). 골수 이식(BMT) 또는 유전자 요법 전략이 상기 질병의 결정적인 치료일 것이지만, 중요한 부작용이 둘 접근법 모두와 관련되어 있다 (문헌[Aiuti et al, Gene Ther 2007, 14:1555]).

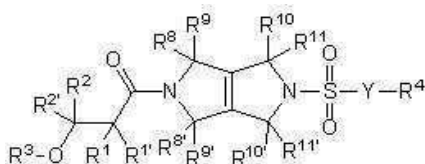
[0008] PKR과 관련된 질병, 예컨대 PKD의 치료를 개선하기 위한 전략에 대한 필요성이 남아 있으며, 이에 PKR 활성화 소분자의 발견/개발이 포함된다. PKR은 이량체 및 사량체 상태 둘 모두로 존재하지만, 사량체로서 가장 효율적으로 기능한다. 소분자가 PKR의 평형을 사량체 (가장 활성인) 형태로 이동시킬 수 있는 것으로 밝혀져 있으며, 이는 PKD-관련 용혈성 빈혈에 대한 요법으로서의 그들의 사용에 대한 기계론적 원리(mechanistic rationale)를 제공한다. 따라서, PKR 및/또는 PKM2의 조절과 관련된 질병 및 장애를 치료하는 데 유용한 PKR 활성화 화합물에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0009] PKR을 활성화하는 화합물이 본 명세서에 개시된다. 본 명세서에 개시된 PKR 활성화 화합물은 본 명세서에 개시된 생화학적 검정 (예를 들어, 실시예 47)에서 야생형 및 돌연변이 PK 효소의 활성을 증가시킬 수 있다. 본 명세서에서의 PKR 활성화 화합물로부터의 데이터는, 임상 이득을 제공할 목적으로, 이들 화합물이 PK 결핍증을 가진 환자에서 당분해 경로 활성을 회복시킬 잠재성을 예시한다. 본 명세서에 개시된 화합물은 피루베이트 키나제 기능과 관련된 질병 또는 장애의 치료에 유용하다. 예를 들어, 개시된 PKR 활성화 화합물은 PKD, 겸상 적혈구 질병 (SCD) (예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈), 및 지중해빈혈 (예를 들어, 베타-지중해빈혈)을 포함하지만 이로 한정되지 않는 질병의 치료에 유용할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 화합물은 피루베이트 키나제 조절에 관련된 다른 징후의 치료에 유용할 수 있다.

[0010] 본 발명의 일 태양은 화학식 (I)의 화합물 (예를 들어, 실시예 47의 발광 검정 프로토콜을 사용하여 PKR 활성화 화합물로서 확인된 화학식 (I)의 화합물) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0011] [화학식 (I)]



[0012] (상기 식에서,
[0013]

[0014] Y는 결합, $-(CR^{5'}R^{5'})_{t-}$, $-NR^5(CR^{5'}R^{5'})_{t-}$, 또는 -O-이고;

[0015] 각각의 R^1 , $R^{1'}$, R^2 , 및 $R^{2'}$ 은 독립적으로 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, -CN, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^{5'}R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^{5'}R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^{5'}R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 또는 $-C(O)OR^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^{5'}R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^{5'}R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^{5'}R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 및 $-C(O)OR^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0016] 또는 R^1 과 $R^{1'}$ 또는 R^2 과 $R^{2'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬 고리, 헤테로

사이클, (C₅-C₈)스피로사이클 또는 5원 내지 8원 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있거나;

[0017] 또는 R¹과 R²는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, -(C₃-C₈)사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0018] R³은 독립적으로 -H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₂-C₆)알케닐, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₃-C₈)사이클로알킬, -(C₄-C₈)사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -C(O)R⁵, 또는 -C(O)OR⁵이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -NR⁵S(O)₂R^{5'}, -NR⁵S(O)R^{5'}, -C(O)R⁵, 및 -C(O)OR⁵로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0019] 또는 R²와 R³은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있거나;

[0020] 또는 R¹와 R³은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0021] R⁴는 -H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₂-C₆)알케닐, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₃-C₈)사이클로알킬, -(C₄-C₈)사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, -CN, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -NR⁵S(O)₂R^{5'}, -NR⁵S(O)R^{5'}, -C(O)R⁵, 또는 -C(O)OR⁵이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, -CN, -R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -NO₂, -NR⁵R^{5'}, -S(O)₂R⁵, -S(O)₂NR⁵R^{5'}, -S(O)R⁵, -S(O)NR⁵R^{5'}, -NR⁵S(O)₂R^{5'}, -NR⁵S(O)R^{5'}, -C(O)R⁵, 및 -C(O)OR⁵로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0022] 각각의 R⁵ 및 R^{5'}은 각각의 경우에 독립적으로 -H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₂-C₆)알케닐, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₃-C₈)사이클로알킬, -(C₄-C₈)사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, -CN, -OR⁶, -SR⁶, -NO₂, -NR⁶R^{6'}, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NR⁶R^{6'}, -S(O)R⁶, -S(O)NR⁶R^{6'}, -NR⁶S(O)₂R^{6'}, -NR⁶S(O)R^{6'}, -C(O)R⁶, 또는 -C(O)OR⁶이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, -CN, -R⁶, -OR⁶, -SR⁶, -NO₂, -NR⁶R^{6'}, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NR⁶R^{6'}, -S(O)R⁶, -S(O)NR⁶R^{6'}, -NR⁶S(O)₂R^{6'}, -NR⁶S(O)R^{6'}, -C(O)R⁶, 및 -C(O)OR⁶으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0023] 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R⁵는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R⁶으로 선택적으로 치환된 아릴 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R⁵는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R⁶으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R⁵는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R⁶으로 선택적으로 치환된 (C₃-C₈)사이클로알킬 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R⁵는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R⁶으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하거나;

[0024] 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^{5'}은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R⁶으로 선택적으로 치환된 아릴 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^{5'}은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이

상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 $R^{5'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 $R^{5'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0025] 각각의 R^6 및 $R^{6'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, -CN, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$, 또는 $-C(O)OR^7$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, -CN, $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$, 및 $-C(O)OR^7$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0026] 각각의 R^7 및 $R^{7'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$, 또는 $-C(O)OH$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$, 및 $-C(O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0027] 각각의 R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , 및 $R^{11'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, 또는 $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$, 및/또는 $-C(O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0028] t는 0, 1, 2, 또는 3임).

[0029] 본 명세서에 달리 나타내지 않는 한, 각각의 R^6 , $R^{6'}$, R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , 및 $R^{11'}$ 에 대해 본 명세서에 개시된 R^7 및 $R^{7'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 R^7 및 $R^{7'}$ 의 가능한 언급된 값들 중 임의의 것으로부터 선택된다. 예를 들어, 본 명세서에 달리 나타내지 않는 한, 값 R^7 은 각각의 R^6 , $R^{6'}$, R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , 및 $R^{11'}$ 에 대해 상이한 값을 가질 수 있다.

[0030] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하며, 상기 식에서

[0031] Y는 결합이고;

[0032] R^1 은 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 6원 아릴, 및 6원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0033] $R^{1'}$ 은 -H 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0034] 또는 R^1 과 $R^{1'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0035] 각각의 R^2 및 $R^{2'}$ 은 독립적으로 -H 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0036] R^3 은 -H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나;
- [0037] 또는 R^1 과 R^3 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합된 5원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;
- [0038] R^4 는 6원 내지 10원 아릴 또는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 각각은 옥소, 할로젠, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, 또는 $-NR^5R^{5'}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0039] 각각의 R^5 및 $R^{5'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬이며, 상기 알킬은 하나 이상의 할로젠, $-OR^6$, 또는 $-NR^6R^{6'}$ 으로 선택적으로 치환되거나;
- [0040] 또는 R^4 의 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 선택적으로, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;
- [0041] 각각의 R^6 은 각각의 경우에 독립적으로 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, -CN, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$, 또는 $-C(O)OR^7$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, -CN, $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$, 및 $-C(O)OR^7$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0042] 각각의 R^7 및 $R^{7'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$, 또는 $-C(O)OH$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$, 및 $-C(O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0043] 각각의 R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , 및 $R^{11'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 -H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며, 상기 알킬은 옥소, 할로젠, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$, 및/또는 $-C(O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0044] 예를 들어, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것으로, 상기 식에서
- [0045] Y는 결합이고;
- [0046] 각각의 R^1 및 $R^{1'}$ 은 독립적으로 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 각각의 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 및 $-C(O)OR^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;
- [0047] 또는 R^1 과 $R^{1'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬 고리, 헤테로사이클, (C_5-C_8) 스피로사이클 또는 5원 내지 8원 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0048] 각각의 R^2 및 $R^{2'}$ 은 독립적으로 -H 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 알킬은 옥소, 할로젠,

$-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0049] R^3 은 독립적으로 $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 사이클로알킬, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0050] 또는 R^1 과 R^3 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합된 5원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0051] R^4 는 6원 내지 10원 아릴 또는 6원 내지 10원 헤테로아릴이며, 각각은 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$ 또는 $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0052] 각각의 R^5 및 $\text{R}^{5'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬, $-\text{OR}^6$, 또는 $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$ 이거나;

[0053] 또는 R^4 의 인접한 원자들 상의 임의의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0054] 각각의 R^6 은 각각의 경우에 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬이고;

[0055] 각각의 R^8 , $\text{R}^{8'}$, R^9 , $\text{R}^{9'}$, R^{10} , $\text{R}^{10'}$, R^{11} , 및 $\text{R}^{11'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 $-\text{H}$ 이다.

[0056] 일부 PKR 활성화 화합물에서, R^4 는, R^4 의 인접한 원자들 상의, $-\text{OR}^6$ 및 $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개의 $-\text{R}^5$ 로 치환된 6원 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이때 2개의 $-\text{R}^5$ 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, $-\text{H}$ 및 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된, R^4 에 융합된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

[0057] 다른 태양에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0058] 다른 태양에서, 본 발명은 피루베이트 키나제 (PKR)의 조절과 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 피루베이트 키나제 (PKR)의 조절과 관련된 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0059] 본 발명은 또한 PKR의 감소된 활성과 관련된 질병의 치료를 필요로 하는 환자에서 PKR의 감소된 활성과 관련된 질병을 치료하는 방법을 또한 제공하며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0060] 본 발명의 다른 태양은 PKR을 활성화하는 방법으로서, 상기 방법은 PKR을 화학식 (I)의 화합물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0061] 본 발명의 추가의 태양은 적혈구의 수명을 증가시키는 방법; 혈액 중의 2,3-다이포스포글리세레이트 수준을 조절하는 방법; 및 혈액 중의 ATP 수준을 조절하는 방법을 포함하며; 상기 방법 각각은 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 이들을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0062] 본 발명의 다른 태양은 유전성 비구상적혈구성 용혈성 빈혈을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 유전성 비구상적혈구성 용혈성 빈혈의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계

를 포함한다.

- [0063] 또한, 본 명세서에는 증가된 2,3-다이포스포글리세레이트 수준과 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 증가된 2,3-다이포스포글리세레이트 수준과 관련된 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0064] 본 명세서에 제공된 본 발명의 다른 태양은 감소된 ATP 수준과 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 감소된 ATP 수준과 관련된 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0065] 본 발명의 추가의 태양은 겸상 적혈구 빈혈을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 화학식 (I)의 임의의 것의 치료적 유효량을 겸상 적혈구 빈혈의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0066] 본 발명의 추가의 태양은 용혈성 빈혈을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 용혈성 빈혈의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0067] 본 발명의 다른 태양은 베타 지중해빈혈을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 베타 지중해빈혈의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

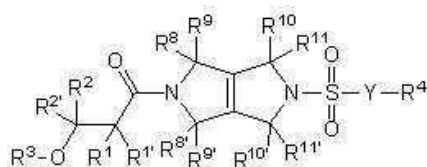
- [0068] 도 1은 본 명세서에 개시된 화합물에 대한 예시적인 용량-반응 곡선을 나타낸다. 용량-반응 곡선이 ActivityBase XE Runner의 표준 4-파라미터 적합 알고리즘을 사용하여 작성되어, MAX%Fold, MIN%Fold, 기울기 및 AC₅₀을 결정할 수 있다. MAX%Fold는 화합물의 임의의 농도에서 관찰된 최고 % 배수 증가이며, MIN%Fold는 화합물의 임의의 농도에서 관찰된 최저 % 배수 증가이다. 화합물에 대한 AC₅₀ 값은 4-파라미터 로지스틱 곡선 적합의 최대값과 최소값 사이의 중간에 상응하는 농도 (μM)이다 (즉, 이 농도에서 4-파라미터 로지스틱 곡선 적합을 따른 % 배수 증가는 MAX%Fold와 MIN%Fold 사이의 중간 지점 (% 배수 중간점)이다). 본 발명의 화합물을 평가하기 위한 다른 유용한 파라미터는 %Fold@1.54 μM 인데, 이는 1.5 μM 의 화합물 농도 (예를 들어, 1.54 μM)에서의 % 배수 증가이다. X-축 및 y-축은 반드시 축척대로 그려진 것은 아니다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0069] 본 발명은 PKR 및/또는 PKM2의 활성을 활성화할 수 있는 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 PKR 및/또는 PKM2가 역할을 하는 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써, PKR 및/또는 PKM2가 역할을 하는 질병 또는 장애를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 본 발명의 방법은 PKR 및/또는 PKM2 효소의 활성을 활성화함으로써 다양한 PKR 및/또는 PKM2 의존성 질병 및 장애의 치료에 사용될 수 있다. PKR 및 PKM2의 활성화는 PKD, SCD (예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈), 및 지중해빈혈 (예를 들어, 베타-지중해빈혈)을 포함하지만 이로 한정되지 않는 질병의 치료에 대한 신규한 접근법을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 PKR 활성화 화합물은 PKD 및 SCD를 포함한 피루베이트 키나제 활성화에 관련된 유전성 혈액 장애의 치료에 유용할 수 있다.

- [0070] 본 발명의 제1 태양에서, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 기재된다:

- [0071] [화학식 (I)]



- [0072]
- [0073] (상기 식에서, Y, R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, 및 R^{11'}은 본 명세서에 전술된 바와 같음).

- [0074] 본 발명의 세부사항이 하기의 상세한 설명에 기재된다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 등가의 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 재료가 이제 기재된다. 본 발명의 다른 특징, 목적, 및 이점은 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에

서, 단수 형태는 문맥이 명확하게 달리 나타내지 않는 한 복수를 또한 포함한다. 달리 정의되지 않으면, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 숙련자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 간행물은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0075] 정의

[0076] 관사 ("a" 및 "an")는 본 명세서에서 관사의 문법상 목적어의 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나)를 지칭하는 데 사용된다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0077] 용어 "및/또는"은, 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에서 "및" 또는 "또는"을 의미하는 데 사용된다.

[0078] 용어 "선택적으로 치환된"은 주어진 화학 모이어티(moiety) (예를 들어, 알킬 기)가 다른 치환체 (예를 들어, 헤테로원자)에 결합될 수 있는 (그러나, 그것이 요구되지는 않는) 것을 의미하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 선택적으로 치환된 알킬 기는 완전 포화 알킬 사슬 (예를 들어, 순수 탄화수소)일 수 있다. 대안적으로, 동일한 선택적으로 치환된 알킬 기는 하나 이상의 수소 원자 대신에 치환체를 가질 수 있다. 예를 들어, 그것은 사슬을 따른 임의의 지점에서 본 명세서에 기재된 할로젠 원자, 하이드록실 기, 또는 임의의 다른 치환체에 결합될 수 있다. 따라서, 용어 "선택적으로 치환된"은 주어진 화학 모이어티가 다른 작용기를 함유할 잠재성을 갖지만, 임의의 추가의 작용기를 반드시 가질 필요는 없음을 의미한다. 기재된 기의 선택적 치환에 사용되는 적합한 치환체는, 제한 없이, 할로젠, 옥소, -OH, -CN, -COOH, -CH₂CN, -O-(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)할로알킬, (C₁-C₆)할로알콕시, -O-(C₂-C₆)알케닐, -O-(C₂-C₆)알키닐, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆)알킬, -C(O)(C₁-C₆)알킬, -OC(O)O(C₁-C₆)알킬, -NH₂, -NH((C₁-C₆)알킬), -N((C₁-C₆)알킬)₂, -NHC(O)(C₁-C₆)알킬, -C(O)NH(C₁-C₆)알킬, -S(O)₂(C₁-C₆)알킬, -S(O)NH(C₁-C₆)알킬, 및 S(O)N((C₁-C₆)알킬)₂를 포함한다. 치환체는 그 자체가 선택적으로 치환될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "선택적으로 치환된"은 또한 치환 또는 비치환됨을 지칭하는데, 그의 의미는 하기에 기재되어 있다.

[0079] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치환된"은 지정된 기 또는 모이어티가 하나 이상의 적합한 치환체를 갖는 것을 의미하며, 여기서 치환체는 하나 이상의 위치에서 지정된 기 또는 모이어티에 연결될 수 있다. 예를 들어, 사이클로알킬로 치환된 아릴은 사이클로알킬이 결합을 사용하여 또는 아릴과 융합하고 2개 이상의 공통 원자를 공유함으로써 아릴의 하나의 원자에 연결됨을 나타낼 수 있다.

[0080] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "비치환된"은 지정된 기가 치환체를 갖지 않음을 의미한다.

[0081] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "부분 불포화"는 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 모이어티를 지칭한다. 용어 "부분 불포화"는 다수의 불포화 부위를 갖는 고리를 포함하는 것으로 의도되지만, 본 명세서에 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하는 것으로 의도되지는 않는다.

[0082] 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 용어 "아릴"은 총 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 사이클릭, 방향족 탄화수소 기를 지칭하며, 이에겐 페닐, 바이페닐 또는 나프틸과 같은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 기가 포함된다. 2개의 방향족 고리 (바이사이클릭 등)를 함유하는 경우, 아릴 기의 방향족 고리들은 단일 지점에서 결합되거나 (예를 들어, 바이페닐), 또는 융합될 수 있다 (예를 들어, 나프틸). 아릴 기는 임의의 부착점에서 하나 이상의 치환체, 예를 들어 1 내지 5개의 치환체에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 예시적인 치환체는 -할로젠, -O-(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬, -O-(C₂-C₆)알케닐, -O-(C₂-C₆)알키닐, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆)알킬, -C(O)(C₁-C₆)알킬, -OC(O)O(C₁-C₆)알킬, -NH₂, NH((C₁-C₆)알킬), N((C₁-C₆)알킬)₂, -S(O)₂(C₁-C₆)알킬, -S(O)NH(C₁-C₆)알킬, 및 -S(O)N((C₁-C₆)알킬)₂를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 치환체는 그 자체가 선택적으로 치환될 수 있다. 더욱이, 2개의 융합 고리를 함유하는 경우, 본 명세서에서 정의된 아릴 기는 완전 불포화 고리와 융합된 불포화 또는 부분 포화 고리를 가질 수 있다. 이들 아릴 기의 예시적인 고리 시스템은 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페날레닐, 페난트레닐, 인다닐, 인데닐, 테트라하이드로나프탈레닐, 테트라하이드로벤조아놀레닐 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0083] 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, 나머지 고리 원자는 C인, 5 내지 24개의 고리 원자의 1가 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 방향족 라디칼을 의미한다. 본 명세서에 정의된 바와 같이, 헤테로아릴은 또한 바이사이클릭 헤테로

방향족 기를 의미하는데, 여기서 헤테로원자는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된다. 방향족 라디칼은 본 명세서에 기재된 하나 이상의 치환체로 독립적으로 선택적으로 치환된다. 예에는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피리디닐, 피라졸릴, 피리미디닐, 이미다졸릴, 아이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 옥사다리아졸릴, 피라지닐, 인돌릴, 티오펜-2-일, 퀴놀릴, 벤조피라닐, 아이소티아졸릴, 티아졸릴, 티아다리아졸, 인다졸, 벤즈이미다졸릴, 티에노[3,2-b]티오펜, 트리아아졸릴, 트리아아지닐, 이미다조[1,2-b]피라졸릴, 푸로[2,3-c]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 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, 다이하이드로벤조티오펜, 다이하이드로벤조푸라닐, 벤조푸란, 크로마닐, 티오크로마닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 다이하이드로벤조티아진, 다이하이드로벤조사닐, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 1,6-나프티리디닐, 벤조[de]아이소퀴놀리닐, 피리도[4,3-b][1,6]나프티리디닐, 티에노[2,3-b]피라지닐, 퀴나졸리닐, 테트라졸로[1,5-a]피리디닐, [1,2,4]트리아아졸로[4,3-a]피리디닐, 아이소인돌릴, 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-다이하이드로-2H-1λ²-피롤로[2,1-b]피리미딘, 다이벤조[b,d] 티오펜, 피리딘-2-온, 푸로[3,2-c]피리디닐, 푸로[2,3-c]피리디닐, 1H-피리도[3,4-b][1,4]티아지닐, 벤조옥사졸릴, 벤조아이소옥사졸릴, 푸로[2,3-b]피리디닐, 벤조티오펜, 1,5-나프티리디닐, 푸로[3,2-b]피리딘, [1,2,4]트리아아졸로[1,5-a]피리디닐, 벤조[1,2,3]트리아아졸릴, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, [1,2,4]트리아아졸로[4,3-b]피리다지닐, 벤조[c][1,2,5]티아다리아졸릴, 벤조[c][1,2,5]옥사다리아졸, 1,3-다이하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온, 3,4-다이하이드로-2H-피라졸로[1,5-b][1,2]옥사지닐, 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리디닐, 티아졸로[5,4-d]티아졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아다리아졸릴, 티에노[2,3-b]피롤릴, 3H-인돌릴, 및 이들의 유도체가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 더욱이, 2개의 융합 고리를 함유하는 경우, 본 명세서에서 정의된 헤테로아릴 기는 완전 불포화 고리와 융합된 불포화 또는 부분 포화 고리를 가질 수 있다. 이들 헤테로아릴 기의 예시적인 고리 시스템은 인돌리닐, 인돌리노닐, 다이하이드로벤조티오펜, 다이하이드로벤조푸란, 크로마닐, 티오크로마닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 다이하이드로벤조티아진, 3,4-다이하이드로-1H-아이소퀴놀리닐, 2,3-다이하이드로벤조푸란, 인돌리닐, 인돌릴, 및 다이하이드로벤조사닐을 포함한다.

[0084] "할로젠" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 지칭한다.

[0085] "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 지칭한다. (C₁-C₆)알킬 기의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 아이소프로필, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 및 아이소헥실을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 알킬 기는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다.

[0086] "알콕시"는 사슬 내에 말단 "O"를 함유하는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소, 예를 들어 -O(알킬)을 지칭한다. 알콕시 기의 예에는, 제한 없이, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, t-부톡시, 또는 펜톡시 기가 포함된다.

[0087] 용어 "알킬렌" 또는 "알킬레닐"은 2가 알킬 라디칼을 지칭한다. 상기에 언급된 1가 알킬 기들 중 임의의 것이, 상기 알킬로부터 제2 수소 원자를 추출함으로써 알킬렌이 될 수 있다. 본 명세서에 정의된 바와 같이, 알킬렌은 또한 C₁-C₆ 알킬렌일 수 있다. 알킬렌은 추가로 C₁-C₄ 알킬렌일 수 있다. 전형적인 알킬렌 기는 -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0088] "사이클로알킬" 또는 "카르보사이클릴"은 3 내지 18개의 탄소 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 포화 고리를 의미한다. 사이클로알킬 기의 예에는, 제한 없이, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵타닐, 사이클로옥타닐, 노르보라닐, 노르보레닐, 바이사이클로[2.2.2]옥타닐, 또는 바이사이클로[2.2.2]옥테닐 및 이들의 유도체가 포함된다. C₃-C₈ 사이클로알킬은 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 사이클로알킬 기이다. 사이클로알킬 기는 융합될 수 있거나 (예를 들어, 데칼린) 또는 가교될 수 있다 (예를 들어, 노르보르난). 사이클로알킬 기는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다.

[0089] "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클로알킬"은 산소, 질소, 또는 황으로부터 취해진 헤테로원자 및 탄소를 함유하는 5원 내지 7원 모노사이클릭 또는 7원 내지 10원 폴리사이클릭 고리를 의미하며, 여기서 그러한 고리는 포화 또는 부분 불포화된다. 헤테로사이클로알킬 고리 구조는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 치환체

는 그 자체가 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로사이클릴 고리의 예에는 옥세타닐, 아제타닐, 테트라하이드로 푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 피라닐, 티 오피라닐, 테트라하이드로피라닐, 다이옥살리닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 S- 옥사이드, 티오모르폴리닐 S-다이옥사이드, 피페라지닐, 아제피닐, 옥세피닐, 다이아제피닐, 트로파닐, 옥사졸 리디노닐, 및 호모트로파닐이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0090] 용어 "하이드록시알킬"은 알킬 기가 하나 이상의 OH 기로 치환된, 상기에 정의된 바와 같은 알킬 기를 의미한다. 하이드록시알킬 기의 예에는 HO-CH_2- , $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2-$ 및 $\text{CH}_3\text{-CH(OH)-}$ 가 포함된다.

[0091] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐으로 치환된, 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 할로알킬 기의 예에는 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 펜타플루오로메틸, 트라이클로로메틸 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0092] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로겐으로 치환된, 본 명세서에 정의된 바 와 같은 알콕시 기를 지칭한다. 할로알콕시 기의 예에는 트라이플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 펜타플루 오로메톡시, 트라이클로로메톡시 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0093] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "시아노"는 삼중 결합에 의해 질소 원자에 결합된 탄소 원자, 즉 $\text{-C}\equiv\text{N}$ 을 갖는 치환체를 의미한다.

[0094] "스피로사이클로알킬" 또는 "스피로사이클릴"은 양쪽 고리가 단일 원자를 통해 연결된 탄소원성(carbogenic) 바 이사이클릭 고리 시스템을 의미한다. 고리는 크기 및 성질이 상이할 수 있거나, 크기 및 성질이 동일할 수 있 다. 예에는 스피로펜탄, 스피로헥산, 스피로헵탄, 스피로옥탄, 스피로노난, 또는 스피로데칸이 포함된다. 스 피로사이클 내의 고리들 중 하나 또는 둘 모두는 다른 카르보사이클릭, 헤테로사이클릭, 방향족, 또는 헤테로방 향족 고리에 융합될 수 있다. ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)스피로사이클로알킬은 5 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 스피로사이클 이다. 탄소 원자들 중 하나 이상은 헤테로원자로 치환될 수 있다.

[0095] 용어 "스피로헤테로사이클로알킬" 또는 "스피로헤테로사이클릴"은 고리들 중 적어도 하나가 헤테로사이클린 (예 를 들어, 고리들 중 적어도 하나가 푸라닐, 모르폴리닐, 또는 피페라디닐인) 스피로사이클을 의미하는 것으로 이해된다.

[0096] 용어 "이성질체"는 동일한 조성 및 분자량을 갖지만 물리적 및/또는 화학적 특성이 상이한 화합물을 지칭한다. 구조적 차이는 구성에 있을 수 있거나 (예를 들어, 기하 이성질체) 또는 편광면을 회전시키는 능력에 있을 수 있다 (입체이성질체). 입체이성질체와 관련하여, 화학식 (I)의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있으며, 라세미체로서, 라세미 혼합물로서, 또는 개별 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체로서 존재할 수 있다.

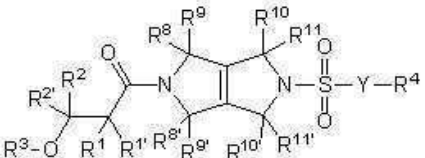
[0097] 본 발명은 또한 개시된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한 다.

[0098] "약제학적으로 허용되는 염"은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 문헌[J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에서 상세히 약제학적으로 허용되는 염을 기재하며, 이는 본 명세서 에 참고로 포함된다. 대표적인 약제학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 수용성 및 수불용성 염, 예컨대 아세트 에이트, 암소네이트 (4,4-다이아미노스티벤-2,2-다이설포네이트), 벤젠설포네이트, 벤조네이트, 바이카르보네이트, 바이설포네이트, 바이타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 부티레이트, 칼슘, 칼슘 에테테이 트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 클라불라네이트, 다이하이드로클로라이드, 에테테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 피우나레이트(fiunarate), 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사날레이트, 핵사플루오로포스페이트, 핵실레소르시네이트, 하이드라 바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 아이소티오네이트, 락테 이트, 락토바이오네이트, 라우레이트, 마그네슘, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이 드, 메틸니트레이트, 메틸설포네이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민 암모늄 염, 3-하이드 록시-2-나프토에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트 (1,1-메텐-비스-2-하이드록시-3-나프토 에이트, 에인보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/다이포스페이트, 피크레이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오 네이트, p-톨루엔설포네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트, 설포네이트, 설포살리실 레이트, 수라메이트, 타네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트라이에티오다이드, 및 발레레이트

염을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물은 염을 형성할 수 있으며, 이 또한 본 발명의 범주 내에 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에서의 화학식 (I)의 화합물에 대한 언급은 이의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다.

- [0099] "환자" 또는 "대상체"는 포유동물, 예를 들어 인간, 마우스, 래트, 기니 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 또는 비인간 영장류, 예컨대 원숭이, 침팬지, 개코원숭이, 또는 벵골 원숭이이다.
- [0100] 화합물과 관련하여 사용될 때, "유효량"은 본 명세서에 기재된 바와 같은 대상체에서 질병을 치료 또는 예방하기에 효과적인 양이다.
- [0101] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "담체"는 담체, 부형제, 및 희석제를 포함하며, 대상체의 하나의 기관 또는 신체의 일부분으로부터 다른 기관 또는 신체의 일부분으로 약제학적 작용제를 운반 또는 수송하는 데 관여하는 재료, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매, 또는 캡슐화 재료를 의미한다.
- [0102] 대상체와 관련하여 용어 "치료하는"은 대상체의 장애의 적어도 하나의 증상을 개선하는 것을 지칭한다. 치료하는 것은 장애를 치유, 개선, 또는 적어도 부분적으로 개선하는 것을 포함한다.
- [0103] 용어 "장애"는, 달리 나타내지 않는 한, 용어 질병, 질환, 또는 병을 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용되고, 이들과 상호교환 가능하게 사용된다.
- [0104] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "투여하다", "투여하는", 또는 "투여"는 개시된 화합물, 개시된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 조성물을 대상체에게 직접 투여하는 것을 지칭하며, 이들은 대상체의 신체 내에서 등가량의 활성 화합물을 형성할 수 있다.
- [0105] 용어 "암"은 하기 암을 포함하지만 이로 한정되지 않는다: 방광암, 유방암 (예를 들어, 유관 암종), 자궁경부암 (예를 들어, 편평 세포 암종), 결직장암 (예를 들어, 선암종), 식도암 (예를 들어, 편평 세포 암종), 위암 (예를 들어, 선암종, 수아세포종, 결장암, 융모막암종, 편평 세포 암종), 두경부암, 혈액암 (예를 들어, 급성 림프구성 빈혈, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 B 세포 백혈병, 미분화 대세포 림프종, B-세포 림프종, 버킷 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 호산구성 백혈병/과호산구성 증후군, 만성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종, 외투 세포 림프종, 다발성 골수종, T-세포 급성 림프아구성 백혈병), 폐암 (예를 들어, 기관지폐포 선암종, 중피종, 점액표피양 암종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 선암종, 편평 세포 암종), 간암 (예를 들어, 간세포 암종), 림프종, 신경암 (예를 들어, 교아세포종, 신경아세포종, 신경교종), 난소암 (예를 들어, 선암종), 췌장암 (예를 들어, 췌관 암종), 전립선암 (예를 들어, 선암종), 신장암 (예를 들어, 신장 세포 암종, 투명 세포 신장 암종), 육종 (예를 들어, 연골육종, 유잉 육종, 섬유육종, 다능성 육종, 골육종, 횡문근육종, 활막 육종), 피부암 (예를 들어, 흑색종, 표피양 암종, 편평 세포 암종), 갑상선암 (예를 들어, 수질성 암종), 및 자궁암.
- [0106] 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "PKR 활성화 화합물"은 하기 실시예 47의 발광 검정 프로토콜(Luminescence Assay Protocol)에 따라 시험될 때 하기 특성들 중 하나 이상을 갖는 화합물을 지칭한다: (1) 40 μM 미만의 AC_{50} 값; (2) 75% 초과 최대 % 배수 ($\text{MAX\%Fold}$) 값; 및/또는 (3) 적어도 75%의 1.54 μM 화합물 농도에서의 % 배수 값 ($\text{\%Fold@1.54 } \mu\text{M}$). 일부 실시 형태에서, 실시예 47의 발광 검정 프로토콜은 야생형 (wt) PKR, PKR의 G332S 돌연변이 형태 또는 PKR의 R510Q 돌연변이 형태를 사용하여 수행된다. 일부 실시 형태에서, PKR 활성화 화합물은 화학식 (I)의 화합물이다. 일부 실시 형태에서, PKR 활성화 화합물은 (1) 0.1 μM 미만, 0.1 내지 1.0 μM , 또는 1.01 내지 40 μM 의 AC_{50} 값; (2) 75% 내지 250%, 251 내지 500%, 또는 75% 내지 500%의 $\text{MAX\%Fold}$; 및/또는 (3) 75% 내지 250%, 251 내지 500%, 또는 75% 내지 500%의 $\text{\%Fold@1.54 } \mu\text{M}$ 을 갖는다. 일부 실시 형태에서, PKR 활성화 화합물은 (1) 1.0 μM 미만의 AC_{50} 값; (2) 75% 내지 500%의 $\text{MAX\%Fold}$; 및/또는 (3) 75% 내지 500%의 $\text{\%Fold@1.54 } \mu\text{M}$ 을 갖는다. 일부 실시 형태에서, PKR 활성화 화합물은 야생형 (wt) PKR, PKR의 G332S 돌연변이 형태, 또는 PKR의 R510Q 돌연변이 형태 중 임의의 하나 이상을 사용하여 발광 검정 프로토콜에서 획득된, (1) 1.0 μM 미만의 AC_{50} 값; (2) 75% 내지 500%의 $\text{MAX\%Fold}$; 및/또는 (3) 75% 내지 500%의 $\text{\%Fold@1.54 } \mu\text{M}$ 을 갖는다. 일부 실시 형태에서, PKR 활성화 화합물은 야생형 (wt) PKR을 사용하여 발광 검정 프로토콜에서 획득된, (1) 1.0 μM 미만의 AC_{50} 값; (2) 75% 내지 500%의 $\text{MAX\%Fold}$; 및/또는 (3) 75% 내지 500%의 $\text{\%Fold@1.54 } \mu\text{M}$ 을 갖는다. 일부 실시 형태에서, PKR 활성화 화합물은 PKR의 G332S 돌연변이 형태 또는 PKR의 R510Q 돌연변이 형태 중 어느 하나 또는 둘 모두를 사용하여 발광 검정 프로토콜에서 획득된, (1) 1.0 μM 미만의 AC_{50} 값; (2) 75% 내지 500%의 $\text{MAX\%Fold}$; 및/또는 (3) 75% 내지 500%의

%Fold@1.54 μ M을 갖는다.

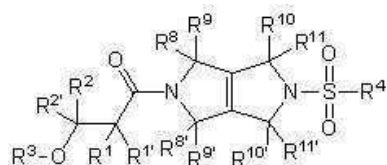
- [0107] 모든 입체이성질체 형태가, 이들의 혼합물을 포함하여 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.
- [0108] 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있으며, 이에 따라 상이한 입체이성질체 형태로 존재한다. 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태, 예컨대 다양한 치환체 상의 비대칭 탄소로 인해 존재할 수 있는 것들은, 거울상 이성질체 형태 (이는 비대칭 탄소의 부재 하에서도 존재할 수 있음), 회전이성질체 형태, 회전장애 이성질체, 및 부분입체 이성질체 형태뿐만 아니라, 라세미 혼합물을 포함한 이들의 혼합물을 포함하여, 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 의도된다. 검정 결과는 라세미 형태, 거울상 이성질체적으로 순수한 형태, 또는 입체화학의 관점에서 임의의 다른 형태에 대해 수집된 데이터를 반영할 수 있다. 본 발명의 화합물의 개별 입체이성질체에는, 예를 들어, 다른 이성질체가 실질적으로 없을 수 있거나, 또는 이는, 예를 들어, 라세미체로서 혼합될 수 있거나 또는 다른 모든, 또는 다른 선택된 입체이성질체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 (S)-거울상 이성질체이다. 다른 실시 형태에서, 화합물은 (R)-거울상 이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 (+) 또는 (-) 거울상 이성질체일 수 있다.
- [0109] 부분입체 이성질체 혼합물은 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해, 그들의 물리적 화학적 차이에 기초하여 그들의 개별 부분입체 이성질체로 분리될 수 있다. 거울상 이성질체는 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄 알코올 또는 모셔의 산 클로라이드(Mosher's acid chloride)와 같은 키랄 보조제)과의 반응에 의해 거울상 이성질체 혼합물을 부분입체 이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체 이성질체를 분리하고, 개별 부분입체 이성질체를 상응하는 순수한 거울상 이성질체로 전환시킴으로써 (예를 들어, 가수분해함으로써) 분리될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물들 중 일부는 회전장애 이성질체 (예를 들어, 치환된 바이아릴)일 수 있으며, 본 발명의 일부로 간주된다. 거울상 이성질체는 또한 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 분리될 수 있다.
- [0110] 게다가, 달리 나타내지 않는 한, 본 발명은 모든 기하 이성질체 및 위치 이성질체 (예를 들어, 4-피리딜과 3-피리딜)를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물이 이중 결합 또는 융합 고리를 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스- 형태 둘 모두뿐만 아니라 혼합물도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우, 달리 나타내지 않는 한, 치환체는 E 또는 Z 배치될 수 있다. 화합물이 이치환된 사이클로알킬을 함유하는 경우, 달리 나타내지 않는 한, 사이클로알킬 치환체는 시스- 또는 트랜스 배치를 가질 수 있다.
- [0111] 본 발명의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 입체이성질체는 그들의 호변이성질체 형태로 (예를 들어, 아미드 또는 이미노 에테르로서) 존재할 수 있다. 더욱이, 화합물의 모든 케토-엔올 및 이민-엔아민 형태가 본 발명에 포함된다. 모든 그러한 호변이성질체 형태는 본 발명의 일부로서 본 명세서에서 고려된다.
- [0112] 용어 "염" 등의 사용은 본 발명의 화합물의 거울상 이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 위치 이성질체, 및 라세미체의 염에도 마찬가지로 적용되는 것으로 의도된다.
- [0113] 본 발명은 PKR 및/또는 PKM2 효소의 조절과 관련된 질병 및 장애의 치료에 유용한, PKR 및/또는 PKM2를 활성화할 수 있는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 PKR 및/또는 PKM2를 활성화하는 데 유용한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0114] **본 발명의 화합물**
- [0115] 본 발명의 일 태양에서, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다:
- [0116] [화학식 (I)]
- 
- [0117]
- [0118] (상기 식에서, Y, R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, 및 R^{11'}은, 단독으로 그리고 조합하여, 상기에 정의되어 있고 본 명세서에서의 부류 및 하위부류에 기재되어 있는 바와 같음).
- [0119] 본 명세서에 달리 나타내지 않는 한, 각각의 R⁶, R^{6'}, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, 및 R^{11'}에 대해 본 명세서

에 개시된 R^7 및 $R^{7'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 R^7 및 $R^{7'}$ 의 가능한 언급된 값들 중 임의의 것으로부터 선택된다. 예를 들어, 본 명세서에 달리 나타내지 않는 한, 값 R^7 은 각각의 R^6 , $R^{6'}$, R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , 및 $R^{11'}$ 에 대해 상이한 값을 가질 수 있다.

[0120] 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 발광 검정 (예를 들어, 하기 실시예 47에 기재된 것)에 의해 결정된 PKR 활성에 대해 $40 \mu\text{M}$ 이하의 AC_{50} 값을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 발광 검정 (예를 들어, 하기 실시예 47에 기재된 것)에 의해 결정된 PKR 활성에 대해 $1.0 \mu\text{M}$ 이하의 AC_{50} 값을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 발광 검정 (예를 들어, 하기 실시예 47에 기재된 것)에 의해 결정된 PKR 활성에 대해 $0.1 \mu\text{M}$ 이하의 AC_{50} 값을 갖는다.

[0121] 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ia)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0122] [화학식 (Ia)]

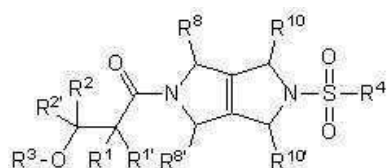


[0123]

[0124] (상기 식에서, R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , 및 $R^{11'}$ 은, 단독으로 그리고 조합하여, 상기에 정의되어 있고 본 명세서에서의 부류 및 하위부류에 기재되어 있는 바와 같음).

[0125] 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ib)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0126] [화학식 (Ib)]

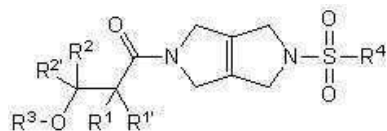


[0127]

[0128] (상기 식에서, R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^8 , $R^{8'}$, R^{10} , 및 $R^{10'}$ 은, 단독으로 그리고 조합하여, 상기에 정의되어 있고 본 명세서에서의 부류 및 하위부류에 기재되어 있는 바와 같음).

[0129] 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ic)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0130] [화학식 (Ic)]



[0131]

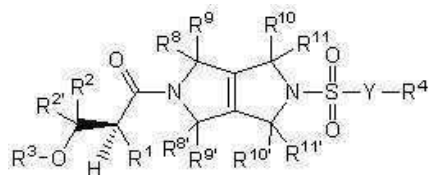
[0132] (상기 식에서, R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , 및 R^4 는, 단독으로 그리고 조합하여, 상기에 정의되어 있고 본 명세서에서의 부류 및 하위부류에 기재되어 있는 바와 같음).

[0133] 일부 실시 형태에서, 화학식 (Ic)의 화합물이 제공되며, 상기 식에서

[0134] 각각의 R^1 , $R^{1'}$, R^2 , 및 $R^{2'}$ 은 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 $-OR^5$ 로 선택적으로 치환되거나;

[0135] 또는 R^1 과 $R^{1'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬 고리를 형성할 수 있고;

- [0136] R^3 은 -H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이거나;
- [0137] 또는 R^1 과 R^3 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 아릴 고리에 선택적으로 융합된 5원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;
- [0138] R^4 는 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 각각의 아릴 또는 헤테로아릴은 $-R^5$ 및 $-OR^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0139] 각각의 R^5 는 독립적으로 -H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며, 여기서 각각의 알킬은 하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 치환되거나;
- [0140] 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;
- [0141] 각각의 R^6 은 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다.
- [0142] 일부 실시 형태에서, 화학식 (Ic)의 화합물이 제공되며, 상기 식에서
- [0143] 각각의 R^1 , $R^{1'}$, R^2 , 및 $R^{2'}$ 은 독립적으로 -H, 페닐, 피리딜, 에틸, 또는 $-OR^5$ 로 선택적으로 치환된 메틸이거나;
- [0144] 또는 R^1 과 $R^{1'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 사이클로프로필 고리를 형성할 수 있고;
- [0145] R^3 은 -H 또는 메틸이거나;
- [0146] 또는 R^1 과 R^3 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 2,3-다이하이드로벤조푸란, 또는 모르폴린을 형성할 수 있고;
- [0147] R^4 는 페닐, 피리딜, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 또는 벤조사졸릴이며, 여기서 각각의 페닐, 피리딜, 또는 벤조사졸릴은 $-R^5$ 및 $-OR^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0148] 각각의 R^5 는 독립적으로 -H 또는 2개 이상의 할로젠으로 선택적으로 치환된 메틸이거나;
- [0149] 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 1개 또는 2개의 R^6 으로 선택적으로 치환된, 0 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;
- [0150] 각각의 R^6 은 메틸이다.
- [0151] 일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Id-1)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:
- [0152] [화학식 (Id-1)]



- [0153]
- [0154] (상기 식에서, Y, R^4 , R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , 및 $R^{11'}$ 은, 단독으로 그리고 조합하여, 상기에 정의되어 있고 본 명세서에서의 부류 및 하위부류에 기재되어 있는 바와 같고;
- [0155] R^1 은 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, -CN, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$,

$-S(O)NR^{5,5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 또는 $-C(O)OR^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^{5,5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^{5,5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 및 $-C(O)OR^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0156] 각각의 R^2 및 $R^{2'}$ 은 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^{5,5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^{5,5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^{5,5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 또는 $-C(O)OR^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^{5,5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^{5,5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^{5,5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 및 $-C(O)OR^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0157] 또는 R^2 와 $R^{2'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬 고리, 헤테로사이클, (C_5-C_8) 스피로사이클 또는 5원 내지 8원 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있거나;

[0158] 또는 R^1 과 R^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

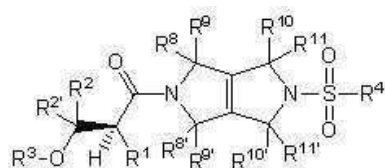
[0159] R^3 은 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^{5,5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^{5,5'}$, $-C(O)R^5$, 또는 $-C(O)OR^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^{5,5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^{5,5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^{5,5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 및 $-C(O)OR^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0160] 또는 R^2 와 R^3 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있거나;

[0161] 또는 R^1 과 R^3 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합된 5원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있음).

[0162] 일부 실시 형태에서, 화학식 (Id-1)의 화합물은 화학식 (Ia-1)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0163] [화학식 (Ia-1)]



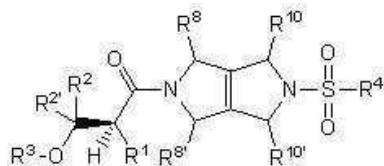
[0164]

[0165] (상기 식에서, R^1 , R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , 및 $R^{11'}$ 은, 단독으로 그리고 조합하여, 상기에서 정의되어 있고 본 명세서에서의 부류 및 하위부류에 기재되어 있는 바와 같음).

[0166] 일부 실시 형태에서, 화학식 (Id-1)의 화합물은 화학식 (Ib-1)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는

염이다:

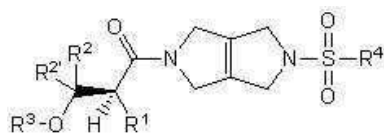
[화학식 (Ib-1)]



(상기 식에서, R^1 , R^2 , $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^8 , $R^{8'}$, R^{10} , 및 $R^{10'}$ 은, 단독으로 그리고 조합하여, 상기에 정의되어 있고 본 명세서에서의 부류 및 하위부류에 기재되어 있는 바와 같음).

일부 실시 형태에서, 화학식 (Id-1)의 화합물은 화학식 (Ic-1)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

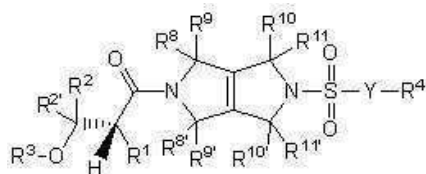
[화학식 (Ic-1)]



(상기 식에서, R^1 , R^2 , $R^{2'}$, R^3 , 및 R^4 는, 단독으로 그리고 조합하여, 상기에 정의되어 있고 본 명세서에서의 부류 및 하위부류에 기재되어 있는 바와 같음).

일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Id-2)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[화학식 (Id-2)]



(상기 식에서, Y , R^4 , R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , 및 $R^{11'}$ 은, 단독으로 그리고 조합하여, 상기에 정의되어 있고 본 명세서에서의 부류 및 하위부류에 기재되어 있는 바와 같고;

R^1 은 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, 또는 $-C(O)OR^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, 및 $-C(O)OR^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^2 및 $R^{2'}$ 은 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, 또는 $-C(O)OR^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$,

$-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0180] 또는 R^2 와 $\text{R}^{2'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 사이클로알킬 고리, 헤테로사이클, (C_5-C_8) 스피로사이클 또는 5원 내지 8원 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있거나;

[0181] 또는 R^1 과 R^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

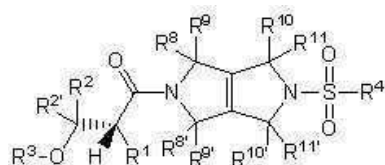
[0182] R^3 은 독립적으로 $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 사이클로알킬, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5'}\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{5'}\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로겐, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{5'}\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5'}\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{5'}\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^{5'}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^{5'}\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0183] 또는 R^2 와 R^3 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있거나;

[0184] 또는 R^1 과 R^3 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합된 5원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있음).

[0185] 일부 실시 형태에서, 화학식 (Id-2)의 화합물은 화학식 (Ia-2)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

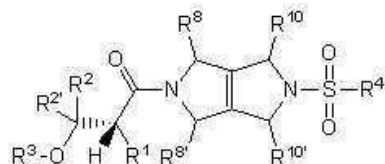
[0186] [화학식 (Ia-2)]



[0187] (상기 식에서, R^1 , R^2 , $\text{R}^{2'}$, R^3 , R^4 , R^8 , $\text{R}^{8'}$, R^9 , $\text{R}^{9'}$, R^{10} , $\text{R}^{10'}$, R^{11} , 및 $\text{R}^{11'}$ 은, 단독으로 그리고 조합하여, 상기에 정의되어 있고 본 명세서에서의 부류 및 하위부류에 기재되어 있는 바와 같음).

[0189] 일부 실시 형태에서, 화학식 (Id-2)의 화합물은 화학식 (Ib-2)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

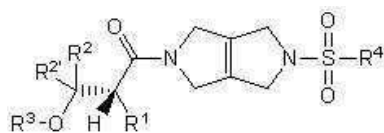
[0190] [화학식 (Ib-2)]



[0191] (상기 식에서, R^1 , R^2 , $\text{R}^{2'}$, R^3 , R^4 , R^8 , $\text{R}^{8'}$, R^{10} 및 $\text{R}^{10'}$ 은, 단독으로 그리고 조합하여, 상기에 정의되어 있고 본 명세서에서의 부류 및 하위부류에 기재되어 있는 바와 같음).

[0193] 일부 실시 형태에서, 화학식 (Id-2)의 화합물은 화학식 (Ic-2)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0194] [화학식 (Ic-2)]



[0195]

[0196] (상기 식에서, R^1 , R^2 , $\text{R}^{2'}$, R^3 , 및 R^4 는, 단독으로 그리고 조합하여, 상기에 정의되어 있고 본 명세서에서의 부류 및 하위부류에 기재되어 있는 바와 같음).

[0197]

화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 및 화학식 (Ic)의 일부 실시 형태에서, R^1 및 $\text{R}^{1'}$ 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬 (예를 들어, $-\text{OR}^5$ 로 선택적으로 치환된 메틸, 또는 에틸), 선택적으로 치환된 아릴 (예를 들어, 페닐), 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 피리딜)이거나, 또는 R^1 과 $\text{R}^{1'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합되어, 선택적으로 치환된 $-(\text{C}_3\text{-C}_4)$ 사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필)을 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 $\text{R}^{1'}$ 은 둘 모두 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 $\text{R}^{1'}$ 은 둘 모두 선택적으로 치환된 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 $\text{R}^{1'}$ 중 하나는 선택적으로 치환된 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 $\text{R}^{1'}$ 중 하나는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 $\text{R}^{1'}$ 중 하나는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 $\text{R}^{1'}$ 중 하나는 선택적으로 치환된 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 $\text{R}^{1'}$ 중 하나는 선택적으로 치환된 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 $\text{R}^{1'}$ 중 하나는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1 과 $\text{R}^{1'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합되어, 선택적으로 치환된 $-(\text{C}_3\text{-C}_4)$ 사이클로알킬을 형성한다.

[0198]

화학식 (Id-1), 화학식 (Ia-1), 화학식 (Ib-1), 화학식 (Ic-1), 화학식 (Id-2), 화학식 (Ia-2), 화학식 (Ib-2), 및 화학식 (Ic-2)의 일부 실시 형태에서, R^1 은 선택적으로 치환된 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬 (예를 들어, $-\text{OR}^5$ 로 선택적으로 치환된 메틸, 또는 에틸), 선택적으로 치환된 아릴 (예를 들어, 페닐), 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 (예를 들어, 피리딜)이다. 일부 실시 형태에서, R^1 은 선택적으로 치환된 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 은 선택적으로 치환된 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1 은 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0199]

화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic), 화학식 (Id-1), 화학식 (Ia-1), 화학식 (Ib-1), 화학식 (Ic-1), 화학식 (Id-2), 화학식 (Ia-2), 화학식 (Ib-2), 및 화학식 (Ic-2)의 일부 실시 형태에서, R^2 및 $\text{R}^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬 (예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시 형태에서, R^2 및 $\text{R}^{2'}$ 은 둘 모두 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^2 및 $\text{R}^{2'}$ 은 둘 모두 선택적으로 치환된 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^2 및 $\text{R}^{2'}$ 중 하나는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^2 및 $\text{R}^{2'}$ 중 하나는 선택적으로 치환된 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이다.

[0200]

화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic), 화학식 (Id-1), 화학식 (Ia-1), 화학식 (Ib-1), 화학식 (Ic-1), 화학식 (Id-2), 화학식 (Ia-2), 화학식 (Ib-2), 및 화학식 (Ic-2)의 일부 실시 형태에서, R^3 은 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬 (예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시 형태에서, R^3 은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^3 은 선택적으로 치환된 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬이다.

[0201]

화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 및 화학식 (Ic)의 일부 실시 형태에서, R^3 과 R^1 또는 $\text{R}^{1'}$ 중 하나는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합되어, 아릴 고리에 선택적으로 융합된, 선택적으로 치환된 5원 또는 6원

헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 2,3-다이하이드로벤조푸란, 또는 모르폴린)를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3 과 R^1 은 결합하여, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로사이클릭 고리는 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 모르폴린, 다이옥산, 및 2,3-다이하이드로벤조푸란으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0202]

화학식 (Id-1), 화학식 (Ia-1), 화학식 (Ib-1), 화학식 (Ic-1), 화학식 (Id-2), 화학식 (Ia-2), 화학식 (Ib-2), 및 화학식 (Ic-2)의 일부 실시 형태에서, R^3 과 R^1 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합되어, 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 2,3-다이하이드로벤조푸란, 또는 모르폴린)를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^3 과 R^1 은 결합하여, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 상기 헤테로사이클릭 고리는 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 모르폴린, 다이옥산, 및 2,3-다이하이드로벤조푸란으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0203]

화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 및 화학식 (Ic)의 일부 실시 형태에서, R^1 및 $R^{1'}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소이고; R^3 은 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 $R^{1'}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소이고; R^3 은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 $R^{1'}$ 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 선택적으로 치환된 페닐이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소이고; R^3 은 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 $R^{1'}$ 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 선택적으로 치환된 피리딜이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소이고; R^3 은 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 $R^{1'}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이고; R^3 은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 $R^{1'}$ 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 선택적으로 치환된 페닐이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이고; R^3 은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 $R^{1'}$ 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 선택적으로 치환된 피리딜이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이고; R^3 은 수소이다.

[0204]

화학식 (Id-1), 화학식 (Ia-1), 화학식 (Ib-1), 화학식 (Ic-1), 화학식 (Id-2), 화학식 (Ia-2), 화학식 (Ib-2), 및 화학식 (Ic-2)의 일부 실시 형태에서, R^1 은 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소이고; R^3 은 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1 은 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소이고; R^3 은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1 은 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이고; R^3 은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1 은 선택적으로 치환된 피리딜이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬이고; R^3 은 수소이다.

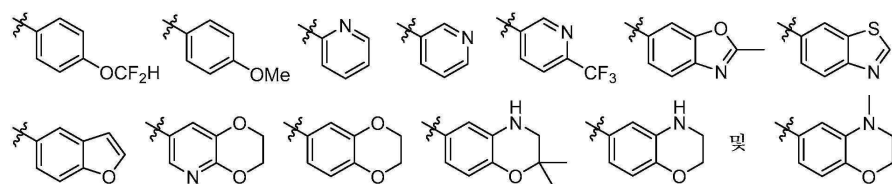
[0205]

화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (Ib), 화학식 (Ic), 화학식 (Id-1), 화학식 (Ia-1), 화학식 (Ib-1), 화학식 (Ic-1), 화학식 (Id-2), 화학식 (Ia-2), 화학식 (Ib-2), 및 화학식 (Ic-2)의 일부 실시 형태에서, R^4 는 선택적으로 치환된 아릴 (예를 들어, 페닐) 또는 헤테로아릴 (예를 들어, 피리딜, 벤조푸라닐, 벤조사졸릴, 또는 벤조티아졸릴)이다. 일부 실시 형태에서, 아릴 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로겐, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$,

$-\text{NR}^{5,5'}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^5$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{5,5'}$, $-\text{S(O)}\text{R}^5$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{5,5'}$, $-\text{NR}^5\text{S(O)}_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S(O)}\text{R}^{5'}$, $-\text{C(O)}\text{R}^5$, 및 $-\text{C(O)}\text{OR}^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, 옥소, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{5,5'}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{5,5'}$, 및 $-\text{C(O)}\text{R}^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다. 일부 실시 형태에서, 아릴 또는 헤테로아릴은 $-\text{R}^5$ 및 $-\text{OR}^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0206]

일부 실시 형태에서, R^4 는 하나 이상의 $-\text{R}^5$ 또는 $-\text{OR}^5$ 로 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이거나, 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R^4 는, 이의 임의의 치환을 포함하여, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0207]

[0208]

일부 실시 형태에서, R^4 는, R^4 의 인접한 원자들 상의, $-\text{OR}^6$ 및 $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개의 $-\text{R}^5$ 로 치환된 6원 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이때 2개의 $-\text{R}^5$ 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, $-\text{H}$ 및 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된, R^4 에 융합된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

[0209]

일부 실시 형태에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬 (예를 들어, 하나 이상의 할로젠으로 선택적으로 치환된 메틸), 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^6$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S(O)}\text{R}^6$, $-\text{S(O)}\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S(O)}_2\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S(O)}\text{R}^{6'}$, $-\text{C(O)}\text{R}^6$, 또는 $-\text{C(O)}\text{OR}^6$ 이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 $-\text{H}$ 또는 선택적으로 치환된 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬이다.

[0210]

일부 실시 형태에서, 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 아릴 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬 고리를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

[0211]

일부 실시 형태에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬 (예를 들어, 메틸), 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^7$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{S(O)}\text{R}^7$, $-\text{S(O)}\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{NR}^7\text{S(O)}_2\text{R}^{7'}$, $-\text{NR}^7\text{S(O)}\text{R}^{7'}$, $-\text{C(O)}\text{R}^7$, 또는 $-\text{C(O)}\text{OR}^7$ 이다. 일부 실시 형태에서, R^6 은 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬이다.

[0212]

일부 실시 형태에서, Y 는 결합이다.

[0213]

일부 실시 형태에서, Y 는 $-\text{CR}^{5,5'}$ 이다.

[0214]

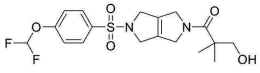
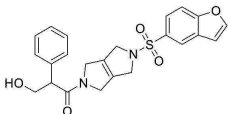
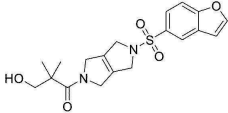
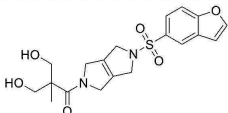
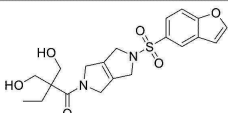
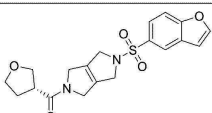
일부 실시 형태에서, Y 는 $-\text{NR}^5(\text{CR}^{5,5'})_t$ 이다.

[0215] 일부 실시 형태에서, Y는 -O-이다.

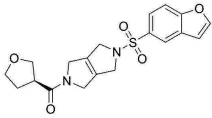
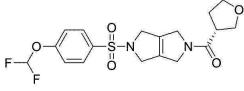
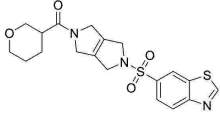
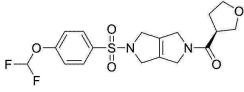
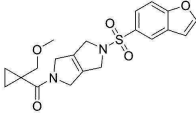
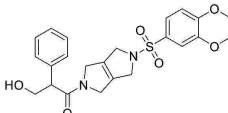
[0216] 본 발명의 화합물의 비제한적 예에는 하기가 포함된다:

실시예	구조	명칭
1		(S)-1-(5-((2,3-다이하이드로- [1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7- 일)설폰닐)-3,4,5,6- 테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)- 일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온
2		(R)-1-(5-((2,3-다이하이드로- [1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7- 일)설폰닐)-3,4,5,6- 테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)- 일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온
3 ^a		(R 또는 S)-1-(5-((2,3-다이하이드로- [1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7- 일)설폰닐)-3,4,5,6- 테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)- 일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판- 1-온
4 ^a		(S 또는 R)-1-(5-((2,3-다이하이드로- [1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7- 일)설폰닐)-3,4,5,6- 테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)- 일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판- 1-온
5 ^b		(R 또는 S)-1-(5-((2,3-다이하이드로- [1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7- 일)설폰닐)-3,4,5,6- 테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)- 일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄
6 ^b		(S 또는 R)-1-(5-((2,3-다이하이드로- [1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7- 일)설폰닐)-3,4,5,6- 테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)- 일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄

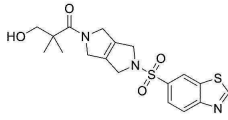
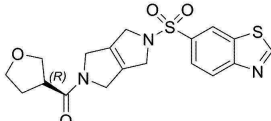
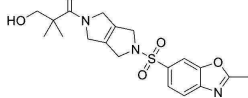
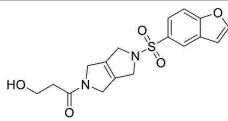
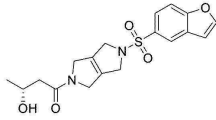
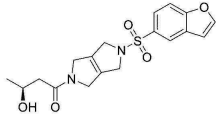
[0217]

7		1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판-1-온
8		1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온
9		1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판-1-온
10		1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로판-1-온
11		1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2,2-비스(하이드록시메틸)부탄-1-온
12		(R)-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄올

[0218]

13		(S)-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄논
14		(R)-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄논
15		(5-(벤조[d]티아졸-6-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄논
16		(S)-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄논
17		(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(1-(메톡시메틸)사이클로프로필)메탄논
18		1-(5-((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온

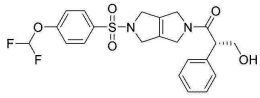
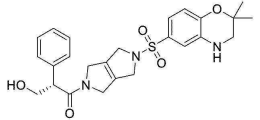
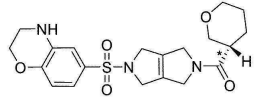
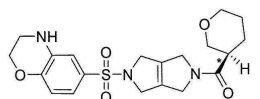
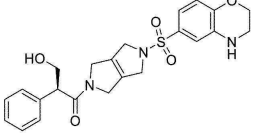
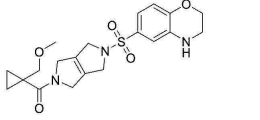
[0219]

19		1-(5-(벤조[d]티아졸-6-일설풀)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판-1-온
20		(R)-1-(5-(벤조[d]티아졸-6-일설풀)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄올
21		3-하이드록시-2,2-다이메틸-1-(5-(2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)설풀)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)프로판-1-온
22		1-(5-(벤조푸란-5-일설풀)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시프로판-1-온
23		(R)-1-(5-(벤조푸란-5-일설풀)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시부탄-1-온
24		(S)-1-(5-(벤조푸란-5-일설풀)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시부탄-1-온

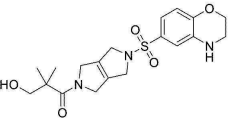
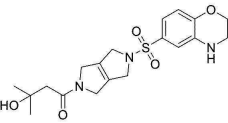
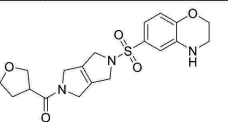
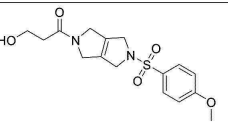
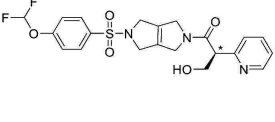
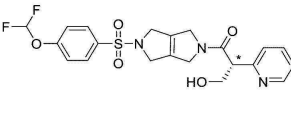
[0220]

25		1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-3-메틸부탄-1-온
26		(2S,3R 및 2R,3S)-1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐부탄-1-온
27		(2R,3R 및 2S,3S)-1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐부탄-1-온
28		(S)-1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-3-메틸-2-페닐부탄-1-온
29		(S)-1-(5-(벤조[d]티아졸-6-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온
30		(R)-1-(5-(벤조[d]티아졸-6-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온

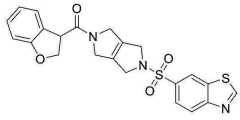
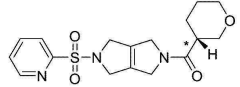
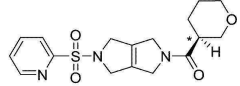
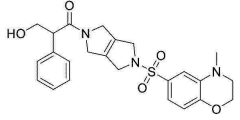
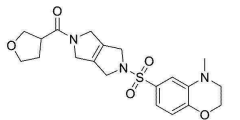
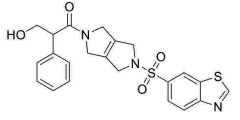
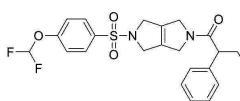
[0221]

31		(S)-1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)- 3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤- 2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1- 온
32		(S)-1-(5-((2,2-다이메틸-3,4-다이하이드로- 2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설포닐)- 3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤- 2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1- 온
33 ^c		(S 또는 R)-5-((3,4-다이하이드로-2H- 벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설포닐)-3,4,5,6- 테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)- 일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄논
34 ^c		(R 또는 S)-5-((3,4-다이하이드로-2H- 벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설포닐)-3,4,5,6- 테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)- 일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄논
35		(S)-1-(5-((3,4-다이하이드로-2H- 벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설포닐)-3,4,5,6- 테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)- 일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온
36		(S)-5-((3,4-다이하이드로-2H- 벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설포닐)-3,4,5,6- 테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)- 일)(1-(메톡시메틸)사이클로프로필)메탄논

[0222]

37		1-(5-((3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판-1-온
38		1-(5-((3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-3-메틸부탄-1-온
39		(5-((3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄
40		3-하이드록시-1-(5-((4-메톡시페닐)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)프로판-1-온
41 ^d		(S 또는 R)-1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판-1-온
42 ^d		(R 또는 S)-1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판-1-온

[0223]

43		(5-(벤조[d]티아졸-6-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2,3-다이하이드로벤조푸란-3-일)메타논
44 ^e		(R 또는 S)-(5-(피리딘-2-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메타논
45 ^e		(S 또는 R)-(5-(피리딘-2-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메타논
46		3-하이드록시-1-(5-((4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2-페닐프로판-1-온
47		(5-((4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메타논
48		1-(5-(벤조[d]티아졸-6-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온
49		1-(5-(4-(다이플루오로메톡시)페닐설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온

[0224]

50		(2S)-3-하이드록시-2-페닐-1-[5-(피리딘-3-일포닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]프로판-1-온
51		(2S)-3-하이드록시-2-페닐-1-[5-(피리딘-2-일포닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]프로판-1-온
52		(2S)-3-하이드록시-2-페닐-1-(5-([6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]실포닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)프로판-1-온
53		3-메톡시-1-(5-((4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)실포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)프로판-1-온
54		1-(5-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)실포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시프로판-1-온
55		(5-(벤조푸란-5-일실포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄논
56		(5-(벤조[d]티아졸-6-일실포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(모르폴린-3-일)메탄논
57		1-(5-(2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다ioxazin-6-일)실포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-메톡시프로판-1-온
58		1-(5-(벤조푸란-5-일실포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-메톡시프로판-1-온

* 화합물 3과 화합물 4는 거울상 이성질체이지만, 절대 입체화학은 결정되어 있지 않으며 (*);^b 화합물 5와 화합물 6은 거울상 이성질체이지만, 절대 입체화학은 결정되어 있지 않으며 (*);^c 화합물 33과 및 화합물 34는 거울상 이성질체이지만, 절대 입체화학은 결정되어 있지 않으며 (*);^d 화합물 41과 화합물 42는 거울상 이성질체이지만, 절대 입체화학은 결정되어 있지 않으며 (*);^e 화합물 44와 화합물 45는 거울상 이성질체이지만, 절대 입체화학은 결정되어 있지 않다 (*).

[0225]

[0226]

화합물의 합성 방법

[0227]

본 발명의 화합물은 표준 화합물을 포함한 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 합성 경로가 하기에 주어진 반응도식에 나타나 있다.

[0228]

화학식 (I)의 화합물은 하기 합성 반응도식에 의해 부분적으로 기술되어 있는 바와 같은 유기 합성 기술 분야에 알려져 있는 방법에 의해 제조될 수 있다. 하기에 기재된 반응도식에서는, 일반적인 화학 원리에 따라 필요한 경우 민감성 또는 반응성 기를 위한 보호기가 사용되는 것이 잘 이해된다. 보호기는 표준 유기 합성 방법에 따라 조작된다 (문헌[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 사용하여 화합물 합성의 편리한 단계에서 제거된다. 선택 공정뿐만 아니라, 반응 조건 및 그들의 실행 순서는 화학식 (I)의 화합물의 제조와 일치할 것이다.

[0229]

단업자는 입체중심이 화학식 (I)의 화합물에 존재하는지를 인식할 것이다. 단일 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체로서 화합물이 요구되는 경우, 이것은 입체특이적 합성에 의해 또는 최종 생성물 또는 임의의 편리한 중간체의 분할에 의해 얻어질 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수한 키랄 빌딩 블록(building block)을 사용하여 제조될 수 있다. 대안적으로, 최종

화합물의 라세미 혼합물 또는 진행된 중간체의 라세미 혼합물은 원하는 거울상 이성질체적으로 순수한 중간체 또는 최종 화합물을 전달하기 위하여 본 명세서에서 하기에 기재된 바와 같이 키랄 정제를 거칠 수 있다. 진행된 중간체가 그의 개별 거울상 이성질체로 정제되는 경우에, 각각의 개별 거울상 이성질체는 개별적으로 계속 존재하여 최종의 거울상 이성질체적으로 순수한 화학식 (I)의 화합물을 전달할 수 있다. 최종 생성물, 중간체, 또는 출발 물질의 분할은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 문헌 ["Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)]을 참조한다. 키랄 분할 또는 키랄 정제에 의해 얻어지는 화합물의 절대 입체화학은 결정될 수 있거나 결정되지 않을 수 있다. 결정되지 않은 절대 입체화학을 갖는 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물은 임의대로 선택된 단일 거울상 이성질체로서 그려져 있으며, 본 명세서에서 키랄 탄소에 별표 (*)로 표시되어 있다.

[0230] 본 명세서에 기재된 화합물은 구매가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있거나, 공지된 유기, 무기, 및/또는 효소 공정을 사용하여 합성될 수 있다.

[0231] **화합물의 제조**

[0232] 본 발명의 화합물은 유기 합성 분야의 당업자에게 잘 알려진 다수의 방법으로 제조될 수 있다. 예로서, 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 분야에 공지된 합성 방법, 또는 당업자에 의해 이해되는 바와 같은 그의 변형과 함께, 하기에 기재된 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 합성예에 기재된 방법을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0233] 상기에 나타난 상세한 설명 및 화학식에서, 다양한 기 Y, R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, R^{11'} 및 다른 변수는, 달리 나타난 경우를 제외하고는, 상기에 정의된 바와 같다는 것이 이해되어야 한다.

[0234] **PKR 활성화 화합물을 확인 및 특성화하는 방법**

[0235] 소정 실시 형태에서, 특정 PKR 활성화 화합물 (화학식 (I)의 화합물뿐만 아니라 그러한 화합물의 추가의 예를 포함함)은 실시예 47에 기재된 발광 검정 프로토콜을 사용하여 확인될 수 있다. PKR 활성화 화합물은 발광 검정 프로토콜에 따라 화합물에 대한 용량-반응 곡선으로부터 데이터를 획득 및 분석함으로써 선택될 수 있다. 도 1은 본 명세서에 개시된 화합물에 대한 예시적인 용량-반응 곡선을 나타낸다. AC₅₀과 MAX%Fold의 값은 서로 독립적이다 (즉, 하나의 값이 다른 하나의 값에 영향을 미치지 않는다). 일부 실시 형태에서, PKR 활성화 화합물은 발광 검정 프로토콜에서 화합물의 주어진 농도 (예를 들어, 1.54 μM)에서의 % 배수 증가에 기초하여 선택될 수 있다. 주어진 농도에서의 % 배수 증가는 효력 (AC₅₀) 및 활성 (MAX%Fold) 둘 모두에 의해 영향을 받게 될 값이다.

[0236] 일부 실시 형태에서, PKR 활성화 화합물은 PKR 효소 (예를 들어, 야생형 PKR 효소, 또는 임상적으로 관련된 돌연변이 PKR, 예컨대 PKR G332S 또는 PKR R510Q)를 사용하는 검정 (예를 들어, 실시예 47의 발광 검정)에서 적어도 75% (예를 들어, 75% 내지 500%, 75% 내지 250%, 또는 250% 내지 500%)의 1.54 μM 화합물 농도에서의 % 배수 값 (%Fold@1.54 μM)을 갖는 화학식 (I)의 화합물로서 선택될 수 있다.

[0237] 일부 실시 형태에서, PKR 활성화 화합물은 실시예 47의 발광 검정 프로토콜을 사용하여 획득된 적어도 75% (예를 들어, 75% 내지 500% 또는 250% 내지 500%)의 %Fold@1.54 μM를 갖는다. PKR 활성화 화합물은 하기 단계들을 포함하는 방법에 의해 실시예 47에 따라 확인될 수 있다: (a) 포스포엔올피루브산 (PEP) 및 PKR 효소 (예를 들어, 야생형 PKR 또는 임상적으로 관련된 PKR 돌연변이 효소)의 혼합물을 1.54 μM 농도의 시험 화합물과 인큐베이션하는 단계; (b) PKR 활성화 화합물인 시험 화합물의 존재 하에서 발광을 유도하기에 효과적인 조건 하에서, 아데노신-5'-다이포스페이트 (ADP) 및 키나제 발광 리포터 조성물 (예를 들어, Kinase Glo Plus)을 단계 (a)의 혼합물에 첨가하는 단계; (c) 단계 (b)에서 얻어진 혼합물의 발광 값을 측정하는 단계; (d) 시험 화합물에 대한 %Fold@1.54 μM 값을 결정하는 단계; 및 (e) 시험 화합물이 적어도 75% (예를 들어, 75 내지 500%, 또는 250 내지 500%)의 %Fold@1.54 μM 값을 가질 때, 시험 화합물을 PKR 활성화 화합물로서 확인하는 단계.

[0238] **개시된 화합물의 사용 방법**

[0239] 다른 태양에서, 본 발명은 PKR을 활성화하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법에는 본 명세서에 개시된 PKR 활성화 화합물의 치료적 유효량을 투여함으로써 환자에서 질병 또는 장애를 치료하는 방법이 포함된다. 예를 들어, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는

단계를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 질병 또는 장애는 PKD, SCD (예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈), 및 지중해빈혈 (예를 들어, 베타-지중해빈혈)로 이루어진 군으로부터 선택된다. PKD, SCD, 및 지중해빈혈로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병으로 진단된 환자를 치료하는 방법은 화학식 (I)의 PKR 활성화 화합물의 치료적 유효량을 포함한, 본 명세서에 개시된 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. PKD의 치료 방법은 화학식 (I)의 PKR 활성화 화합물을 포함한, 본 명세서에 개시된 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. SCD의 치료 방법은 화학식 (I)의 PKR 활성화 화합물을 포함한, 본 명세서에 개시된 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 지중해빈혈의 치료 방법은 화학식 (I)의 PKR 활성화 화합물을 포함한, 본 명세서에 개시된 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0240] 다른 실시 형태에서, 상기 방법은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환으로 진단된 환자의 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다: 유전성 비구상적혈구성 용혈성 빈혈, 용혈성 빈혈 (예를 들어, 포스포글리세레이트 키나제 결핍증에 의해 야기된 만성 용혈성 빈혈), 유전성 구상적혈구증, 유전성 타원적혈구증, 무베타지단백혈증 (또는 바센-코르츠바이크(Bassen-Kornzweig) 증후군), 발작성 야간 헤모글로빈뇨, 획득된 용혈성 빈혈 (예를 들어, 선천성 빈혈 (예를 들어, 효소병증)), 또는 만성 질병의 빈혈. 일부 실시 형태에서, 질병 또는 장애는 유전성 비구상적혈구성 용혈성 빈혈이다. 일부 실시 형태에서, 질병 또는 장애는 SCD (예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈) 또는 지중해빈혈 (예를 들어, 베타-지중해빈혈)이다. 일부 실시 형태에서, 질병 또는 장애는 (예를 들어, PKD로 진단된 환자에서) 용혈성 빈혈이다. 일부 실시 형태에서, 질병 또는 장애는 베타-지중해빈혈이다. 일부 실시 형태에서, 질병 또는 장애는 SCD이다.

[0241] 본 발명의 다른 태양은 PKR 및/또는 PKM2의 조절과 관련된 질병 또는 장애를 치료하기 위한 PKR 활성화 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 질병 또는 질환의 치료에 사용되는 약제의 제조를 위한 PKR 및/또는 PKM2의 활성화제의 용도에 관한 것으로, 상기 용도에서 약제는 화학식 (I)의 화합물을 포함한다. 다른 실시 형태에서, 본 발명은 PKR 및/또는 PKM2에 의해 매개된 질병 또는 질환의 치료에 사용되는 약제의 제조를 위한 PKR 및/또는 PKM2의 활성화제의 용도에 관한 것으로, 상기 용도에서 약제는 화학식 (I)의 화합물을 포함한다. 본 방법은 화학식 (I)의 화합물 및/또는 조성물의 유효량을 PKR 및/또는 PKM2의 조절과 관련된 질병 또는 장애에 대한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본 방법은 PKR 및/또는 PKM2의 조절 (예를 들어, 활성화)과 관련된 질병 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 PKR 활성화 화합물 및/또는 화학식 (I)의 화합물의 사용을 포함할 수 있다.

[0242] 다른 태양에서, 본 발명은 PKR 및/또는 PKM2의 활성화와 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 PKR 활성화 화합물의 용도에 관한 것이다. 상기 용도는 화학식 (I)의 화합물 및/또는 조성물의 유효량을 PKR 및/또는 PKM2의 조절과 관련된 질병 또는 장애에 대한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 질병 또는 장애는 SCD, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해빈혈 (예를 들어, 베타-지중해빈혈), 유전성 비구상적혈구성 용혈성 빈혈, 용혈성 빈혈 (예를 들어, 포스포글리세레이트 키나제 결핍증에 의해 야기된 만성 용혈성 빈혈), 유전성 구상적혈구증, 유전성 타원적혈구증, 무베타지단백혈증 (또는 바센-코르츠바이크 증후군), 발작성 야간 헤모글로빈뇨, 획득된 용혈성 빈혈 (예를 들어, 선천성 빈혈 (예를 들어, 효소병증)), 또는 만성 질병의 빈혈로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0243] 다른 태양에서, 본 발명은 PKR 및/또는 PKM2를 활성화하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 PKR 및/또는 PKM2의 활성화를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 수반한다.

[0244] 다른 태양에서, 본 발명은 PKR 활성화 화합물, 예컨대 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 사용하여 환자 또는 생체의외(ex vivo)에서 적혈구의 수명을 증가시키는 방법, 또는 PKR 활성화 화합물, 예컨대 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 사용하여 환자 또는 생체의외에서 적혈구의 수명을 증가시키기 위한 약제 또는 조성물 (예를 들어, 시약)의 제조에 있어서의 PKR 활성화 화합물, 예컨대 화학식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0245] 다른 태양에서, 본 발명은 PKR 활성화 화합물, 예컨대 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 사용하여 환자 또는 생체의외에서 혈액 중의 2,3-다이포스포글리세레이트 수준을 조절하는 방법, 또는 환자 또는 생체의외에서 혈액 중의 2,3-다이포스포글리세레이트 수준을 조절하기 위한 약제 또는 조성물 (예를 들어, 시약)의 제조에 있어서의 PKR 활성화 화합물, 예컨대 화학식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0246] 다른 태양에서, 본 발명은 PKR 활성화 화합물, 예컨대 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 사용하여 환자 또는 생체의외에서 혈액 중의 ATP 수준을 조절하는 방법, 또는 환자 또는 생체의외에서 혈액 중의 ATP 수준을 조절하기 위한 약제 또는 조성물 (예를 들어, 시약)의 제조에 있어서의 PKR 활성화 화합물, 예컨대 화학식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

- [0247] 다른 태양에서, 본 발명은 PKR 및/또는 PKM2의 감소된 활성과 관련된 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 PKR 및/또는 PKM2의 감소된 활성과 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 PKR 및/또는 PKM2의 감소된 활성과 관련된 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 질병 또는 장애는 PKD, SCD, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해빈혈 (예를 들어, 베타-지중해빈혈), 유전성 비구상적혈구성 용혈성 빈혈, 용혈성 빈혈 (예를 들어, 포스포글리세레이트 키나제 결핍증에 의해 야기된 만성 용혈성 빈혈), 유전성 구상적혈구증, 유전성 타원적혈구증, 무베타지단백혈증 (또는 바센-코르츠바이크 증후군), 발작성 야간 헤모글로빈뇨, 획득된 용혈성 빈혈 (예를 들어, 선천성 빈혈 (예를 들어, 효소병증)), 또는 만성 질병의 빈혈로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0248] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 SCD, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해빈혈 (예를 들어, 베타-지중해빈혈), 유전성 비구상적혈구성 용혈성 빈혈, 용혈성 빈혈 (예를 들어, 포스포글리세레이트 키나제 결핍증에 의해 야기된 만성 용혈성 빈혈), 유전성 구상적혈구증, 유전성 타원적혈구증, 무베타지단백혈증 (또는 바센-코르츠바이크 증후군), 발작성 야간 헤모글로빈뇨, 획득된 용혈성 빈혈 (예를 들어, 선천성 빈혈 (예를 들어, 효소병증)), 또는 만성 질병의 빈혈의 치료에 사용되는 화학식 (I)의 화합물, 또는 본 발명의 화합물 및 억제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 억제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0249] 본 발명의 다른 태양은 화학식 (I)의 화합물 및 억제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 억제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0250] 다른 태양에서, 본 발명은 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 억제학적으로 허용되는 염의 유효량을 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0251] 다른 태양에서, 본 발명은 PKR 및/또는 PKM2에 의해 매개된 질병 또는 질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법에서 약제는 화학식 (I)의 화합물을 포함한다. 조성물은 통상적인 혼합, 파쇄 또는 코팅 방법 각각에 따라 제조될 수 있으며, 본 억제학적 조성물은 중량 또는 부피 기준으로 약 0.1% 내지 약 99%, 약 5% 내지 약 90%, 또는 약 1% 내지 약 20%의 개시된 화합물을 함유할 수 있다.
- [0252] 억제학적으로 허용되는 담체는 부형제, 희석제, 또는 계면활성제를 추가로 포함할 수 있다. 예시적인 억제학적 조성물은 본 발명의 화합물 및 하기와 같은 억제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 정제 및 젤라틴 캡슐이다: a) 희석제, 예를 들어 정제수, 트라이글리세라이드 오일, 예컨대 수소화 또는 부분 수소화 식물성 오일, 또는 이들의 혼합물, 옥수수유, 올리브유, 해바라기유, 홍화유, 어유, 예컨대 EPA 또는 DHA, 또는 이들의 에스테르 또는 트라이글리세라이드 또는 이들의 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, 이의 마그네슘 또는 칼슘 염, 소듐 올레이트, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 염화나트륨 및/또는 폴리에틸렌 글리콜; 정제의 경우에는 또한; c) 결합제, 예를 들어 규산알루미늄마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 탄산마그네슘, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 감, 예컨대 아카시아, 트래거캔스 또는 소듐 알기네이트, 왁스 및/또는 폴리비닐피롤리돈, 필요에 따라; d) 붕해제, 예를 들어 전분, 한천, 메틸 셀룰로스, 벤토나이트, 잔탄 검, 알긴산 또는 이의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제; f) 유화제 또는 분산제, 예컨대 Tween 80, Labrasol HPMC, DOSS, 카프로일 909, Labrafac, Labrafil, Peceol, Transcutol, Capmul MCM, Capmul PG-12, Captex 355, Gelucire, 비타민 E TGPS 또는 다른 허용되는 유화제; 및/또는 g) 화합물의 흡수를 향상시키는 작용제, 예컨대 사이클로덱스트린, 하이드록시프로필-사이클로덱스트린, PEG400, PEG200.
- [0253] 비경구 주사용 투여는 일반적으로 피하, 근육내 또는 정맥내 주사 및 주입에 사용된다. 주사제는 액체 용액 또는 현탁액으로서, 또는 주사 전에 액체 중에 용해시키기에 적합한 고체 형태로서 통상적인 형태로 제조될 수 있다. 액체, 특히 주사용, 조성물은, 예를 들어 용해, 분산 등에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 개시된 화합물은, 예를 들어 물, 염수, 텍스트로스 수용액, 글리세롤, 에탄올 등과 같은 억제학적으로 허용되는 용매 중에 용해되거나 그와 혼합되어 주사용 등장성 용액 또는 현탁액을 형성한다. 알부민, 킬로마이크론(chylomicron) 입자, 또는 혈청 단백질과 같은 단백질이 개시된 화합물을 가용화하는 데 사용될 수 있다. 개시된 화합물은 또한 작은 단층 소포(unilamellar vesicle), 큰 단층 소포 및 다층 소포(multilamellar vesicle)와 같은 리포솜 전달 시스템의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스포티딜콜린을 함유하는 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 지질 성분의 필름이 약물의 수용액으로 수화되어 약물을 캡슐화하는 지질 층을 형성하는데, 이는 미국 특허 제5,262,564호에 기재된 바와 같으며, 이 특허는 전

체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 개시된 화합물은 또한, 담체로서 프로필렌 글리콜과 같은 폴리알킬렌 글리콜을 사용하여, 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조될 수 있는 좌제로서 제형화될 수 있다.

[0254] 개시된 화합물은 또한 개시된 화합물이 커플링되는 개별 담체로서의 단일클론 항체의 사용에 의해 전달될 수 있다. 개시된 화합물은 또한 표적화가능한(targetable) 약물 담체로서의 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 그러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리하이드록시에틸아스파나미드페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드폴리라이신을 포함할 수 있다. 더욱이, 개시된 화합물은 약물의 제어 방출을 달성하는 데 유용한 생분해성 중합체의 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리다이하이드로피란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 하이드로겔의 가교결합된 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다. 일 실시 형태에서, 개시된 화합물은 중합체, 예를 들어 폴리카르복실산 중합체, 또는 폴리아크릴레이트에 공유 결합되지 않는다.

[0255] 개시된 화합물의 투여는 치료제를 위한 임의의 투여 방식을 통해 달성될 수 있다. 이들 방식은 경구, 비강내, 비경구, 경피, 피하, 질내, 구강내, 직장내 또는 국소 투여 방식과 같은 전신 또는 국부 투여를 포함한다.

[0256] 의도된 투여 방식에 따라, 개시된 조성물은, 예를 들어 주사제, 정제, 좌제, 알약, 시한-방출(time-release) 캡슐, 엘릭서(elixir), 팅크제(tincture), 에멀전, 시럽, 분말, 액체, 현탁액 등과 같은 고체, 반고체 또는 액체 투여 형태일 수 있으며, 이들 형태는 때때로 단위 투여량으로 존재하며 통상적인 제약 실무와 일치된다. 마찬가지로, 이들은 또한 정맥내 (볼루스 및 주입 둘 모두), 복막내, 피하 또는 근육내 형태로 투여될 수 있으며, 이들 모두는 제약 분야의 숙련자에게 잘 알려진 형태를 사용한다.

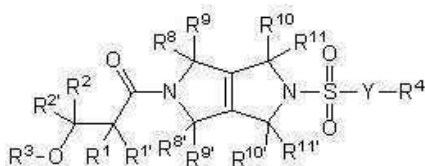
[0257] 본 발명의 화합물은 대상체에서 질병 또는 장애를 치료하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다. 개시된 화합물을 이용하는 투여 계획(dosage regimen)은 환자의 유형, 인종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 질환; 치료될 질환의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 또는 간 기능; 및 이용되는 특정 개시된 화합물을 포함한 다양한 인자에 따라 선택된다. 당업계에서 통상의 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 질환의 진행을 예방, 대항, 또는 정지하는 데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다.

[0258] 개시된 화합물의 유효 투여량은, 지시된 효과를 위해 사용될 때, 질환을 치료하는 데 필요로 하는 바에 따라 약 0.5 mg 내지 약 5000 mg의 개시된 화합물의 범위이다. 생체내(in vivo) 또는 시험관내(in vitro) 사용을 위한 조성물은 약 0.5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500, 또는 5000 mg의 개시된 화합물을 함유할 수 있거나, 또는 용량 목록 내의 하나의 양부터 다른 하나의 양까지의 범위로 함유할 수 있다. 일 실시 형태에서, 조성물은 스코어링될 수 있는 정제의 형태이다.

[0259] 하기의 번호가 매겨진 실시 형태는 비제한적이면서 본 발명의 소정의 태양을 예시한다:

[0260] 1. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[0261] [화학식 (I)]



[0262] (상기 식에서,

[0263] Y는 결합, $-(CR^{5,5'})_t-$, $-NR^5(CR^{5,5'})_t-$, 또는 $-O-$ 이고;

[0264] 각각의 R^1 , $R^{1'}$, R^2 , 및 $R^{2'}$ 은 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)R^5$, $-C(O)R^5$, 또는 $-C(O)OR^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^5$,

$-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0266] 또는 R^1 과 $\text{R}^{1'}$ 또는 R^2 와 $\text{R}^{2'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 사이클로알킬 고리, 헤테로 사이클, (C_5-C_8) 스피로사이클 또는 5원 내지 8원 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있거나;

[0267] 또는 R^1 과 R^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0268] R^3 은 독립적으로 $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 사이클로알킬, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5'}\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{5'}\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{5'}\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5'}\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{5'}\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^{5'}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^{5'}\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0269] 또는 R^2 와 R^3 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있거나;

[0270] 또는 R^1 과 R^3 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합된 5원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0271] R^4 는 $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 사이클로알킬, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로 사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{5'}\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5'}\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{5'}\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^{5'}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^{5'}\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{5'}\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5'}\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{5'}\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^{5'}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^{5'}\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0272] 각각의 R^5 및 $\text{R}^{5'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 사이클로알킬, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{6'}\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6'}\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{6'}\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^{6'}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^{6'}\text{S}(\text{O})\text{R}^{6'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{R}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{6'}\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6'}\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{6'}\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^{6'}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^{6'}\text{S}(\text{O})\text{R}^{6'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0273] 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 아릴 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이

클로알킬 고리를 형성하거나;

[0274] 또는 인접한 원자들 상의 2개의 $R^{5'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 아릴 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 $R^{5'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 $R^{5'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 $R^{5'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0275] 각각의 R^6 및 $R^{6'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, -CN, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^7$, $-NR^7S(O)R^7$, $-C(O)R^7$, 또는 $-C(O)OR^7$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, -CN, $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^7$, $-NR^7S(O)R^7$, $-C(O)R^7$, 및 $-C(O)OR^7$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

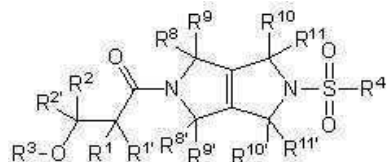
[0276] 각각의 R^7 및 $R^{7'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$, 또는 $-C(O)OH$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$, 및 $-C(O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0277] 각각의 R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , 및 $R^{11'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, 또는 $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^7$, $-NR^7S(O)R^7$, $-C(O)R^7$, 및 $-C(O)OR^7$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0278] t는 0, 1, 2, 또는 3임).

[0279] 2. 실시 형태 1에 있어서, 화학식 (Ia)를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

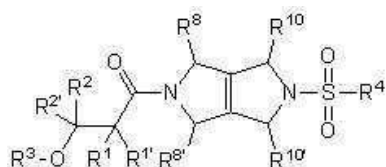
[0280] [화학식 (Ia)]



[0281]

[0282] 3. 실시 형태 1 또는 실시 형태 2에 있어서, 화학식 (Ib)를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[0283] [화학식 (Ib)]



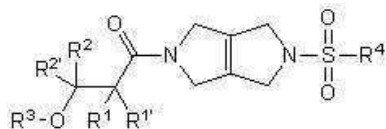
[0284]

[0285]

4. 실시 형태 1 내지 실시 형태 3 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (Ic)를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[0286]

[화학식 (Ic)]



[0287]

[0288]

5. 실시 형태 1 내지 실시 형태 4 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 $R^{1'}$ 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 R^1 과 $R^{1'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합되어, 선택적으로 치환된 $-(C_3-C_4)$ 사이클로알킬을 형성하는, 화합물.

[0289]

6. 실시 형태 1 내지 실시 형태 5 중 어느 하나에 있어서, R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬인, 화합물.

[0290]

7. 실시 형태 1 내지 실시 형태 6 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬인, 화합물.

[0291]

8. 실시 형태 1 내지 실시 형태 7 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 수소인, 화합물.

[0292]

9. 실시 형태 1 내지 실시 형태 4 중 어느 하나에 있어서, R^3 과 R^1 또는 $R^{1'}$ 중 하나는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합되어, 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는, 화합물.

[0293]

10. 실시 형태 1 내지 실시 형태 4 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 $R^{1'}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소이고; R^3 은 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬인, 화합물.

[0294]

11. 실시 형태 1 내지 실시 형태 4 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 $R^{1'}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소이고; R^3 은 수소인, 화합물.

[0295]

12. 실시 형태 1 내지 실시 형태 4 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴인, 화합물.

[0296]

13. 실시 형태 12에 있어서, 아릴 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-S(O)_2NR^{5'}$, $-S(O)NR^{5'}$, 및 $-C(O)R^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되는, 화합물.

[0297]

14. 실시 형태 12에 있어서, 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 아릴 고리를 형성하는, 화합물.

[0298]

15. 실시 형태 12에 있어서, 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는, 화합물.

[0299]

16. 실시 형태 12에 있어서, 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상

의 R^6 으로 선택적으로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬 고리를 형성하는, 화합물.

[0300] 17. 실시 형태 12에 있어서, 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는, 화합물.

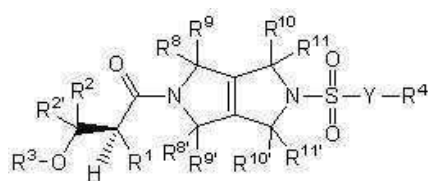
[0301] 18. 실시 형태 1에 있어서, Y는 $-CR^5R^{5'}$ -인, 화합물.

[0302] 19. 실시 형태 1에 있어서, Y는 $-NR^5(CR^5R^{5'})_t$ -인, 화합물.

[0303] 20. 실시 형태 1에 있어서, Y는 -O-인, 화합물.

[0304] 21. 화학식 (Id-1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[0305] [화학식 (Id-1)]



[0306] (상기 식에서,
[0307]

[0308] Y는 결합, $-(CR^5R^{5'})_t$ -, $-NR^5(CR^5R^{5'})_t$ -, 또는 -O-이고;

[0309] R^1 은 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, -CN, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^5$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 또는 $-C(O)OR^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^5$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 및 $-C(O)OR^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0310] 각각의 R^2 및 $R^{2'}$ 은 독립적으로 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, -CN, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^5$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 또는 $-C(O)OR^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^5$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 및 $-C(O)OR^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^2 와 $R^{2'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬 고리, 헤테로사이클, (C_5-C_8) 스피로사이클 또는 5원 내지 8원 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있거나;

[0311] 또는 R^1 과 R^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0312] R^3 은 독립적으로 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 또는

$-C(O)OR^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 및 $-C(O)OR^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0313] 또는 R^2 와 R^3 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있거나;

[0314] 또는 R^1 과 R^3 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합된 5원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0315] R^4 는 $-H$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 또는 $-C(O)OR^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^5R^{5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^5R^{5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^5R^{5'}$, $-NR^5S(O)_2R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 및 $-C(O)OR^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0316] 각각의 R^5 및 $R^{5'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, $-CN$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NR^6R^{6'}$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^{6'}$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^{6'}$, $-NR^6S(O)_2R^{6'}$, $-NR^6S(O)R^{6'}$, $-C(O)R^6$, 또는 $-C(O)OR^6$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-NR^6R^{6'}$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NR^6R^{6'}$, $-S(O)R^6$, $-S(O)NR^6R^{6'}$, $-NR^6S(O)_2R^{6'}$, $-NR^6S(O)R^{6'}$, $-C(O)R^6$, 및 $-C(O)OR^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0317] 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 아릴 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하거나;

[0318] 또는 인접한 원자들 상의 2개의 $R^{5'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 아릴 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 $R^{5'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 $R^{5'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 $R^{5'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0319] 각각의 R^6 및 $R^{6'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이

클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, $-CN$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$, 또는 $-C(O)OR^7$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$, 및 $-C(O)OR^7$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

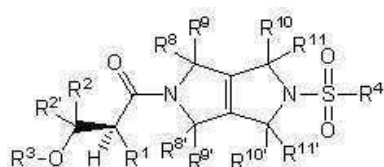
[0320] 각각의 R^7 및 $R^{7'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$, 또는 $-C(O)OH$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-S(O)_2H$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)H$, $-S(O)NH_2$, $-NHS(O)_2H$, $-NHS(O)H$, $-C(O)H$, 및 $-C(O)OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0321] 각각의 R^8 , $R^{8'}$, R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , 및 $R^{11'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, 또는 $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^{7'}$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2NR^7R^{7'}$, $-S(O)R^7$, $-S(O)NR^7R^{7'}$, $-NR^7S(O)_2R^{7'}$, $-NR^7S(O)R^{7'}$, $-C(O)R^7$, 및 $-C(O)OR^7$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0322] t 는 0, 1, 2, 또는 3임).

[0323] 22. 실시 형태 21에 있어서, 화학식 (Ia-1)을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

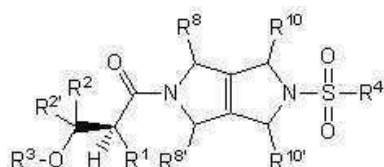
[0324] [화학식 (Ia-1)]



[0325]

[0326] 23. 실시 형태 21 또는 실시 형태 22에 있어서, 화학식 (Ib-1)을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

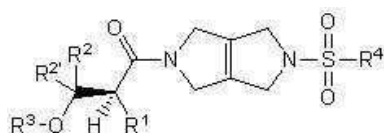
[0327] [화학식 (Ib-1)]



[0328]

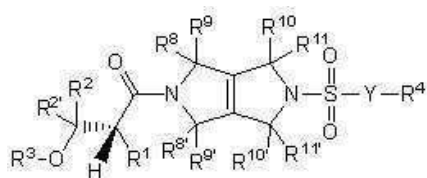
[0329] 24. 실시 형태 21 내지 실시 형태 23 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (Ic-1)을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[0330] [화학식 (Ic-1)]



[0331]

- [0332] 25. 실시 형태 21 내지 실시 형태 24 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 화합물.
- [0333] 26. 실시 형태 21 내지 실시 형태 25 중 어느 하나에 있어서, R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬인, 화합물.
- [0334] 27. 실시 형태 21 내지 실시 형태 26 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬인, 화합물.
- [0335] 28. 실시 형태 21 내지 실시 형태 27 중 어느 하나에 있어서, R^3 은 수소인, 화합물.
- [0336] 29. 실시 형태 21 내지 실시 형태 24 중 어느 하나에 있어서, R^3 과 R^1 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합되어, 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는, 화합물.
- [0337] 30. 실시 형태 21 내지 실시 형태 24 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소이고; R^3 은 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬인, 화합물.
- [0338] 31. 실시 형태 21 내지 실시 형태 24 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소이고; R^3 은 수소인, 화합물.
- [0339] 32. 실시 형태 21 내지 실시 형태 31 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴인, 화합물.
- [0340] 33. 실시 형태 32에 있어서, 아릴 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-S(O)_2NR^{5'}$, $-S(O)NR^{5'}R^{5'}$, 및 $-C(O)R^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되는, 화합물.
- [0341] 34. 실시 형태 32에 있어서, 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 아릴 고리를 형성하는, 화합물.
- [0342] 35. 실시 형태 32에 있어서, 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는, 화합물.
- [0343] 36. 실시 형태 32에 있어서, 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬 고리를 형성하는, 화합물.
- [0344] 37. 실시 형태 32에 있어서, 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는, 화합물.
- [0345] 38. 실시 형태 21에 있어서, Y는 $-CR^{5'}R^{5''}$ 인, 화합물.
- [0346] 39. 실시 형태 21에 있어서, Y는 $-NR^5(CR^{5'}R^{5''})_t$ -인, 화합물.
- [0347] 40. 실시 형태 21에 있어서, Y는 $-O$ -인, 화합물.
- [0348] 41. 화학식 (Id-2)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:
- [0349] [화학식 (Id-2)]



[0350]

[0351]

[0352]

[0353]

(상기 식에서,

Y는 결합, $-(CR^{5,5'})_{t-}$, $-NR^5(CR^{5,5'})_{t-}$, 또는 $-O-$ 이고;

R^1 은 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^{5,5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^{5,5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^{5,5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 또는 $-C(O)OR^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^{5,5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^{5,5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^{5,5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 및 $-C(O)OR^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0354]

각각의 R^2 및 $R^{2'}$ 은 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^{5,5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^{5,5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^{5,5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 또는 $-C(O)OR^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^{5,5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^{5,5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^{5,5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 및 $-C(O)OR^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^2 와 $R^{2'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬 고리, 헤테로사이클, (C_5-C_8) 스피로사이클 또는 5원 내지 8원 스피로헤테로사이클을 형성할 수 있거나;

[0355]

또는 R^1 과 R^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬 또는 3원 내지 8원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0356]

R^3 은 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^{5,5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^{5,5'}$, $-C(O)R^5$, 또는 $-C(O)OR^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NO_2$, $-NR^{5,5'}$, $-S(O)_2R^5$, $-S(O)_2NR^{5,5'}$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^{5,5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-NR^5S(O)R^{5'}$, $-C(O)R^5$, 및 $-C(O)OR^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0357]

또는 R^2 와 R^3 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 5원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있거나;

[0358]

또는 R^1 과 R^3 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합하여, 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 선택적으로 융합된 5원 내지 8원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0359]

R^4 는 $-H$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_6)$ 알케닐, $-(C_2-C_6)$ 알키닐, $-(C_3-C_8)$ 사이클로알킬, $-(C_4-C_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로

사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5'}$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^{5'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0360] 각각의 R^5 및 $\text{R}^{5'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 사이클로알킬, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{6'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{R}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6'}$, $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^{6'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0361] 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 아릴 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하거나;

[0362] 또는 인접한 원자들 상의 2개의 $\text{R}^{5'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 아릴 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 $\text{R}^{5'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 $\text{R}^{5'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬 고리를 형성하거나; 또는 인접한 원자들 상의 2개의 $\text{R}^{5'}$ 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0363] 각각의 R^6 및 $\text{R}^{6'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 사이클로알킬, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7'}$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})\text{R}^{7'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7'}$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7'}$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})\text{R}^{7'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0364] 각각의 R^7 및 $\text{R}^{7'}$ 은 각각의 경우에 독립적으로 $-\text{H}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 알킬, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알키닐, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 사이클로알킬, $-(\text{C}_4-\text{C}_8)$ 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{H}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{H}$, $-\text{NHS}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-\text{CN}$,

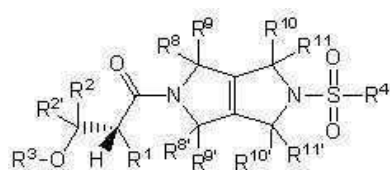
-OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -S(O)₂H, -S(O)₂NH₂, -S(O)H, -S(O)NH₂, -NHS(O)₂H, -NHS(O)H, -C(O)H, 및 -C(O)OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0365] 각각의 R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, 및 R^{11'}은 각각의 경우에 독립적으로 -H, -(C₁-C₆)알킬, -(C₂-C₆)알케닐, -(C₂-C₆)알키닐, -(C₃-C₈)사이클로알킬, 또는 -(C₄-C₈)사이클로알케닐이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, -R⁷, -OR⁷, -SR⁷, -NO₂, -NR⁷R^{7'}, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R^{7'}, -S(O)R⁷, -S(O)NR⁷R^{7'}, -NR⁷S(O)₂R^{7'}, -NR⁷S(O)R^{7'}, -C(O)R⁷, 및 -C(O)OR⁷로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0366] t는 0, 1, 2, 또는 3임).

[0367] 42. 실시 형태 41에 있어서, 화학식 (Ia-2)를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

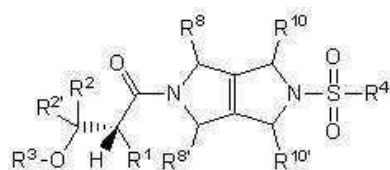
[0368] [화학식 (Ia-2)]



[0369]

[0370] 43. 실시 형태 41 또는 실시 형태 42에 있어서, 화학식 (Ib-2)를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

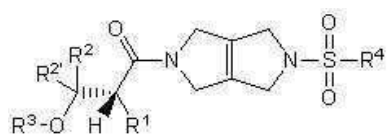
[0371] [화학식 (Ib-2)]



[0372]

[0373] 44. 실시 형태 41 내지 실시 형태 43 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (Ic-2)를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[0374] [화학식 (Ic-2)]



[0375]

[0376] 45. 실시 형태 41 내지 실시 형태 44 중 어느 하나에 있어서, R¹은 선택적으로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 화합물.

[0377] 46. 실시 형태 41 내지 실시 형태 45 중 어느 하나에 있어서, R² 및 R^{2'}은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 -(C₁-C₆)알킬인, 화합물.

[0378] 47. 실시 형태 41 내지 실시 형태 46 중 어느 하나에 있어서, R³은 수소 또는 선택적으로 치환된 -(C₁-C₆)알킬인, 화합물.

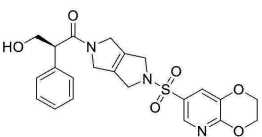
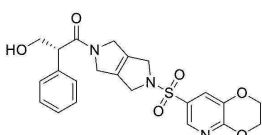
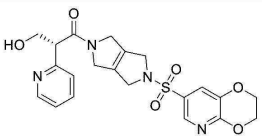
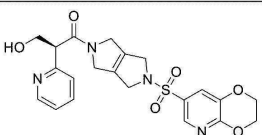
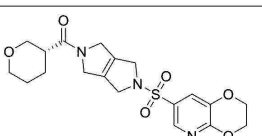
[0379] 48. 실시 형태 41 내지 실시 형태 47 중 어느 하나에 있어서, R³은 수소인, 화합물.

[0380] 49. 실시 형태 41 내지 실시 형태 44 중 어느 하나에 있어서, R³과 R¹은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 결합되어, 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는, 화합물.

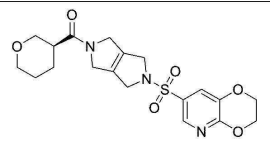
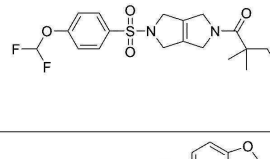
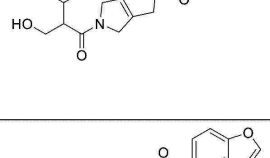
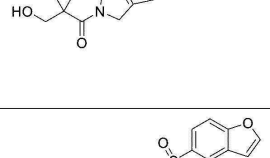
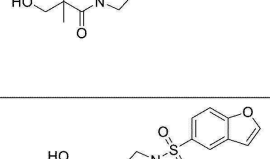
- [0381] 50. 실시 형태 41 내지 실시 형태 44 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소이고; R^3 은 수소 또는 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬인, 화합물.
- [0382] 51. 실시 형태 41 내지 실시 형태 44 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딜이고; R^2 및 $R^{2'}$ 은 각각 독립적으로 수소이고; R^3 은 수소인, 화합물.
- [0383] 52. 실시 형태 41 내지 실시 형태 51 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴인, 화합물.
- [0384] 53. 실시 형태 52에 있어서, 아릴 또는 헤테로아릴은 옥소, 할로젠, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-S(O)_2NR^{5'}R^{5'}$, $-S(O)NR^{5'}R^{5'}$, 및 $-C(O)R^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되는, 화합물.
- [0385] 54. 실시 형태 52에 있어서, 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 아릴 고리를 형성하는, 화합물.
- [0386] 55. 실시 형태 52에 있어서, 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는, 화합물.
- [0387] 56. 실시 형태 52에 있어서, 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬 고리를 형성하는, 화합물.
- [0388] 57. 실시 형태 52에 있어서, 인접한 원자들 상의 2개의 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^6 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는, 화합물.
- [0389] 58. 실시 형태 41에 있어서, Y는 $-CR^{5'}R^{5'}$ 인, 화합물.
- [0390] 59. 실시 형태 41에 있어서, Y는 $-NR^5(CR^{5'}R^{5'})_t$ 인, 화합물.
- [0391] 60. 실시 형태 41에 있어서, Y는 $-O-$ 인, 화합물.

[0392]

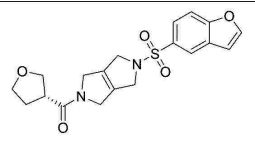
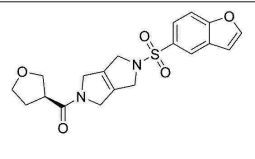
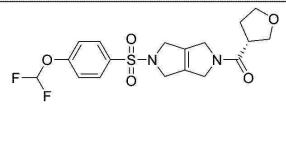
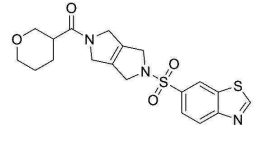
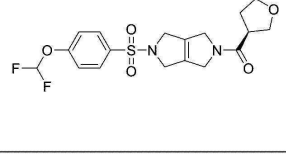
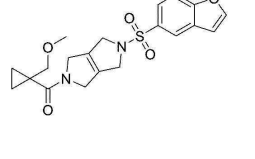
61. 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

실시예	구조	명칭
1		(S)-1-(5-((2,3-다이하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온
2		(R)-1-(5-((2,3-다이하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온
3		(R)-1-(5-((2,3-다이하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판-1-온
4		(S)-1-(5-((2,3-다이하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판-1-온
5		(R)-5-((2,3-다이하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판-1-온

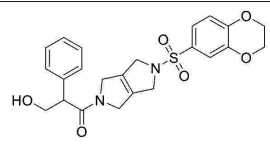
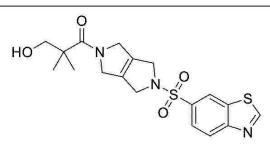
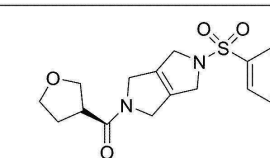
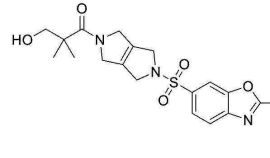
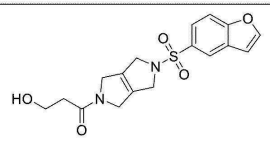
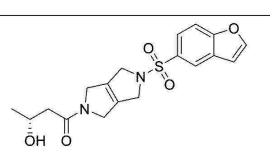
[0393]

6		(S)-5-((2,3-다이하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄논
7		1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판-1-온
8		1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온
9		1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판-1-온
10		1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로판-1-온
11		1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2,2-비스(하이드록시메틸)부탄-1-온

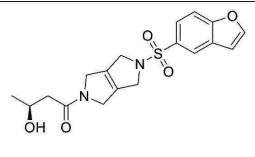
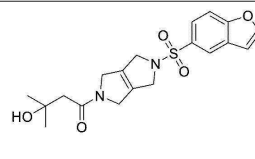
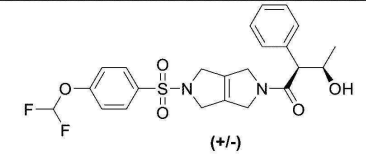
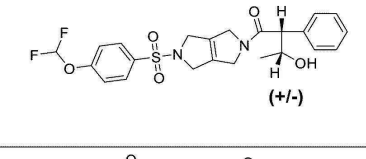
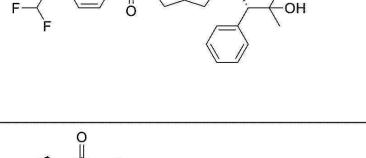
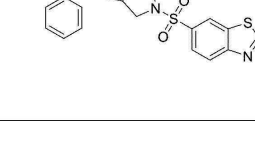
[0394]

12		(R)-5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄논
13		(S)-5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄논
14		(R)-5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄논
15		(5-(벤조[d]티아졸-6-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄논
16		(S)-5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄논
17		(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(1-(메톡시메틸)사이클로프로필)메탄논

[0395]

18		1-(5-((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온
19		1-(5-(벤조[d]티아졸-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판-1-온
20		(R)-1-(5-(벤조[d]티아졸-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판-1-온
21		3-하이드록시-2,2-다이메틸-1-(5-((2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)프로판-1-온
22		1-(5-(벤조푸란-5-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시프로판-1-온
23		(R)-1-(5-(벤조푸란-5-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시부탄-1-온

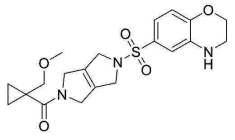
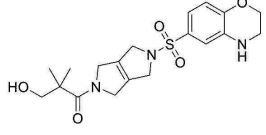
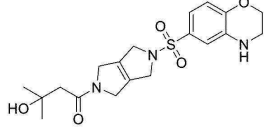
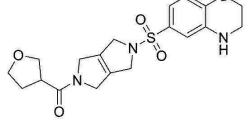
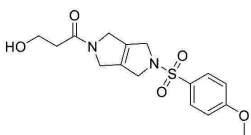
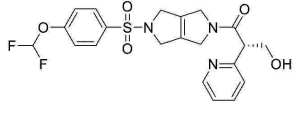
[0396]

24		(S)-1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시부탄-1-온
25		1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-3-메틸부탄-1-온
26		(2S,3R 및 2R,3S)-1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐부탄-1-온
27		(2R,3R 및 2S,3S)-1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐부탄-1-온
28		(S)-1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-3-메틸-2-페닐부탄-1-온
29		(S)-1-(5-(벤조[d]티아졸-6-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온

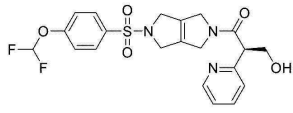
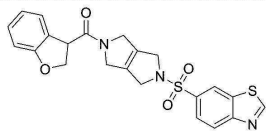
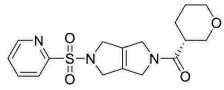
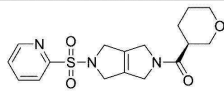
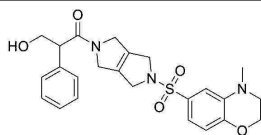
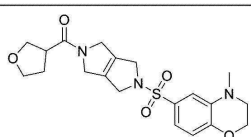
[0397]

30		(R)-1-(5-(벤조[d]티아졸-6-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피콜-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온
31		(S)-1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피콜-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온
32		(S)-1-(5-((2,2-다이메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피콜-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온
33		(S)-5-((3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피콜-2(1H)-일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄론
34		(R)-5-((3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피콜-2(1H)-일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄론
35		(S)-1-(5-((3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피콜-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온

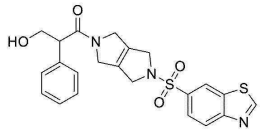
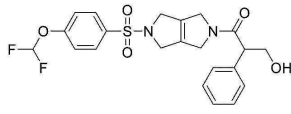
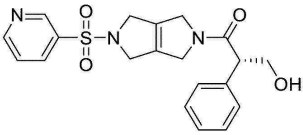
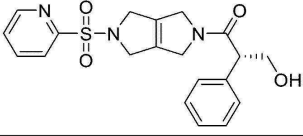
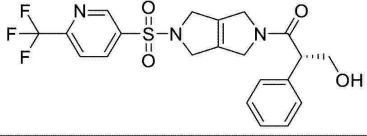
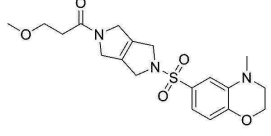
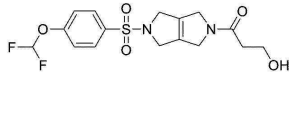
[0398]

36		(5-((3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(1-(메톡시메틸)사이클로프로필)메탄올
37		1-(5-((3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판-1-올
38		1-(5-((3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-3-메틸부탄-1-올
39		(5-((3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄올
40		3-하이드록시-1-(5-((4-메톡시페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)프로판-1-올
41		(S)-1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판-1-올

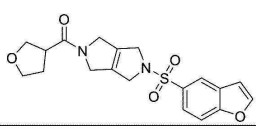
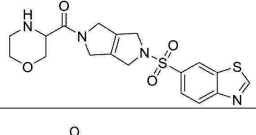
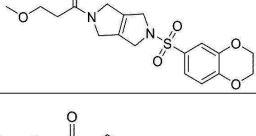
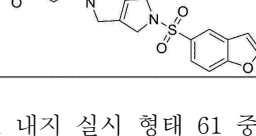
[0399]

42		(R)-1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판-1-온
43		(5-(벤조[d]티아졸-6-일설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(2,3-다이하이드로벤조푸란-3-일)메타논
44		(R)-1-(5-(피리딘-2-일설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메타논
45		(S)-1-(5-(피리딘-2-일설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메타논
46		3-하이드록시-1-(5-((4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2-페닐프로판-1-온
47		(5-((4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메타논

[0400]

48		1-(5-(벤조[d]티아졸-6-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온
49		1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온
50		(2S)-3-하이드록시-2-페닐-1-[5-(피리딘-3-설포닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]프로판-1-온
51		(2S)-3-하이드록시-2-페닐-1-[5-(피리딘-2-설포닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]프로판-1-온
52		(2S)-3-하이드록시-2-페닐-1-[5-({6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일}설포닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]프로판-1-온
53		3-메톡시-1-(5-((4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)프로판-1-온; 및
54		1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시프로판-1-온.

[0401]

55		(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄
56		(5-(벤조[d]티아졸-6-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(모르폴린-3-일)메탄
57		1-(5-((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-메톡시프로판-1-온
58		1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-메톡시프로판-1-온

[0402]

[0403]

62. 실시 형태 1 내지 실시 형태 61 중 어느 하나의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

[0404]

63. 피루베이트 키나제 (PKR)의 조절과 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 실시 형태 1 내지 실시 형태 61 중 어느 하나의 화합물 또는 실시 형태 62의 조성물의 유효량을 피루베이트 키나제 (PKR)의 조절

과 관련된 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

- [0405] 64. PKR의 감소된 활성과 관련된 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 PKR의 감소된 활성과 관련된 질병을 치료하는 방법으로서, 실시 형태 1 내지 실시 형태 61 중 어느 하나의 화합물 또는 실시 형태 62의 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0406] 65. PKR을 활성화하는 방법으로서, 실시 형태 1 내지 실시 형태 61 중 어느 하나의 화합물 또는 실시 형태 62의 조성물의 유효량을 PKR의 활성화를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0407] 66. 적혈구의 수명을 증가시키는 방법으로서, 실시 형태 1 내지 실시 형태 61 중 어느 하나의 화합물 또는 실시 형태 62의 조성물의 유효량을 적혈구의 수명의 증가를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0408] 67. 혈액 중의 2,3-다이포스포글리세레이트 수준을 조절하는 방법으로서, 실시 형태 1 내지 실시 형태 61 중 어느 하나의 화합물 또는 실시 형태 62의 조성물의 유효량을 혈액 중의 2,3-다이포스포글리세레이트 수준의 조절을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0409] 68. 혈액 중의 ATP 수준을 조절하는 방법으로서, 실시 형태 1 내지 실시 형태 61 중 어느 하나의 화합물 또는 실시 형태 62의 조성물의 유효량을 혈액 중의 ATP 수준의 조절을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0410] 69. 유전성 비구상적혈구성 용혈성 빈혈을 치료하는 방법으로서, 실시 형태 1 내지 실시 형태 61 중 어느 하나의 화합물 또는 실시 형태 62의 조성물의 유효량을 유전성 비구상적혈구성 용혈성 빈혈의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0411] 70. 증가된 2,3-다이포스포글리세레이트 수준과 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 실시 형태 1 내지 실시 형태 61 중 어느 하나의 화합물 또는 실시 형태 62의 조성물의 유효량을 증가된 2,3-다이포스포글리세레이트 수준과 관련된 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0412] 71. 감소된 ATP 수준과 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 실시 형태 1 내지 실시 형태 61 중 어느 하나의 화합물 또는 실시 형태 62의 조성물의 유효량을 감소된 ATP 수준과 관련된 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0413] 72. 실시 형태 63 또는 실시 형태 64 또는 실시 형태 70 또는 실시 형태 71 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 장애는 겸상 적혈구 질병, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해빈혈 (예를 들어, 베타-지중해빈혈), 유전성 비구상적혈구성 용혈성 빈혈, 용혈성 빈혈 (예를 들어, 포스포글리세레이트 키나제 결핍증에 의해 야기된 만성 용혈성 빈혈), 유전성 구상적혈구증, 유전성 타원적혈구증, 무베타지단백혈증 (또는 바센-코르츠바이크 증후군), 발작성 야간 헤모글로빈뇨, 획득된 용혈성 빈혈 (예를 들어, 선천성 빈혈 (예를 들어, 효소병증)), 및 만성 질병의 빈혈로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0414] 73. 질병 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 실시 형태 1 내지 실시 형태 61 중 어느 하나의 화합물 또는 실시 형태 62의 조성물의 유효량을 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0415] 74. 실시 형태 73에 있어서, 질병 또는 장애는 겸상 적혈구 질병, 겸상 적혈구 빈혈, 지중해빈혈 (예를 들어, 베타-지중해빈혈), 유전성 비구상적혈구성 용혈성 빈혈, 용혈성 빈혈 (예를 들어, 포스포글리세레이트 키나제 결핍증에 의해 야기된 만성 용혈성 빈혈), 유전성 구상적혈구증, 유전성 타원적혈구증, 무베타지단백혈증 (또는 바센-코르츠바이크 증후군), 발작성 야간 헤모글로빈뇨, 획득된 용혈성 빈혈 (예를 들어, 선천성 빈혈 (예를 들어, 효소병증)), 및 만성 질병의 빈혈로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0416] 75. 실시 형태 74에 있어서, 질병 또는 장애는 겸상 적혈구 빈혈인, 방법.
- [0417] 76. 실시 형태 74에 있어서, 질병 또는 장애는 용혈성 빈혈인, 방법.
- [0418] 77. 실시 형태 74에 있어서, 질병 또는 장애는 베타-지중해빈혈인, 방법.
- [0419] 78. 실시예 47의 발광 검정 프로토콜에 따라 적어도 75%의 %Fold@1.54 μ M을 갖는 PKR 활성화 화합물.
- [0420] 79. 실시 형태 78에 있어서, 75 내지 500%의 %Fold@1.54 μ M을 갖는, PKR 활성화 화합물.

- [0421] 80. 실시 형태 79에 있어서, 250 내지 500%의 %Fold@1.54 μ M을 갖는, PKR 활성화 화합물.
- [0422] **실시예**
- [0423] 본 발명은 하기 실시예 및 합성 계획에 의해 추가로 예시되며, 이들은 본 발명을 범주 또는 사상에 있어서 본 명세서에 기재된 구체적인 절차로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 실시예는 소정 실시 형태를 예시하기 위해 제공되며, 이로써 본 발명의 범주에 대한 제한이 의도되지 않음이 이해되어야 한다. 본 발명의 사상 및/또는 첨부된 청구범위의 범주로부터 벗어남이 없이 당업자에게 그 자체가 시사될 수 있는 다양한 다른 실시 형태, 변형, 및 이들의 등가물이 이용될 수 있음이 추가로 이해되어야 한다.
- [0424] 하기는 본 발명의 소정 실시 형태의 예시적이지만 비제한적인 예이다. 합성 반응도식이 본 명세서에 개시된 소정 화합물의 합성을 위해 제시되어 있다.
- [0425] 하기 반응도식에서 그리고 본 명세서의 어딘가 다른 곳에서 사용되는 정의는 다음과 같다:
- [0426] ACN 아세토니트릴
- [0427] AcOH 아세트산
- [0428] AIBN 아조비스아이소부티로니트릴
- [0429] $AlCl_3$ 트리클로로알루미늄
- [0430] Boc_2O 다이-*tert*-부틸 디카르보네이트
- [0431] $NaBH_4$ 붕수소화나트륨
- [0432] BOP 암모늄 4-(3-(피리딘-3-일메틸)우레이도)벤젠설폰네이트
- [0433] 염수 포화 염화나트륨 수용액
- [0434] $CDCl_3$ 중수소화 클로로포름
- [0435] δ 화학적 이동
- [0436] DCM 다이클로로메탄 또는 염화메틸렌
- [0437] DCE 다이클로로에탄
- [0438] DIEA *N,N*-다이아이소프로필에틸아민
- [0439] DMA *N,N*-다이메틸아세트아미드
- [0440] DMF *N,N*-다이메틸포름아미드
- [0441] DMSO 다이메틸설폭사이드
- [0442] DMT 다이메르캅토타리아진
- [0443] EDCI *N*-(3-(에틸이미노)메틸렌)-*N,N*-다이메틸프로판-1,3-다이아민 하이드로클로라이드
- [0444] eq 당량
- [0445] EtOAc, EA 에틸 아세테이트
- [0446] EtOH 에탄올
- [0447] h 시간
- [0448] HCl 염산
- [0449] 1H NMR 양성자 핵자기 공명
- [0450] HOAc 아세트산
- [0451] HATU 2-(3-*H*-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이

트

[0452]	HBTU	O-(벤조트리아아졸-일) <i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0453]	HOBT	1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>][1,2,3]트리아아졸-1-올 수화물
[0454]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0455]	Hz	헤르츠
[0456]	KOAc	포타슘 아세테이트
[0457]	LCMS	액체 크로마토그래피/질량 분석
[0458]	LDA	리튬 다이아이소프로필아미드
[0459]	(M+1)	질량 + 1
[0460]	<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -클로로퍼벤조산
[0461]	MeOH	메탄올
[0462]	min	분
[0463]	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -부틸 리튬
[0464]	NCS	<i>N</i> -클로로석신이미드
[0465]	NaH	수소화나트륨
[0466]	NaHCO ₃	중탄산나트륨
[0467]	NaOH	수산화나트륨
[0468]	Na ₂ SO ₄	황산나트륨
[0469]	Pd ₂ (dba) ₃	트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)
[0470]	PFA	파라포름알데하이드
[0471]	PTLC	분취용 박층 크로마토그래피
[0472]	RT	실온
[0473]	Rt	체류 시간
[0474]	SFC	초임계 유체 크로마토그래피
[0475]	SPE	고체상 추출
[0476]	TEA	트라이에틸아민
[0477]	TFAA	트라이플루오로아세트산 무수물
[0478]	TMSCN	트라이메틸실릴 시아나이드
[0479]	THF	테트라하이드로푸란
[0480]	TLC	박층 크로마토그래피
[0481]	Xantphos	4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐
[0482]	ZnI ₂	요오드화아연

[0483] **재료**

[0484] 달리 언급되지 않는 한, 모든 재료는 상업적 공급처로부터 입수하였으며 추가의 정제 없이 사용하였다. 무수 용매는 Sigma-Aldrich (미국 위스콘신주 밀워키 소재)로부터 입수하였으며 직접 사용하였다. 공기- 또는 수분-

민감성 시약을 수반하는 모든 반응은 질소 분위기 하에서 수행하였다.

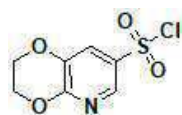
[0485] **중간체 1: 2-[2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-설포닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤**

[0486]

[0487] **단계 1. 2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-설포닐 클로라이드**

[0488]

[0489]



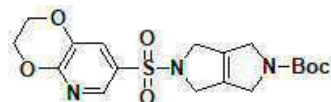
질소의 불활성 분위기로 퍼지 및 유지된 100 mL 둥근바닥 플라스크 내로 헥산 중 *n*-BuLi의 용액 (2.5 M, 2 mL, 5.0 mmol, 0.54 eq) 및 헵탄 중 *n*-Bu₂Mg의 용액 (1.0 M, 4.8 mL, 4.8 mmol, 0.53 eq)을 넣었다. 생성된 용액을 RT (20℃)에서 10분 동안 교반하였다. 이후에, -10℃에서 교반하면서 10분만에 테트라하이드로푸란 (16 mL) 중 7-브로모-2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘 (2 g, 9.26 mmol, 1.00 eq)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 -10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -10℃에서 염화티오닐 (16 mL)의 용액에 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -10℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 0℃에서 30 mL의 포화 염화암모늄 용액을 조심스럽게 첨가하여 반응을 퀸칭(quenching)하였다. 생성된 혼합물을 3 × 50 mL의 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:3)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써, 백색 고체로서 1.3 g (60%)의 2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-설포닐 클로라이드를 수득하였다. LCMS *m/z*: C₇H₆ClNO₄S에 대한 계산치: 235.64; 실측치: 236 [M+H]⁺.

[0490]

단계 2. tert-부틸 5-[2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-설포닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-카르복실레이트

[0491]

[0492]



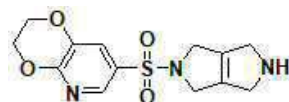
100 mL 둥근바닥 플라스크 내로 2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-설포닐 클로라이드 (1.3 g, 5.52 mmol, 1.00 eq), *tert*-부틸 1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-카르복실레이트 (1.16 g, 5.52 mmol), 다이클로로메탄 (40 mL), 및 트라이에틸아민 (1.39 g, 13.74 mmol, 2.49 eq)을 넣었다. 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 40 mL의 물로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 3 × 30 mL의 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (10:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써, 황색 고체로서 1.2 g (53%)의 *tert*-부틸 5-[2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-설포닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-카르복실레이트를 수득하였다. LCMS *m/z*: C₁₈H₂₃N₃O₆S에 대한 계산치: 409.46; 실측치: 410 [M+H]⁺.

[0493]

단계 3. 2-[2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-설포닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤

[0494]

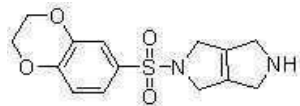
[0495]



100 mL 둥근바닥 플라스크 내로 *tert*-부틸 5-[2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-설포닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-카르복실레이트 (1.2 g, 2.93 mmol, 1.00 eq), 다이클로로메탄 (30 mL), 및 트라이플루오로아세트산 (6 mL)을 넣었다. 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 10 mL의 메탄올 중에 용해시키고, 중탄산나트륨 (2 mol/L)을 사용하여 pH를 8로 조정하였다. 생성된 용액을 3 × 10 mL의 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 조(crude) 생성물을 다이클로로메탄/메탄올

(10:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써, 황색 고체로서 650 mg (72%)의 2-[2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-설폰닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤을 수득하였다. LCMS m/z : C₁₃H₁₅N₃O₄S에 대한 계산치: 309.34; 실측치: 310 [M+H]⁺.

[0496] **중간체 2:** 2-((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-일)설폰닐)-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤



[0497]

[0498] 적절한 합성 전구체를 사용하여, 중간체 1 (단계 2 및 단계 3)에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다.

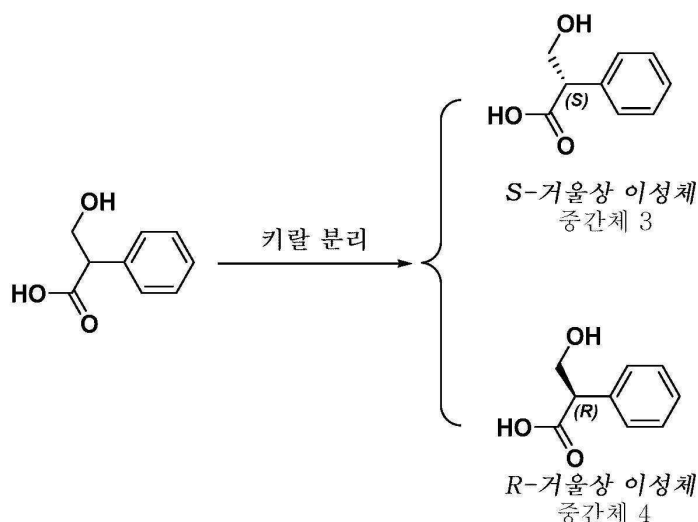
[0499] **단계 2:** tert-부틸 5-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-설폰닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-카르복실레이트

[0500] 이로써, 갈색 고체로서 170 mg (98%)의 tert-부틸 5-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-설폰닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-카르복실레이트를 수득하였다. LCMS: m/z 409 [M+H]⁺.

[0501] **단계 3:** 2-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-설폰닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤

[0502] 이로써, 갈색 오일로서 200 mg (91%)의 2-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-설폰닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤을 수득하였다. LCMS: m/z 309 [M+H]⁺.

[0503] **중간체 3 및 중간체 4.** (S)-3-하이드록시-2-페닐프로판산 및 (R)-3-하이드록시-2-페닐프로판산



[0504]

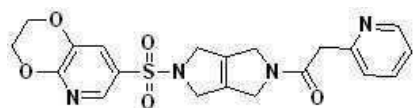
[0505] **재료** 3-하이드록시-2-페닐프로판산 (1 g)을 하기 조건을 사용하여 Prep-SFC로 분리하였다: 기기명: SHIMADZU LC-20AD, LC 파라미터: 펌프 모드: 2원 구배, 펌프 B의 출발 농도: 100.0%, 총 유량: 170 mL/min, 상 A, 상 B: MeOH (0.1% HAC), 컬럼명: CHIRALPAK AD-H, 길이: 100 mm, 내경: 4.6 mm, 입자 크기: 5 μm, 컬럼 온도: 20°C, PDA 모델: SPD-M20A, 파장: 190 nm 내지 500 nm. 이로써, 백색 고체로서 피크 1: (Rt = 5.76분) 380 mg의 (S)-3-하이드록시-2-페닐프로판산을, 그리고 백색 고체로서 피크 2: (Rt = 6.87분) 370 mg의 (R)-3-하이드록시-2-페닐프로판산을 수득하였다.

[0506] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.31 (br s, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 4.94 (br s, 1H), 3.92 (t, J = 9

Hz, 1H), 3.67-3.54 (m, 2H). S-거울상 이성질체 : $[\alpha]_D^{16.7} = -110$ (C 0.02, 물); [문헌: -79] R-거울상 이성질

체 : $[\alpha]_D^{16.7} = +125$ (C 0.02, 물).

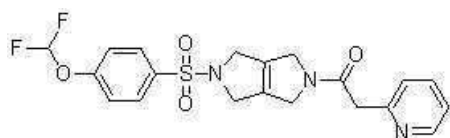
[0507] 중간체 5: 1-(5-((2,3-다이하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-*b*]피리딘-7-일)설폰)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온



[0508]

[0509] 적절한 시약으로부터 실시예 1에 대해 기재된 반응 조건에 따라 제조하였다. 1-(5-((2,3-다이하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-*b*]피리딘-7-일)설폰)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온을 백색 고체 (300 mg, 76%)로서 단리하였다. LC-MS: m/z : $C_{20}H_{20}N_4O_5S$ 에 대한 계산치: 428.12; 실측치: 429.10 $[M+H]^+$.

[0510] 중간체 6: 1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설폰)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온

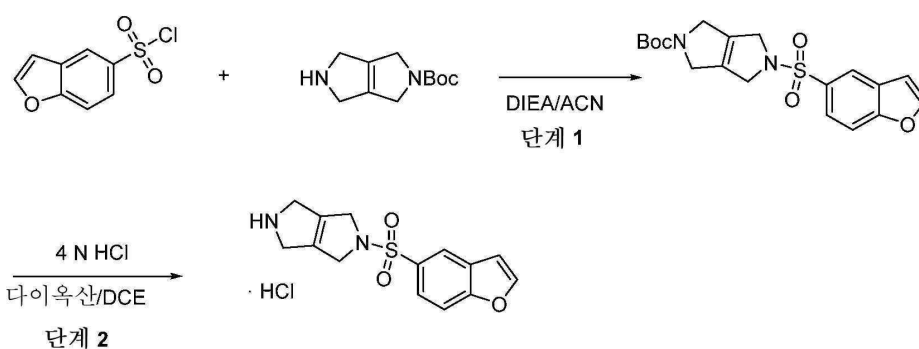


[0511]

[0512] 적절한 시약으로부터 실시예 7에 대해 기재된 반응 조건에 따라 제조하였다. 조 물질을 하기와 같은 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼: SunFire Prep C18 5 μm 19 * 150 mm; 이동상: 물 (0.1% TFA를 함유함) 및 CH_3CN (7분만에 43%에서 73%로의 CH_3CN 의 구배를 가짐); 검출기 UV 파장: 220 nm. 이로써, 백색 고체로서 25.6 mg (21%)의 1-(5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설폰)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온을 수득하였다.

[0513] 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$, ppm): δ 8.50-8.51 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.84-7.89 (m, 2H), 7.71-7.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44-7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 6.37-6.85 (t, J = 72.6 Hz, 1H), 4.40 (br, 2H), 3.97-4.14 (br, 6H), 3.90-3.94 (br, 2H). LC-MS m/z : $C_{20}H_{19}F_2N_3O_4S$ 에 대한 계산치: 435.11; 실측치: 436 $[M+H]^+$.

[0514] 중간체 7: 2-(벤조푸란-5-일설폰)-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤 하이드로클로라이드



[0515]

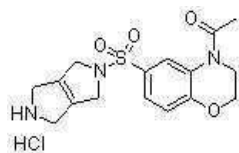
[0516] 단계 1. *tert*-부틸 5-(벤조푸란-5-일설폰)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-카르복실레이트

[0517] 아세트니트릴 (20 mL) 및 DIEA (1.70 mL, 9.76 mmol) 중 *tert*-부틸 3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-카르복실레이트 (0.7 g, 3.33 mmol)의 용액에 1,4 다이옥산 (17 mL) 중 벤조푸란-5-설폰 클로라이드 (17.48 mL, 3.50 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액 및 EtOAc로 후처리하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 오일로서 *tert*-부틸 5-(벤조푸란-5-일설폰)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-카르복실레이트 (1.3 g, 3.33 mmol, 100%)를 수득하였다. LCMS: m/z = 413 $[M+Na]^+$.

[0518] 단계 2. 2-(벤조푸란-5-일설포닐)-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤 하이드로클로라이드

[0519] *tert*-부틸 5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-카르복실레이트 (1.3 g, 3.33 mmol)를 메탄올 (3.0 mL), DCE (10.0 mL) 및 1,4-다이옥산 중 4 M HCl (5.0 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 반응물을 50°C에서 2시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 반응 혼합물을 톨루엔으로 공비 건조시키고, 진공 하에서 하룻밤 추가로 건조시켜, 2-(벤조푸란-5-일설포닐)-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤 하이드로클로라이드 (0.95 mg, 3.33 mmol, 100%)를 수득하였다. LCMS: m/z = 291 [M+H]⁺.

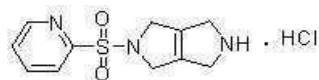
[0520] 중간체 8: 1-(6-((3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)설포닐)-2,3-다이하이드로-4*H*-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온 하이드로클로라이드.



[0521]

[0522] 적절한 합성 전구체를 사용하여, 중간체 7에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다. 94% 전체 수율. LCMS: m/z = 350 [M+H]⁺.

[0523] 중간체 9: 2-(피리딘-2-일설포닐)-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤, 하이드로클로라이드 염



[0524]

[0525] 적절한 합성 전구체를 사용하여, 중간체 7에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0526] 단계 1. *tert*-부틸 5-(피리딘-2-일설포닐)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-카르복실레이트.

[0527] 오렌지색 고체 (570 mg, 36%)로서 분리하였다. 이 물질을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS: m/z = 352 [M+H]⁺.

[0528] 단계 2. 2-(피리딘-2-일설포닐)-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤, 하이드로클로라이드 염

[0529] 백색 고체 (467 mg, 정량적 수율)로서 분리하였다. LCMS: m/z = 252 [M+H]⁺.

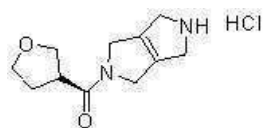
[0530] 중간체 10: 3-하이드록시-2,2-다이메틸-1-(3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드



[0531]

[0532] DCM (1.2 mL) 및 DIEA (105 μ L, 0.60 mmol) 중 *tert*-부틸 3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-카르복실레이트 (50.5 mg, 0.24 mmol)의 용액에 1,4 다이옥산 (1.2 mL) 중 3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판산 (28.4 mg, 0.240 mmol)을 첨가한 후, 아세트니트릴 (1.3 mL) 중 HATU (630 μ L, 0.252 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 1 N NaOH (수용액) 및 EtOAc로 후처리하였다. 생성된 물질을 DCM (0.9 mL) 중에 용해시키고, 1,4-다이옥산 중 4 M HCl (0.36 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 톨루엔으로 공비 건조시키고, 진공 하에서 추가로 건조시켜, 3-하이드록시-2,2-다이메틸-1-(3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 (44.4 mg, 0.180 mmol, 75.0% 수율)를 수득하였다.

[0533] 중간체 11: (R)-(테트라하이드로푸란-3-일)(3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)메탄논 하이드로클로라이드 염



[0534]

[0535]

[0536]

적절한 합성 전구체를 사용하여, 중간체 10에 대한 절차에 따라 제조하였다.

중간체 12: 6-((3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)설폰일)벤조[*d*]티아졸 하이드로클로라이드



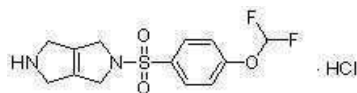
[0537]

[0538]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 *tert*-부틸 3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (0.5 g, 2.026 mmol), DIEA (1.059 ml, 6.08 mmol), 및 다이옥산 (10 mL)을 첨가하여 갈색 현탁액을 수득하였다. 벤조[*d*]티아졸-6-설폰일 클로라이드 (0.497 g, 2.128 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 교반하면서 2시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 다이옥산 (10 mL) 중에 재현탁시키고, 다이옥산 중 4 M HCl (5.07 ml, 20.26 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 교반하면서 2시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여, 갈색 오일로서 6-((3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)설폰일)벤조[*d*]티아졸 하이드로클로라이드 (0.640 g, 1.865 mmol, 92%)를 수득하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS: $m/z = 307.9$ $[M+H]^+$.

[0539]

중간체 13: 2-[[4-(다이플루오로메톡시)벤젠]설폰일]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤 하이드로클로라이드



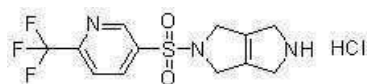
[0540]

[0541]

적절한 합성 전구체를 사용하여, 중간체 12에 대한 절차에 따라 제조하였다. 0.652 g (1.848 mmol, 91%)을 수득하였다. LCMS: $m/z = 317.1$ $[M+H]^+$.

[0542]

중간체 14: 2-((6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)설폰일)-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤 HCl 염



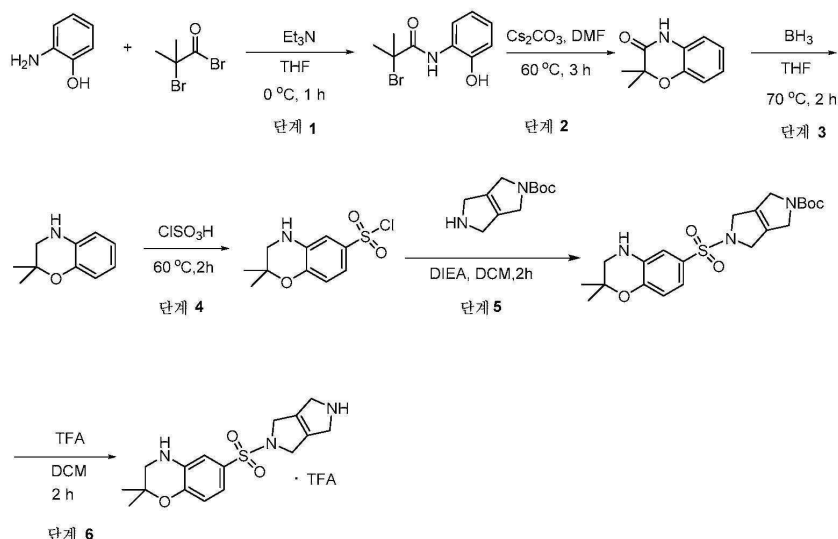
[0543]

[0544]

적절한 합성 전구체를 사용하여, 중간체 12에 대한 절차에 따라 제조하였다. LCMS: $m/z = 319.9$ $[M+H]^+$.

[0545]

중간체 15: 2,2-다이메틸-6-[1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-설폰일]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진, TFA 염



[0546]

[0547] 단계 1. 2-브로모-N-(2-하이드록시페닐)-2-메틸프로판아미드

[0548] 500 mL 3구 둥근바닥 플라스크에 2-아미노페놀 (5 g, 45.82 mmol, 1.00 eq), THF (150 mL) 및 TEA (5.1 g, 50.40 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 이어서, 2-브로모-2-메틸프로판오일 브로마이드 (11.6 g, 50.46 mmol, 1.10 eq)를 적가하였다. 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 (15 mL)을 첨가하여 킨칭하였다. 용액을 에틸 아세테이트 (3 × 200 mL)로 추출하고, 이어서 추출물을 염수 (2 × 150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜, 황색 오일로서 2-브로모-N-(2-하이드록시페닐)-2-메틸프로판아미드 (11.0 g, 93%)를 수득하였다. LCMS: $m/z = 259$ [M+H]⁺.

[0549] 단계 2. 2,2-다이메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-3-온

[0550] 250 mL 3구 둥근바닥 플라스크에 2-브로모-N-(2-하이드록시페닐)-2-메틸프로판아미드 (6 g, 23.25 mmol, 1.00 eq), Cs₂CO₃ (9.85 g, 30.23 mmol, 1.30 eq), 및 DMF (180 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 물 (200 mL)을 첨가하여 킨칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 × 200 mL)로 추출하고, 추출물을 염수 (2 × 150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜, 백색 고체로서 2,2-다이메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-3-온 (2.2 g, 53%)을 수득하였다. LCMS: $m/z = 178$ [M+H]⁺.

[0551] 단계 3. 2,2-다이메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진

[0552] 2,2-다이메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-3-온 (2.76 g, 15.58 mmol, 1.00 eq) 및 THF (10 mL)의 혼합물을 100 mL 3구 둥근바닥 플라스크 내에서 제조하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 이어서 BH₃·THF (1 M, 23.4 mL, 1.50 eq)를 교반하면서 적가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 메탄올 (4 mL)을 첨가하여 킨칭하고, 이어서 진공 하에서 농축시켰다. 1 N HCl 수용액을 사용하여 pH를 6.0으로 조정하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 포화 탄산나트륨 수용액으로 중화하고, pH를 8.0으로 조정하였다. 용액을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하고, 이어서 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜, 무색 오일로서 2,2-다이메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진 (2.90 g)을 수득하였다. 이 물질을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS: $m/z = 164$ [M+H]⁺.

[0553] 단계 4. 2,2-다이메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설포닐 클로라이드

[0554] 2,2-다이메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진 (500 mg, 3.06 mmol, 1.00 eq)을 100 mL 3구 둥근바닥 플라스크 내에 넣고, 0°C로 냉각시켰다. 설포로클로라이드산 (5 g, 42.91 mmol, 14.01 eq)을 적가하였다. 용액을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 (50 mL)을 첨가하여 킨칭하고, 다이클로로메탄 (50 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 염수 (3 × 20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜, 황색 오일로서 2,2-다이메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설포닐 클로라이드 (0.14 g, 17%)를 수득하였다.

[0555] 단계 5. tert-부틸 5-(2,2-다이메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설포닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로

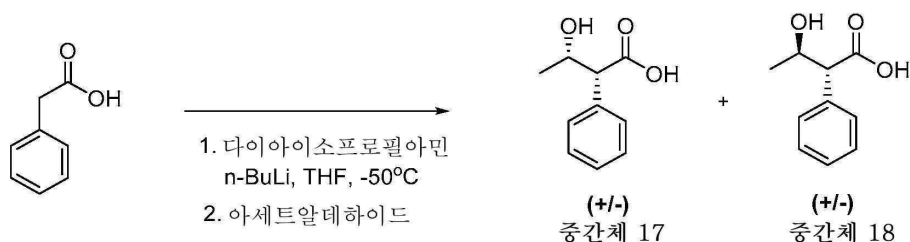
[3,4-*c*]피롤-2-카르복실레이트

[0556] 25 mL 둥근바닥 플라스크에 2,2-다이메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진-6-설포닐 클로라이드 (124 mg, 0.47 mmol, 1.00 eq) 및 다이클로로메탄 (2 mL)을 첨가한 후, *tert*-부틸 1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.48 mmol, 1.00 eq) 및 DIEA (110 mg, 0.85 mmol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 염수 (3 × 10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄 / 에틸 아세테이트 (10:1)를 사용하여 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 밝은 황색 오일로서 *tert*-부틸 5-(2,2-다이메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진-6-설포닐)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-카르복실레이트 (0.102 g, 49%)를 수득하였다. LCMS: m/z = 436 $[M+H]^+$.

[0557] 단계 6.
2,2-다이메틸-6-[1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-설포닐]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진, TFA 염

[0558] 다이클로로메탄 (3 mL) 중 *tert*-부틸 5-(2,2-다이메틸-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진-6-설포닐)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-카르복실레이트 (102 mg, 0.23 mmol, 1.00 eq)의 용액에 TFA (600 mg, 5.31 mmol, 23.00 eq)를 첨가하였다. 용액을 질소 분위기 하에서 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜, 밝은 황색 오일로서 2,2-다이메틸-6-[1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-설포닐]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진, TFA 염 (85 mg)을 수득하였다. 이 물질을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS: m/z = 336 $[M+H]^+$.

[0559] 중간체 17 및 중간체 18: (2*R*,3*S* 및 2*S*,3*R*) 3-하이드록시-2-페닐부탄산 및 (2*S*,3*S* 및 2*R*,3*R*) 3-하이드록시-2-페닐부탄산



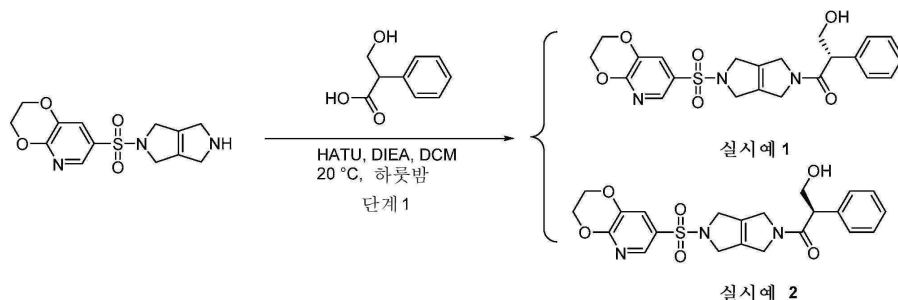
[0560]

[0561] 질소의 불활성 분위기로 퍼지 및 유지된 250 mL 구 둥근바닥 플라스크에 2-페닐아세트산 (2 g, 14.69 mmol, 1.00 eq) 및 테트라하이드로푸란 (50 mL)을 첨가하였다. LDA (3.00 eq, 22 mL, THF 중 2 N)를 -50℃에서 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -50℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 아세트알데하이드 (1.94 g, 3.00 eq)를 첨가하였다. 반응물을 -50℃에서 1시간 동안 그리고 이어서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 3 N 염산 수용액 (3 N, 20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 × 100 mL)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (10:1)로 용리되는 실리카 겔 상에서의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이로써, 하기를 수득하였다:

[0562] 중간체 17: (2*R*,3*S* 및 2*S*,3*R*)-3-하이드록시-2-페닐부탄산의 혼합물 (입체화학 배치가 추정됨). 오일로서 700 mg (3.89 mmol, 26%)을 수득하였다. LCMS: m/z = 222 $[M+1]^+$.

[0563] 중간체 18: (2*R*,3*R* 및 2*S*,3*S*)-3-하이드록시-2-페닐부탄산의 혼합물 (입체화학 배치가 추정됨). 백색 고체로서 700 mg (3.89 mmol, 26%)을 수득하였다. LCMS: m/z = 222 $[M+1]^+$.

[0564] 실시예 1 및 실시예 2: (2*S*)-1-(5-[2*H*,3*H*-[1,4]다이옥시노[2,3-*b*]피리딘-7-설포닐]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온 (실시예 1) 및 (2*R*)-1-(5-[2*H*,3*H*-[1,4]다이옥시노[2,3-*b*]피리딘-7-설포닐]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온 (실시예 2)



[0565]

[0566]

100 mL 둥근바닥 플라스크 내로 2-[2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-설포닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤 (150 mg, 0.48 mmol, 1.00 eq), 3-하이드록시-2-페닐프로판산 (97 mg, 0.58 mmol, 1.20 eq), 다이클로로메탄 (10 mL), HATU (369 mg, 0.97 mmol, 2.00 eq) 및 DIEA (188 mg, 1.46 mmol, 3.00 eq)를 넣었다. 생성된 용액을 20°C에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 20 mL의 물로 희석시키고, 이어서 3 × 20 mL의 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (20:1)로 용리되는 Prep-TLC로 정제하고, Prep-HPLC (컬럼: XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 100 Å, 5 µm, 19 mm × 250 mm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: MeCN; 구배: 8분에 걸쳐 15% B에서 45% B까지; 유량: 20 mL/min; UV 검출기: 254 nm)로 추가로 정제하였다. 그리고 이어서, 2개의 거울상 이성질체를 Prep-키랄 HPLC (컬럼, Daicel CHIRALPAK® IF, 2.0 cm × 25 cm, 5 µm; 이동상 A: DCM, 상 B: MeOH (15분 걸쳐 60% MeOH를 유지함); 유량: 16 ml/min; 검출기, UV 254 및 220 nm)로 분리하였다. 이로써, 피크 1 (실시예 2, Rt: 8.47분): 황색 고체로서의 9.0 mg (4%)의 (2R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-설포닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온을 수득하였다. 그리고 피크 2 (실시예 1, Rt: 11.83분): 황색 고체로서의 10.6 mg (5%)의 (2S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-설포닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온을 수득하였다.

[0567]

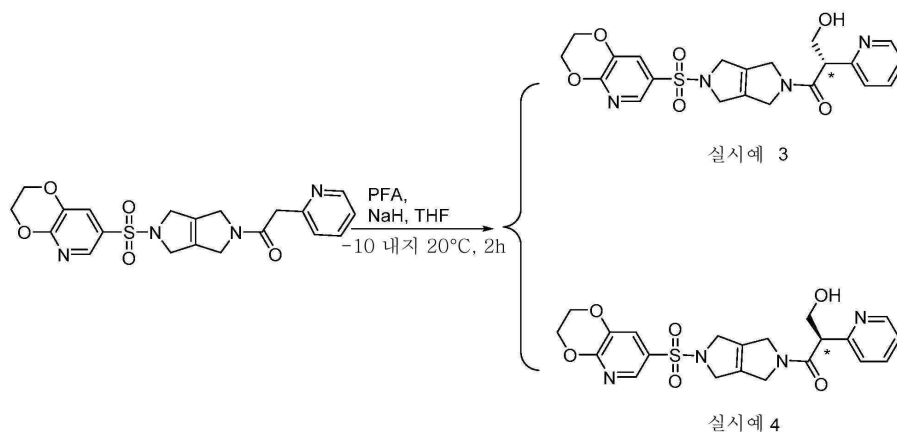
실시예 2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 5H), 4.75 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.34-4.26 (m, 2H), 4.11-3.87 (m, 8H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.44-3.43 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: C₂₂H₂₃N₃O₆S에 대한 계산치: 457.13; 실측치: 458.0 [M+H]⁺.

[0568]

실시예 1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 4.75 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.50-4.47 (m, 2H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.11-3.87 (m, 8H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: C₂₂H₂₃N₃O₆S에 대한 계산치: 457.13; 실측치: 458.0 [M+H]⁺.

[0569]

실시예 3 및 실시예 4: (2S 또는 2R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-설포닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판-1-온 (실시예 4) 및 (2R 또는 2S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-설포닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판-1-온 (실시예 3)



[0570]

[0571]

25 mL 둥근바닥 플라스크 내로 1-(5-((2,3-다이하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온 (80 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq) 및 테트라하이드로푸란 (10 mL)을 넣었다. 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산물, 8 mg, 0.20 mmol, 1.18 eq)을 첨가하였다. 용액을 20°C에서 10분 동안 교반하고, 이어서 테트라하이드로푸란 (1 mL) 중 파라포름알데하이드 (8.8 mg)의 용액을 -10°C에서 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC (컬럼: XBridge C18 OBD Prep 컬럼, 100 Å, 5 µm, 19 mm × 250 mm; 이동상 A: 물 (0.05% NH₃·H₂O), 이동상 B: MeCN; 구배: 8분에 걸쳐 20% B에서 45% B까지; 유량: 20 mL/min; UV 검출기: 254 nm)로 정제하였다. 거울상 이성질체를 Prep-키랄 HPLC (컬럼, Daicel CHIRALPAK® ID, 2.0 cm × 25 cm, 5 µm; 이동상 A: MeOH, 상 B: DCM (23분에 걸쳐 30% DCM을 유지함); 검출기, 유량: 15 ml/min; 검출기, UV 254 및 220 nm)로 분리하여, 황색 고체로서 (2S 또는 2R)-1-(5-[2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-설포닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판-1-온 (실시예 4, Rt: 12.14분, 19 mg, 24% 수율)을, 그리고 황색 고체로서 (2R 또는 2S)-1-(5-[2H,3H-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-설포닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판-1-온 (실시예 3, Rt: 18.44분, 19.3 mg, 25% 수율)을 수득하였다. 절대 입체화학은 결정되지 않았다 (*).

[0572]

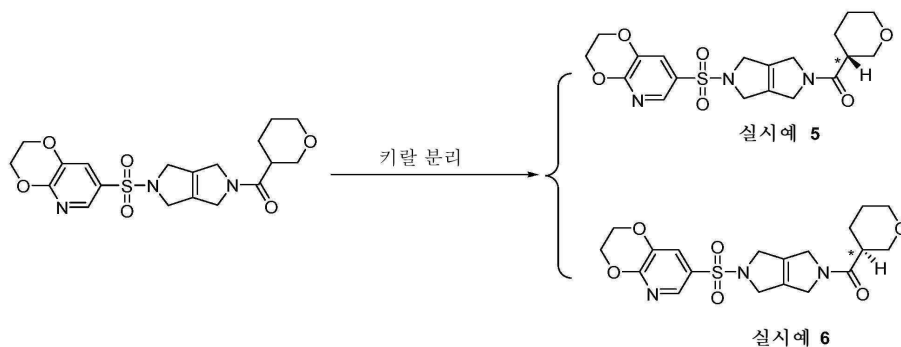
(실시예 4): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.45-8.43 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.74-7.62 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 4.80 (t, *J* = 5.20 Hz, 1H), 4.50-4.48 (m, 2H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.32-4.30 (m, 2H), 4.05-3.91 (m, 9H), 3.70-3.65 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: C₂₁H₂₂N₄O₆S에 대한 계산치: 458.49; 실측치: 459.0 [M+H]⁺.

[0573]

(실시예 3): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.45-8.43 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.74-7.62 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 4.80 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.50-4.48 (m, 2H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.32-4.30 (m, 2H), 4.05-3.91 (m, 9H), 3.70-3.65 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: C₂₁H₂₂N₄O₆S에 대한 계산치: 458.49; 실측치: 459.0 [M+H]⁺.

[0574]

실시예 5 및 실시예 6: (R 또는 S)-(5-((2,3-다이하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄 (실시예 5) 및 (S 또는 R)-(5-((2,3-다이하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-b]피리딘-7-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄 (실시예 6))



[0575]

[0576]

적절한 시약으로부터 실시예 1에 대해 기재된 반응 조건을 사용하여 (5-((2,3-다이하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-*b*]피리딘-7-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)메타논을 제조하였다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (20:1)로 용리되는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하고, Prep-HPLC (컬럼: XBridge BEH C18 OBD Prep 컬럼, 130 Å, 5 µm, 19 mm × 150 mm; 이동상: 물 (10 mmol NH₄HCO₃), MeCN (8분에 걸쳐 1% MeCN에서 최대 40%까지); 유량: 20 mL/min; 검출기: 254 및 220 nm)로 추가로 정제하였다. 2개의 거울상 이성질체를 키랄-Prep-HPLC (컬럼, Daicel CHIRALPAK® IB, 2.0 cm × 25 cm, 5 µm; 이동상 A: DCM, 상 B: 에탄올 (13분에 걸쳐 75% DCM을 유지함); 유량: 14 ml/min; 검출기, UV 254 및 220 nm; 체류 시간: 실시예 5: 9.22분, 실시예 6: 11.57분)로 분리하여, 백색 고체로서 (R 또는 S)-(5-((2,3-다이하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-*b*]피리딘-7-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)메타논(5.3 mg, 2%)을, 그리고 백색 고체로서 (S 또는 R)-(5-((2,3-다이하이드로-[1,4]다이옥시노[2,3-*b*]피리딘-7-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)메타논 (4.9 mg, 2%)을 수득하였다. 절대 입체화학은 결정되지 않았다 (*).

[0577]

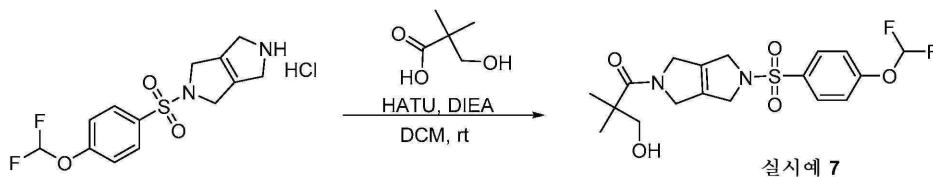
실시예 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.57-4.50 (m, 2H), 4.36-4.25 (m, 4H), 4.15-4.09 (m, 6H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H). LC-MS (ESI) *m/z*: C₁₉H₂₃N₃O₆S에 대한 계산치: 421.13; 실측치: 422 [M+H]⁺.

[0578]

실시예 6 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.54-4.52 (m, 2H), 4.35-4.27 (m, 4H), 4.15-4.09 (m, 6H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H). LC-MS (ESI) *m/z*: C₁₉H₂₃N₃O₆S에 대한 계산치: 421.13; 실측치: 422 [M+H]⁺.

[0579]

실시예 7: 1-(5-[[4-(다이플루오로메톡시)벤젠]설포닐]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-일)-3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판-1-온



[0580]

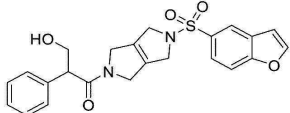
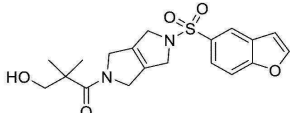
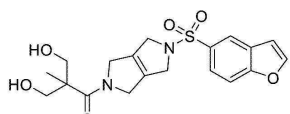
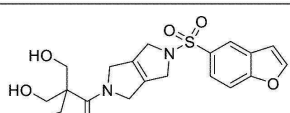
[0581]

50 mL 둥근바닥 플라스크 내로 2-[[4-(다이플루오로메톡시)벤젠]설포닐]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-일)-3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판-1-온 (113 mg, 0.32 mmol, 1.00 eq), 다이클로로메탄 (10 mL), 3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판산 (41 mg, 0.35 mmol, 1.10 eq), DIEA (123 mg, 0.95 mmol, 3.00 eq) 및 HATU (241 mg, 0.63 mmol, 2.00 eq)를 넣었다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 Prep-HPLC (Waters I: 컬럼: Xbridge Prep C18 5 µm 19 × 150 mm; 이동상 구배: CH₃CN/물 (0.05% NH₄OH), 7분 실시만에 32%에서 47%까지; 검출기 UV 파장: 254 nm)로 정제하여, 백색 고체로서 25.3 mg (19%)의 1-(5-[[4-(다이플루오로메톡시)벤젠]설포닐]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-일)-3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판-1-온을 수득하였다.

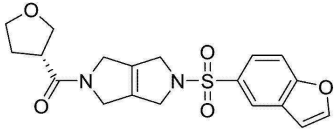
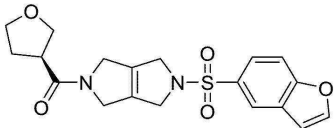
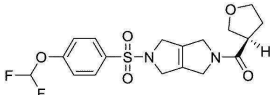
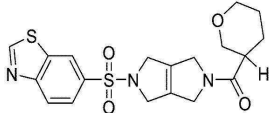
[0582] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7.89-7.92 (m, 2H), 7.39-7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17-7.66 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 4.68-4.72 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.90-4.50 (m, 8H), 3.40-3.42 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H). LC-MS (ESI) *m/z*: C₁₈H₂₂F₂N₂O₅S에 대한 계산치: 416.12; 실측치: 417 [M+H]⁺.

[0583] 적절한 합성 전구체를 사용하여, 상기에서 실시예 7에 대해 개략적으로 설명된 절차에 따라 하기 표 1의 실시예들을 제조하였다.

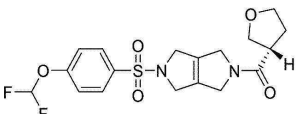
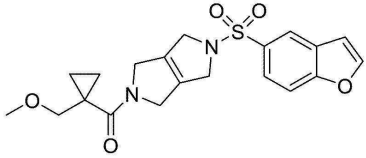
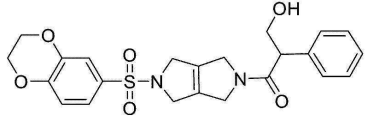
[0584] [표 1]

실시예	구조, 명칭	LCMS	¹ H NMR
8	 1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4- <i>c</i>]피롤-2(1 <i>H</i>)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온	<i>m/z</i> : 439	
9	 1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4- <i>c</i>]피롤-2(1 <i>H</i>)-일)-3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판-1-온	<i>m/z</i> : 391	
10	 1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4- <i>c</i>]피롤-2(1 <i>H</i>)-일)-3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로판-1-온	<i>m/z</i> : 407	
11	 1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4- <i>c</i>]피롤-2(1 <i>H</i>)-일)-2,2-비스(하이드록시메틸)부탄-1-온	<i>m/z</i> : 421	

[0585]

실시예	구조, 명칭	LCMS	¹ H NMR
12	 2-(1-벤조푸란-5-설폰닐)-5-[(3R)-옥솔란-3-카르보닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤	<i>m/z</i> : 389.1	
13	 2-(1-벤조푸란-5-설폰닐)-5-[(3S)-옥솔란-3-카르보닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤	<i>m/z</i> : 389.1	
14	 (R)-5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일(테트라하이드로푸란-3-일)메탄논	<i>m/z</i> : 415	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 7.89-7.94 (m, 2H), 7.40- 7.42 (d, 2H), 7.18-7.66 (t, <i>J</i> = 72 Hz, 1H) 3.83-4.29 (m, 9H), 3.62-3.74 (m, 3H), 3.06-3.16 (m, 1H), 1.94-2.07 (m, 2H).
15	 (5-(벤조[d]티아졸-6-일설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로-2H-피란-3-일)메탄논	<i>m/z</i> : 420	(300MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.7 Hz, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.24-4.12 (m, 8H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.54-3.41 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.67-1.49 (m, 2H).

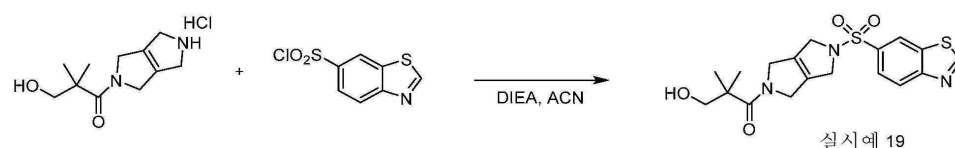
[0586]

실시예	구조, 명칭	LCMS	¹ H NMR
16	 (S)-5-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-<i>c</i>]피롤-2(1<i>H</i>)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄론	<i>m/z</i> : 415	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 7.95-7.98 (m, 2H), 7.35- 7.42 (m, 2H), 6.79-7.28 (t, <i>J</i> = 72 Hz, 1H) 3.80-4.32 (m, 14H), 3.24-3.40 (m, 1H), 2.22 (m, 2H) .
17	 (5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-<i>c</i>]피롤-2(1<i>H</i>)-일)(1-(메톡시메틸)사이클로프로필)메탄론	<i>m/z</i> : 403	
18	 1-(5-((2,3-다이하이드로벤조[<i>b</i>][1,4]다이옥신-6-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-<i>c</i>]피롤-2(1<i>H</i>)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온	<i>m/z</i> : 457	

[0587]

[0588]

실시예 19: 1-(5-(벤조[*d*]티아졸-6-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)-3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판-1-온



[0589]

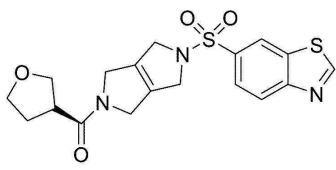
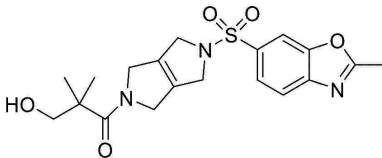
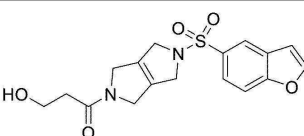
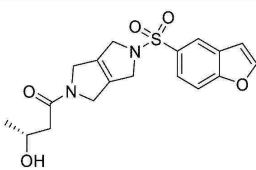
[0590]

10% DIEA를 함유하는 CH₃CN 중 3-하이드록시-2,2-다이메틸-1-(3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드의 0.2 M 용액 (300 μl, 0.060 mmol)에 3% DIEA를 함유하는 CH₃CN 중 벤조[*d*]티아졸-6-설포닐 클로라이드의 0.2 M 용액 (300 μl, 0.06 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였으며, 이어서 농축시키고, 에틸 아세테이트와 NaOH 수용액 (1 N) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 감압 하에서 농축시키고, 조 물질을 Prep-HPLC로 정제하여 1-(5-(벤조[*d*]티아졸-6-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)-3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판-1-온 (2.6 mg, 10% 수율)을 수득하였다. LCMS: *m/z* 408 [M+H]⁺.

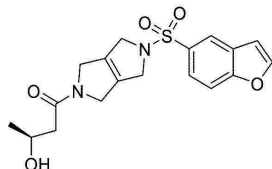
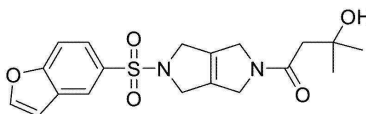
[0591]

적절한 합성 전구체를 사용하여, 상기에서 실시예 19에 대해 개략적으로 설명된 절차에 따라 하기 표 2의 실시예들을 제조하였다.

[0592] [표 2]

실시예	구조, 명칭	LCMS
20	 (R)-(5-(벤조[d]티아졸-6-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메타논	<i>m/z</i> : 406
21	 3-(4-하이드록시-2,2-다이메틸-1-(5-((2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)프로판-1-온	<i>m/z</i> : 406
22	 1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시프로판-1-온	<i>m/z</i> : 363
23	 (R)-1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시부탄-1-온	<i>m/z</i> : 377

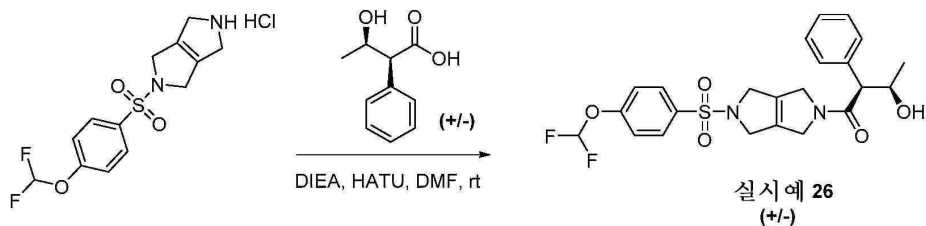
[0593]

실시예	구조, 명칭	LCMS
24	 (S)-1-(5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시부탄-1-온	<i>m/z</i> : 377
25	 (5-(벤조푸란-5-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(1-(메톡시메틸)사이클로프로필)메타논	<i>m/z</i> : 391.14

[0594]

[0595] 실시예 26: (2S,3R 및 2R,3S)-1-(5-[[4-(다이플루오로메톡시)벤젠]설포닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피

롤-2-일)-3-하이드록시-2-페닐부탄-1-온



[0596]

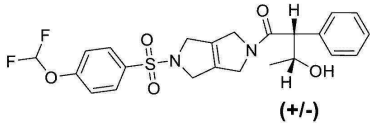
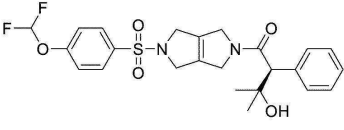
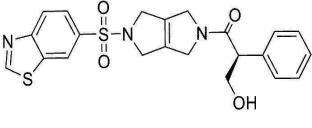
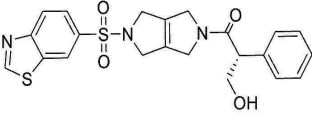
[0597]

8 mL 바이알에 2-((4-(다이플루오로메톡시)페닐)설폰닐)-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤 하이드로 클로라이드 (64 mg, 0.18 mmol, 1.00 eq), DMF (1.50 mL), DIEA (58 mg, 0.45 mmol, 2.50 eq), (2*S*,3*R* 및 2*R*,3*S*)-3-하이드록시-2-페닐부탄산 (40 mg, 0.22 mmol, 1.20 eq), 및 HATU (84 mg, 0.22 mmol, 1.20 eq)를 첨 가하였다. 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 50 mL의 에틸 아세테이트로 희석시키고, 4 × 15 mL의 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 Prep-TLC (DCM/EA = 1/2)로 정제하여, 백색 고체로서 (2*S*,3*R* 및 2*R*,3*S*)-1-(5-[[4-(다이플루오로메톡시)벤젠]설폰닐]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-일)-3-하이드록시-2-페닐부탄-1-온을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.85-7.80 (m, 2H), 7.37-7.23 (m, 7H), 6.59 (t, *J* = 72.6 Hz, 1 H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.25-3.95 (m, 7H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H). LCMS: *m/z* = 479.0 [M+H]⁺.

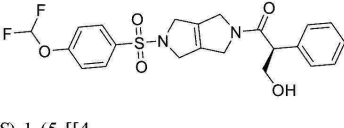
[0598]

적절한 합성 전구체를 사용하여, 상기에서 실시예 26에 대해 개략적으로 설명된 절차에 따라 하기 표 3의 실시 예들을 제조하였다.

[0599] [표 3]

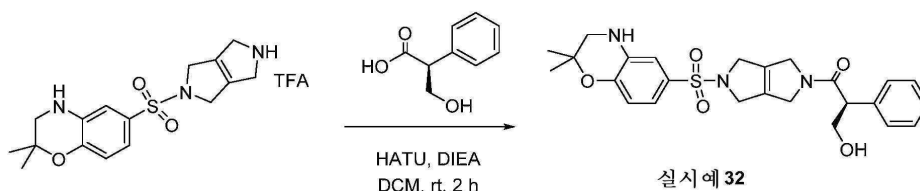
실시예	구조, 명칭	LCMS	¹ H NMR
27	 (2R,3R 및 2S,3S)-1-(5-[[4-(다이플루오로메톡시)벤젠]설포닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-3-하이드록시-2-페닐부탄-1-온	<i>m/z</i> : 479	(300MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.84-7.81 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 7H), 6.59 (t, <i>J</i> = 72.6 Hz, 1 H), 4.35-3.97 (m, 8H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.36-3.34 (m, 1H), 1.06 (dd, <i>J</i> = 13.2 Hz, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)
28	 (2S)-1-(5-[[4-(다이플루오로메톡시)벤젠]설포닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-3-하이드록시-3-메틸-2-페닐부탄-1-온	<i>m/z</i> : 493	(300MHz, CDCl ₃): δ ppm 7.83 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.36-7.23 (m, 7H), 6.59 (t, <i>J</i> = 72.6 Hz, 1H), 4.28-3.85 (m, 8H), 3.32 (s, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)
29	 (2S)-1-[5-(1,3-벤조티아졸-6-설포닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온	<i>m/z</i> : 456	(300MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.20 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 4.26-4.03 (m, 8H), 3.73-3.64 (m, 3H)
30	 (2R)-1-[5-(1,3-벤조티아졸-6-설포닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온	<i>m/z</i> : 456	(300MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 5H), 4.30-4.03 (m, 8H), 3.75-3.69 (m, 3H)

[0600]

실시예	구조, 명칭	LCMS	¹ H NMR
31	 (2S)-1-(5-[[4-(다이플루오로메톡시)벤젠]설포닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온	<i>m/z</i> : 465	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 7.89-7.85 (m, 2H), 7.64 - 7.15(m, 8H), 4.76 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.04-3.82 (m, 8H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H)

[0601]

[0602] 실시예 32: (2S)-1-[5-(2,2-다이메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤조사진-6-설포닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온



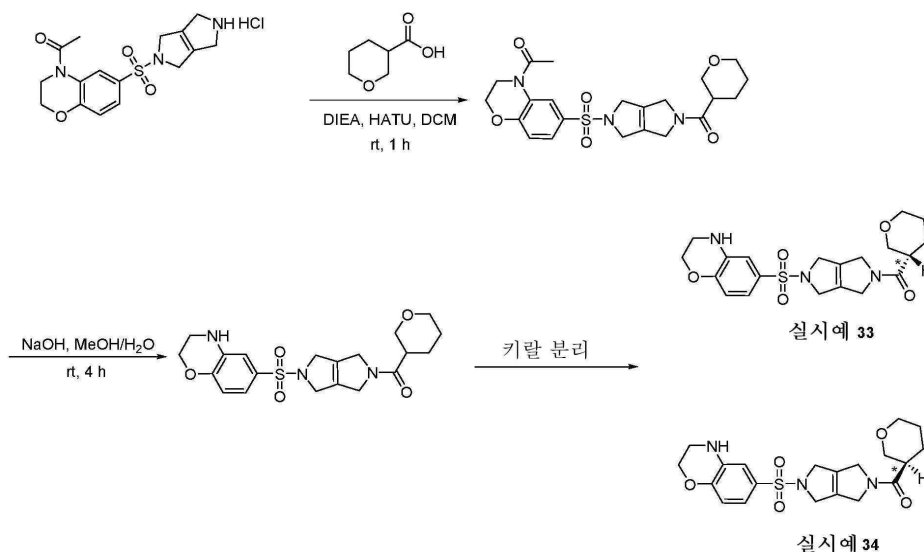
[0603]

[0604]

25 mL 둥근바닥 플라스크에 2,2-다이메틸-6-[[1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-설포닐]-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진 TFA 염 (112 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq), (2S)-3-하이드록시-2-페닐프로판산 (42 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq), HATU (80 mg, 0.21 mmol, 0.84 eq), DCM (2.00 mL), 및 DIEA (58 mg, 0.45 mmol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 20 mL의 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (20/1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 (2S)-1-[[5-(2,2-다이메틸-6-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-6-설포닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일]-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온 (18.7 mg, 15%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7.29-7.28 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.50-4.30 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 8H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 1H), 3.02 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H). LCMS: m/z = 484.0 [M+H]⁺.

[0605]

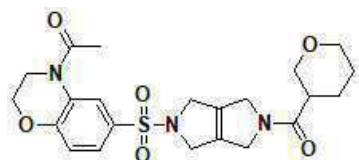
실시예 33 및 실시예 34: 6-(5-[[3S 또는 3R]-옥산-3-일]카르보닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-설포닐)-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진 (실시예 33) 및 6-(5-[[3R 또는 3S]-옥산-3-일]카르보닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-설포닐)-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진 (실시예 34)



[0606]

[0607]

단계 1. 1-(6-[[5-[(옥산-3-일)카르보닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-설포닐]-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진-4-일]에탄-1-온



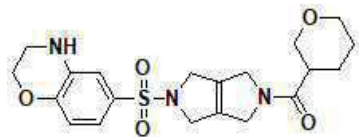
[0608]

[0609]

질소의 불활성 분위기로 퍼지 및 유지된 8 mL 바이알 내로 옥산-3-카르복실산 (62.4 mg, 0.48 mmol, 1.20 eq), DIEA (154.8 mg, 1.20 mmol, 3.00 eq), 1-(6-((3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)설포닐)-2,3-다이하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-4-일)에탄-1-온 하이드로클로라이드 염 (154.4 mg, 0.40 mmol, 1.00 eq), HATU (167.2 mg, 0.44 mmol, 1.10 eq), 및 다이클로로메탄 (4 mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 Prep-TLC (DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여, 백색

고체로서 100 mg (54%)의 1-(6-[5-[(옥산-3-일)카르보닐]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-설폰닐]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진-4-일)에탄-1-온을 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $C_{22}H_{27}N_3O_6S$ 에 대한 계산치: 461.16; 실측치: 462.0 $[M+H]^+$.

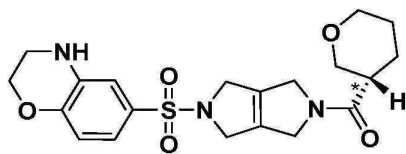
[0610] 단계 2. 6-[5-[(옥산-3-일)카르보닐]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-설폰닐]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진



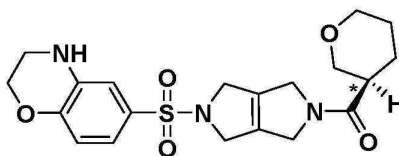
[0611]

[0612] 8 mL 바이알 내로 1-(6-[5-[(옥산-3-일)카르보닐]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-설폰닐]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진-4-일)에탄-1-온 (92 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq), 및 메탄올 (2 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 수산화나트륨 (32 mg, 0.80 mmol, 4.00 eq)의 용액을 넣었다. 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 염산 (2 mol/L)을 사용하여 pH를 9로 조정하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (50:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 조 생성물 (100 mg)을 Prep-HPLC (컬럼: Xbridge Prep C18 5 μ m 19 $\times$ 150 mm; 이동상: 물 (0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ 를 함유함) 및 CH_3CN (10분만에 16%에서 34%로 CH_3CN 의 구배를 가짐); 검출기 UV 파장 220 및 254 nm)로 추가로 정제하여, 백색 고체로서 80 mg (96%)의 6-[5-[(옥산-3-일)카르보닐]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-설폰닐]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진을 수득하였다. LCMS (ESI) m/z : $C_{20}H_{25}N_3O_5S$ 에 대한 계산치: 419.15; 실측치: 420 $[M+H]^+$.

[0613] 단계 3. 실시예 33 및 실시예 34: 6-(5-[(3*S* 또는 3*R*)-옥산-3-일]카르보닐)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-설폰닐]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진 및 6-(5-[(3*R* 또는 3*S*)-옥산-3-일]카르보닐)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-설폰닐]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진



실시예 33



실시예 34

[0614]

[0615] 라세미 6-[5-[(옥산-3-일)카르보닐]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-설폰닐]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진 (80 mg)의 키랄 분리를 키랄-Prep-HPLC (SHIMADZU LC-20AT: 컬럼, CHIRALPAK IC; 이동상, A: 에탄올 [0.1% DEA를 함유함], 상 B: 메탄올; 검출기 UV 파장: 220 nm)에 의해 수행하여, 백색 고체로서 22.3 mg (28%)의 6-(5-[(3*S* 또는 3*R*)-옥산-3-일]카르보닐)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-설폰닐]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진 (실시예 33)을, 그리고 백색 고체로서 18.9 mg (24%)의 6-(5-[(3*S* 또는 3*R*)-옥산-3-일]카르보닐)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로[3,4-*c*]피롤-2-설폰닐]-3,4-다이하이드로-2*H*-1,4-벤족사진 (실시예 34)을 수득하였다. 절대 입체화학은 결정되지 않았다 (*).

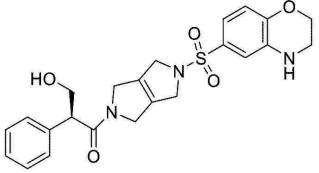
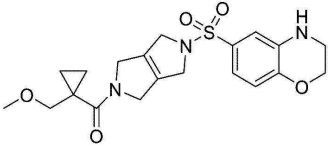
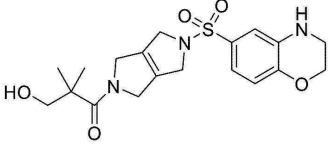
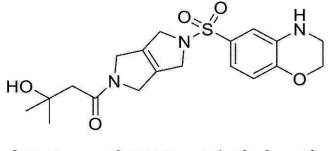
[0616] 실시예 33. Prep 키랄 HPLC R_t = 24.2분, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.24-7.19 (m, 2H), 6.89 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.44-4.34 (d, 2H), 4.25-4.18 (m, 2H), 4.12 (s, 6H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.56-3.37 (m, 4H), 2.66-2.62 (m, 1H), 1.89-1.68 (m, 4H). LC-MS (ESI) m/z : $C_{20}H_{25}N_3O_5S$ 에 대한 계산치: 419.15; 실측치: 420 $[M+H]^+$.

[0617] 실시예 34. Prep 키랄 HPLC R_t = 30.4분, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.17-7.11 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.33-4.25 (m, 4H), 4.12 (s, 6H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.56-3.37 (m, 4H), 2.67-2.57 (m, 1H),

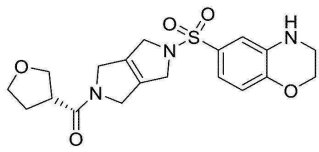
1.89-1.66 (m, 4H). LC-MS (ESI) m/z : $C_{20}H_{25}N_3O_5S$ 에 대한 계산치: 419.15; 실측치: 420 $[M+H]^+$.

[0618] 적절한 합성 전구체를 사용하여, 상기에서 실시예 33 및 실시예 34, 단계 1 및 단계 2에 대해 개략적으로 설명된 절차에 따라 하기 표 4의 실시예들을 제조하였다.

[0619] [표 4]

실시예	구조, 명칭	LCMS
35	 (S)-1-(5-((3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온	m/z : 456
36	 (5-((3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(1-(메톡시메틸)사이클로프로필)메타논	m/z : 420
37	 1-(5-((3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판-1-온	m/z : 408
38	 1-(5-((3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-하이드록시-3-메틸부탄-1-온	m/z : 408

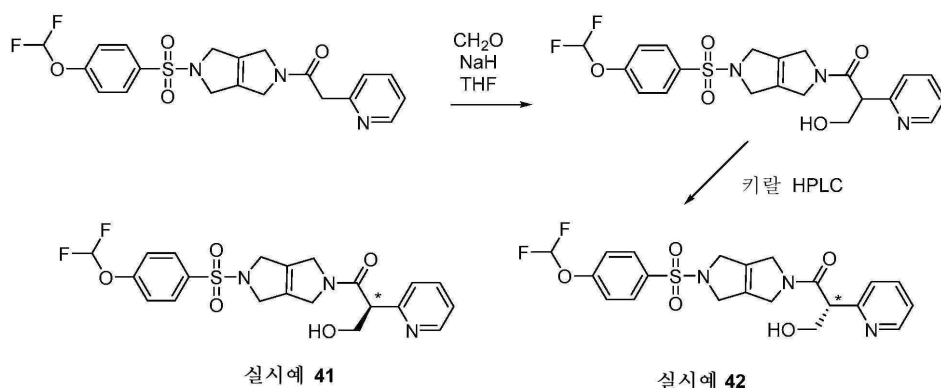
[0620]

실시예	구조, 명칭	LCMS
39	 (R)-5-((3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로퓨란-3-일)메타논	m/z : 406

[0621]

[0622] 실시예 41 및 실시예 42: (*S* 또는 *R*)-1-(5-(4-(다이플루오로메톡시)페닐설폰닐)-4,5-다이하이드로피콜로[3,4-c]피롤-2(1H,3H,4H)-일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판-1-온 (실시예 41) 및 (*R* 또는 *S*)-1-(5-(4-(다이

플루오로메톡시)페닐설폰닐)-4,5-다이하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*,3*H*,4*H*)-일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판-1-온 (실시예 42)



[0623]

[0624] 100 mL 3구 둥근바닥 플라스크에 1-(5-[[4-(다이플루오로메톡시) 벤젠] 설펜일]-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*-피롤로 [3,4-*c*]피롤-2-일)-2-(피리딘-2-일)에탄-1-온 하이드로클로라이드 염 (80 mg, 0.18 mmol, 1.00 eq), 및 테트라 하이드로푸란 (10 mL) 중 수소화나트륨 (60% 오일 분산물, 4.4 mg, 0.18 mmol, 1.00 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10℃로 냉각시키고, 포름알데하이드 (5.5 mg, 0.18 mmol, 1.00 eq, THF 중 0.2 mL)를 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 물 (20 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 용액을 다이클로로메탄 (3 × 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압 하에서 증발시키고, 조 물질을 하기 조건으로 Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, X-bridge RP18, 5 μm, 19 × 150 mm; 이동상: 물 (이것은 0.03% 암모니아를 함유함) 및 CH₃CN (5분만에 45%에서 60%로의 CH₃CN의 구배를 가짐); 유량: 20 mL/min; 검출기 UV 파장: 254 nm. 이로써, 백색 고체로서 라세미 1-(5-(4-(다이플루오로메톡시)페닐설펜일)-4,5-다이하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*,3*H*,4*H*)-일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판-1-온 (76 mg, 89%)을 수득하였다. 거울상 이성질체를 하기 조건으로 키랄-Prep-HPLC (SHIMADZU LC-20AD)로 분리하였다: 컬럼, DAICEL 키랄 PAK OD-H, 20 × 250 mm, 5 μm; 이동상: 상 A: 에탄올, 상 B: 메탄올 (0.1% DEA를 함유함) (60% 에탄올의 등용매 용리를 가짐); 유량: 15 mL/min; 검출기 파장: 220 nm. 절대 입체화학은 결정되지 않았다 (*). 이로써, 하기를 수득하였다:

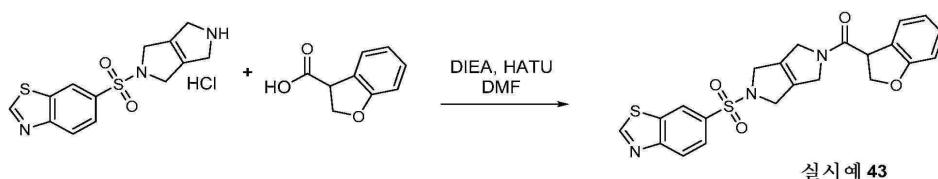
[0625] 실시예 41: (*S* 또는 *R*)-1-(5-(4-(다이플루오로메톡시)페닐설폰)-4,5-다이하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*,3*H*,4*H*)-일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판-1-온.

[0626] 황색 고체 (11.3 mg, 15%)로서 분리하였다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 8.45–8.47 (m, 1H), 7.90–7.87 (m, 2H), 7.70–7.75 (m, 1H), 7.37 (t, $J = 73.2$ Hz, 1H), 7.23–7.37 (m, 4H), 4.70–4.85 (m, 1H), 4.37–4.42 (m, 1H), 4.03–4.06 (m, 9H), 3.70–3.72 (m, 1H). LCMS: $m/z = 466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0627] 실시예 42: (*R* 또는 *S*)-1-(5-(4-(다이플루오로메톡시)페닐설폰닐)-4,5-다이하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*,3*H*,4*H*)-일)-3-하이드록시-2-(피리딘-2-일)프로판-1-올.

[0628] 황색 고체 (14.2 mg, 19%)로서 단리하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.45–8.47 (m, 1H), 7.90–7.87 (m, 2H), 7.70–7.75 (m, 1H), 7.31 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 7.23–7.31 (m, 4H), 4.70–4.85 (m, 1H), 4.38–4.42 (m, 1H), 4.03–4.06 (m, 9H), 3.69–3.72 (m, 1H). LCMS: m/z = 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0629] 실시예 43: (5-(벤조[*d*]티아졸-6-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)(2,3-다이하이드로벤조푸란-3-일)메탄



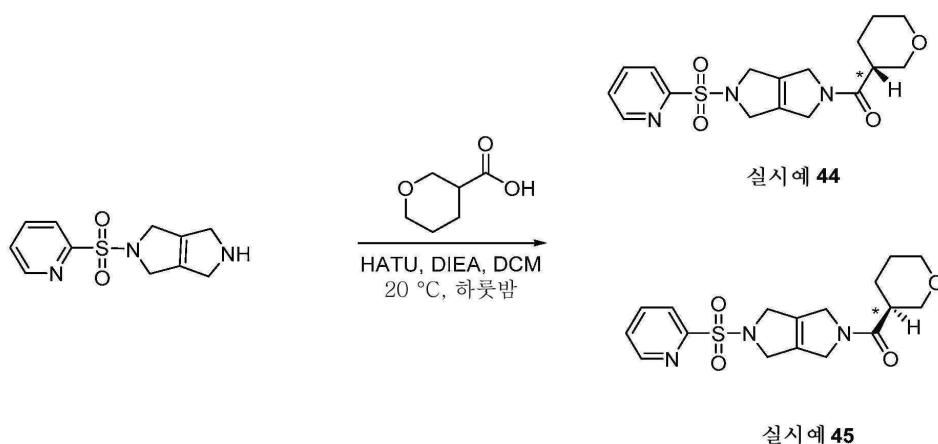
[0630]

[0631] 질소의 불활성 분위기로 퍼지 및 유지된 8 mL 바이알에

6-((3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)설포닐)벤조[*d*]티아졸 하이드로클로라이드 (50 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq), 2,3-다이하이드로-1-벤조푸란-3-카르복실산 (29 mg, 0.18 mmol, 1.20 eq), DIEA (68 mg, 0.53 mmol, 3.50 eq), HATU (65 mg, 0.17 mmol, 1.20 eq), 및 DMF (1.00 mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물 (2 mL)을 적가하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 여과 케이크를 H₂O (0.5 mL) 및 MeOH (1.0 mL)로 세척하고, 여과액을 수집하고, 진공 하에서 건조시켜, 황백색(off-white) 고체로서 (5-(벤조[*d*]티아졸-6-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)(2,3-다이하이드로벤조푸란-3-일)메타논 (30 mg, 45%)을 수득하였다. ¹H NMR (300 Mhz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9.66 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*₁ = 8.7 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.80-6.75 (m, 2H), 4.67-4.38 (m, 5H), 4.18 (s, 4H), 4.01 (m, 2H). LCMS: *m/z* = 454 [M+H]⁺.

[0632]

실시예 44 및 실시예 45: (*R* 또는 *S*)-(5-(피리딘-2-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)메타논 (실시예 44) 및 (*S* 또는 *R*)-(5-(피리딘-2-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)메타논 (실시예 45)



[0633]

[0634]

50 mL 둥근바닥 플라스크에 2-(피리딘-2-일설포닐)-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤 (100 mg, 0.40 mmol, 1.00 eq), 옥산-3-카르복실산 (52 mg, 0.40 mmol, 1.00 eq), HATU (302 mg, 0.79 mmol, 1.97 eq), DCM (10 mL), 및 DIEA (154 mg, 1.19 mmol, 2.99 eq)를 첨가하였다. 용액을 20°C에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 20 mL의 DCM으로 희석시키고, 2 × 20 mL의 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (10:1)로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 거울상 이성질체를 하기 조건으로 Prep-키랄 HPLC로 분리하였다: 컬럼, Daicel CHIRALPAK® IA 21.2 × 250 mm, 5 μm; 이동상, A = 헥산, 상 B = EtOH (42분에 걸쳐 50.0% EtOH를 유지함); 유량, 20 mL/min; 검출기, UV 254 및 220 nm. 절대 입체화학은 결정되지 않았다 (*). 이로써, 하기를 수득하였다:

[0635]

실시예 44. (*R* 또는 *S*)-(5-(피리딘-2-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)메타논 (입체화학 배치가 추정됨).

[0636]

백색 고체 (12.1 mg, 8%)로서 분리하였다. Prep-키랄 HPLC Rt = 24.472분, ¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃): δ 8.73-8.69 (m, 1H), 8.03-7.88 (m, 2H), 7.56-7.42 (m, 1H), 4.43-4.26 (m, 6H), 4.16 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.54 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.50-3.34 (m, 1H), 2.68-2.49 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 2H), 1.69-1.48 (m, 2H). LCMS: *m/z* = 364.0 [M+H]⁺.

[0637]

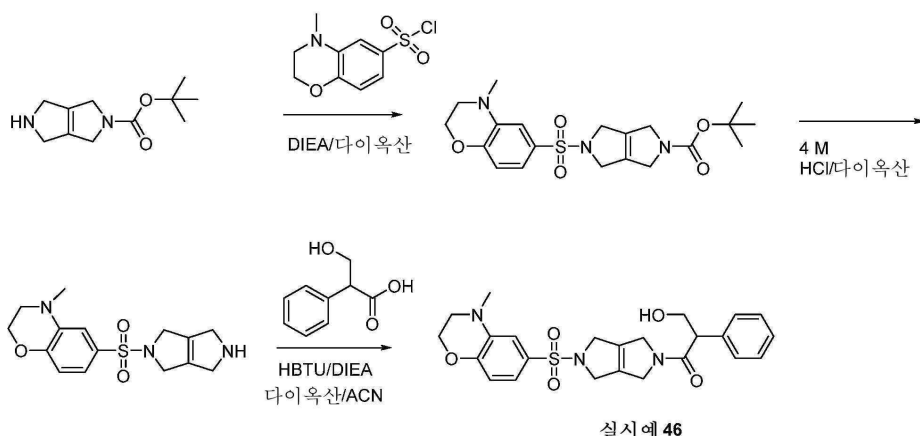
실시예 45. (*S* 또는 *R*)-(5-(피리딘-2-일설포닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)(테트라하이드로-2*H*-피란-3-일)메타논 (입체화학 배치가 추정됨).

[0638]

백색 고체 (7.3 mg, 5%)로서 분리하였다. Prep-키랄 HPLC Rt = 33.498분, ¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃): δ 8.75-8.67 (m, 1H), 8.04-7.88 (m, 2H), 7.58-7.39 (m, 1H), 4.43-4.26 (m, 6H), 4.18-4.16 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.54 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.48-3.29 (m, 1H), 2.69-2.48 (m, 1H), 1.95-1.76 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 2H). LCMS: *m/z* = 364.2 [M+H]⁺.

[0639]

실시예 46: 3-하이드록시-1-(5-((4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2-페닐프로판-1-온



[0640]

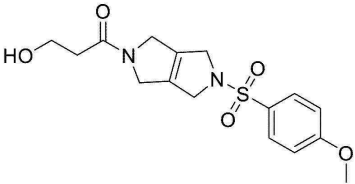
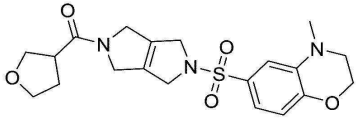
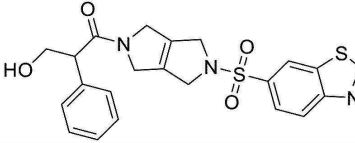
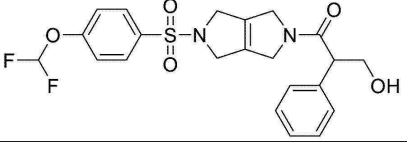
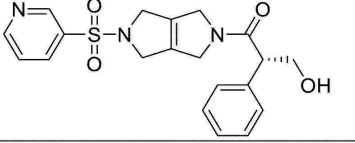
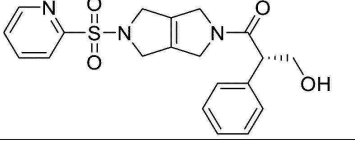
[0641]

1.5 mL 바이알에 다이옥산 중 *tert*-부틸 3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1H)-카르복실레이트 하이드로클로라이드의 0.2 M 용액 (100 μ L, 20 μ mol) 및 무희석(neat) DIEA (10 μ L, 57 μ mol)를 첨가하여 갈색 현탁액을 수득하였다. 다이옥산 중 4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-설폰닐 클로라이드의 0.2 M 용액 (105 μ L, 20 μ mol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 진탕하면서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 다이옥산 중 4 M HCl (50.0 μ L, 0.200 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 진탕하면서 추가 2시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. ACN (200 μ L)을 바이알에 첨가하였다. 바이알을 15분 동안 진탕하여 잔류물을 재현탁시켰다. 무희석 DIEA (25 μ L, 0.143 mmol) 및 다이옥산 중 3-하이드록시-2-페닐프로판산의 0.2 M 용액 (110 μ L, 22 μ mol)을 바이알에 첨가한 후, ACN 중 HBTU의 0.2 M 용액 (110 μ L, 22 μ mol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 진탕하면서 추가 2시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 1 N NaOH (0.5 mL)와 혼합하고, 3:1 EtOAc/ACN (2 $\times$ 0.5 mL)으로 추출하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 화합물을 질량-촉발(mass-triggered) HPLC를 사용하여 정제하여 3-하이드록시-1-(5-((4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1H)-일)-2-페닐프로판-1-온을 수득하였다. LCMS: m/z =470.2 [M+H]⁺.

[0642]

적절한 합성 전구체를 사용하여, 상기에서 실시예 46에 대해 개략적으로 설명된 절차에 따라 하기 표 5의 실시예들을 제조하였다.

[0643] [표 5]

실시예	명칭	구조	LCMS
40	3-하이드록시-1-(5-((4-메톡시페닐)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피콜로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)프로판-1-온		
47	4-메틸-6-{[5-(옥솔란-3-카르보닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피콜로[3,4-c]피롤-2-일]설폰닐}-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤족사진		<i>m/z</i> : 420.2
48	1-[5-(1,3-벤조티아졸-6-설폰닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피콜로[3,4-c]피롤-2-일]-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온		<i>m/z</i> : 456.1
49	1-[5-[4-(다이플루오로메톡시)벤젠설폰닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피콜로[3,4-c]피롤-2-일]-3-하이드록시-2-페닐프로판-1-온		<i>m/z</i> : 465.1
50	(2S)-3-하이드록시-2-페닐-1-[5-(피리딘-3-설폰닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피콜로[3,4-c]피롤-2-일]프로판-1-온		<i>m/z</i> : 400.3
51	(2S)-3-하이드록시-2-페닐-1-[5-(피리딘-2-설폰닐)-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피콜로[3,4-c]피롤-2-일]프로판-1-온		<i>m/z</i> : 400.3

[0644]

실시예	명칭	구조	LCMS
52	(2S)-3-하이드록시-2-페닐-1-(5-{[6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일]설폰닐}-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)프로판-1-온		m/z : 468.2
53	3-메톡시-1-{5-[(4-메틸-3,4-다이하이드로-2H-1,4-벤조사진-6-일)설폰닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일}프로판-1-온		m/z : 408.2
54	1-{5-[4-(다이플루오로메톡시)벤젠설폰닐]-1H,2H,3H,4H,5H,6H-피롤로[3,4-c]피롤-2-일}-3-하이드록시프로판-1-온		m/z : 391.1
55	(5-(벤조푸란-5-일설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(테트라하이드로푸란-3-일)메탄논		
56 ^a	(5-(벤조[d]티아졸-6-일설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)(모르폴린-3-일)메탄논		
57	1-(5-((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-일)설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-메톡시프로판-1-온		
58	1-(5-(벤조푸란-5-일설폰닐)-3,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-3-메톡시프로판-1-온		

^a모르폴린 모이어티는 이 분자의 합성 내내 질소 상에서 Boc 기로 보호하였다. 합성의 최종 단계는 Boc 기의 탈보호였다(실시예 46에서의 단계 2 참조).

[0645]

[0646]

실시예 47: PKR (FBP의 존재/부재 하에서), PKR (G332S/FBP의 존재 하에서), PKR (R510Q/FBP의 부재 하에서)

[0647]

발광 검정 프로토콜

[0648]

일부 실시 형태에서, "PKR 활성화 화합물"은 야생형 (wt) PKR 및/또는 PKR의 G332S 돌연변이 형태 또는 PKR의 R510Q 돌연변이 형태 중 임의의 하나 이상을 사용하여 수행된 실시예 47의 하기의 발광 검정 프로토콜에 따라 시험될 때 하기 중 하나 이상의 특성을 갖는 화합물을 지칭한다: (1) 40 μ M 미만의 AC_{50} 값 (예를 들어, 표 6에서 "+", "++", 또는 "+++"의 AC_{50} 값을 갖는 화합물); (2) 75% 초과와 최대 % 배수 (MAX%Fold) 값; 및/또는 (3) 적어도 75%의 1.54 μ M 화합물 농도에서의 % 배수 값 (%Fold@1.54 μ M). 일부 실시 형태에서, PKR 활성화 화합물은 하기 값을 가질 수 있다: (1) 0.1 μ M 미만의 AC_{50} 값 (예를 들어, 표 6에서 "+++"의 AC_{50} 값을 갖는 화합물), 0.1 내지 1.0 μ M (예를 들어, 표 6에서 "++"의 AC_{50} 값을 갖는 화합물), 또는 1.01 내지 40 μ M (예를 들어, 표 6에서 "+"의 AC_{50} 값을 갖는 화합물); (2) 75% 내지 250%, 250 내지 500%, 또는 75% 내지 500%의 MAX%Fold; 및/또는 (3) 75% 내지 250%, 250 내지 500%, 또는 75% 내지 500%의 %Fold@1.54 μ M. 일부 실시 형태에서, PKR 활성화 화합물은 야생형 (wt) PKR, PKR의 G332S 돌연변이 형태, 또는 PKR의 R510Q 돌연변이 형태 중 임의의 하나 이상을 사용하여 발광 검정 프로토콜에서 획득된, (1) 1.0 μ M 미만의 AC_{50} 값; (2) 75% 내지 500%의 MAX%Fold; 및/또는 (3) 75% 내지 500%의 %Fold@1.54 μ M을 갖는다. 일부 실시 형태에서, PKR 활성화

화합물은 야생형 (wt) PKR을 사용하여 발광 검정 프로토콜에서 획득된, (1) 1.0 μM 미만의 AC_{50} 값; (2) 75% 내지 500%의 MAX%Fold; 및/또는 (3) 75% 내지 500%의 %Fold@1.54 μM 을 갖는다. 일부 실시 형태에서, PKR 활성화 화합물은 PKR의 G332S 돌연변이 형태 또는 PKR의 R510Q 돌연변이 형태 중 어느 하나 또는 둘 모두를 사용하여 발광 검정 프로토콜에서 획득된, (1) 1.0 μM 미만의 AC_{50} 값; (2) 75% 내지 500%의 MAX%Fold; 및/또는 (3) 75% 내지 500%의 %Fold@1.54 μM 을 갖는다.

[0649]

PKR의 다양한 돌연변이체에 의한 아데노신-5'-다이포스페이트 (ADP)의 인산화를 FBP [D-프록토스-1,6-다이포스페이트; BOC Sciences, CAS: 81028-91-3]의 존재 또는 부재 하에서 Kinase Glo Plus 검정 (Promega)에 의해 하기와 같이 결정하였다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 시약은 Sigma-Aldrich로부터 구매하였다. 모든 시약을 50 mM Tris-HCl, 100 mM KCl, 5 mM MgCl_2 , 및 0.01% Triton X100, 0.03% BSA, 및 1 mM DTT를 함유하는 완충액 중에서 준비하였다. 효소 및 PEP [포스포(엔올) 피루브산]를 시험 화합물 또는 DMSO 비히클의 연속 희석물이 담긴 검정 준비를 마친 (assay-ready) 플레이트의 모든 웰에 2x로 첨가하였다. PKR (wt), PKR (R510Q), 및 PKR (G332S)에 대한 최종 효소 농도는 각각 0.8 nM, 0.8 nM 및 10 nM이었다. 최종 PEP 농도는 100 μM 이었다. 효소/PEP 혼합물을 실온에서 30분 동안 화합물과 함께 인큐베이션한 후, 2x ADP [아데노신 -5'-다이포스페이트] 및 KinaseGloPlus를 첨가하여 검정을 개시하였다. ADP의 최종 농도는 100 μM 이었다. KinaseGloPlus의 최종 농도는 12.5%였다. FBP를 함유하는 검정의 경우에는, 이 시약을 반응 개시 시에 30 μM 로 첨가한다. BMG PHERAstar FS 멀티라벨 판독기 (Multilabel Reader)에 의해 발광을 기록할 때까지, 반응물을 실온에서 45분 동안 진행되게 하였다. 모든 화합물을 0.83% DMSO 중에서 42.5 μM 내지 2.2 nM 범위의 농도로 3회 반복하여 시험하였다.

[0650]

발광 값을 DMSO 대조군의 평균에 대해 정규화하고 100을 곱함으로써 % 배수 증가로 변환시켰다. 최대, 최소, 기울기 및 AC_{50} 을 ActivityBase XE Runner의 표준 4-파라미터 적합 알고리즘에 의해 결정하였다. 화합물을 하기 3개의 파라미터를 사용하여 평가하였다: AC_{50} , MAX%Fold, 및 %Fold@1.54 μM (도 1). 화합물에 대한 AC_{50} 값은 4-파라미터 로지스틱 곡선 적합의 최대값과 최소값 사이의 중간에 상응하는 농도 (μM)이고 (즉, 이 농도에서 4-파라미터 로지스틱 곡선 적합을 따른 % 배수 증가는 MAX%Fold와 MIN%Fold 사이의 중간 지점 (% 배수 중간점)이다), MAX%Fold는 화합물의 임의의 농도에서 관찰된 최고 배수 증가이고, %Fold@1.54 μM 은 1.54 μM 의 화합물 농도에서의 배수 증가이다. 파라미터 %Fold@1.54 μM 을 선택하여 AC_{50} 및 MAX%Fold 둘 모두의 요소를 반영시키고, 효력 및 효과 둘 모두에 기초한 순위를 제공하였다. 1.54 μM 의 화합물 농도를, 관찰된 활성 범위에 기초하여 화합물 세트를 최적으로 구별할 수 있는 것으로서 선택하였다.

[0651]

하기 표 6 및 표 7에 기재된 바와 같이, AC_{50} 값 (열 A, D, G)은 하기와 같이 정의된다: $\leq 0.1 \mu\text{M}$ (+++); $> 0.1 \mu\text{M}$ 및 $\leq 1.0 \mu\text{M}$ (++) ; $> 1.0 \mu\text{M}$ 및 $\leq 40 \mu\text{M}$ (+); $> 40 \mu\text{M}$ (0). MAX%Fold 값 (열 B, E, H)은 하기와 같이 정의된다: $\leq 75\%$ (+); $> 75\%$ 및 $\leq 250\%$ (++) ; $> 250\%$ 및 $\leq 500\%$ (+++). %Fold@1.54 μM 값 (열 C, F, I)은 하기와 같이 정의된다: $\leq 75\%$ (+); $> 75\%$ 및 $\leq 250\%$ (++) ; $> 250\%$ 및 $\leq 500\%$ (+++).

[0652] [표 6]

생물학적 데이터

실시예	PKRG332S			PKRR510Q			WT		
	조건 ¹			조건 ¹			조건 ¹		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++
2	+	++	++	+	+++	++	+	++	++
3 ^a	+	++	++	++	+++	++	+++	++	++
4 ^a				+	++	++	+	++	++
5 ^b	+	++	++	+	+++	++	++	++	++
6 ^b	0			0			+	++	++
7	+++			++			++	++	++
8							+++	+++	+++
9							+++	++	++
10							+++	+++	++
11							++	+++	++
12							++	+++	+++
13							++	+++	++
14	++	++	++	+	+++	++	++	+++	+++

[0653]

실시예	PKRG332S			PKRR510Q			WT		
	조건 ¹			조건 ¹			조건 ¹		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
15	0	++	++	+	+++	++	++	++	++
16	++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
17							++	++	++
18	0	++	++	+++	++	++			
19	0	++	++	++	+++	++	++	++	++
20	++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
21							+	++	++
22							++	+++	+++
23							++	+++	+++
24							++	+++	++
25							++	+++	++
26	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
27	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
28	+++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
29	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

[0654]

실시예	PKRG332S			PKRR510Q			WT		
	조건 ¹			조건 ¹			조건 ¹		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
30	++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++
31	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
32	0	++	++	+++	++	++	+++	++	++
33 ^e	0	++	++	+	+++	++	+	++	++
34 ^e	++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++
35	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	++	++
36	0	++	++	+	++	++	++	++	++
37	0	++	++	+++	+++	+++	++	++	++
38									
39	+++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++
40				+	+++	++			
41 ^d	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
42 ^d	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
43	++	++	++	+	+++	+++	++	+++	+++
44 ^e	+	++	++	0	++	++	+	++	++

[0655]

실시예	PKRG332S			PKRR510Q			WT		
	조건 ¹			조건 ¹			조건 ¹		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
45 ^e	++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
46	0	++	++	0	++	++	+++	++	++
47	0	++	++	+	+++	++	++	++	++
48	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
49	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
50	++	++	++	++	+++	+++	++	+++	++
51	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
52	++	++	++	+	+++	++	++	++	++
53	0	++	++	+	++	++	++	++	++
54				+	+++	++	+	+++	++
55									
56	0	++	++	+	++	++			
57	+++	++	++	++	++	++			
58	+++	++	++	++	+++	++			

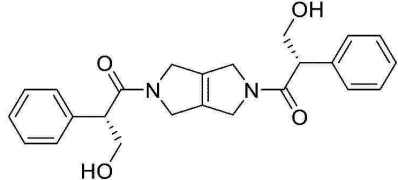
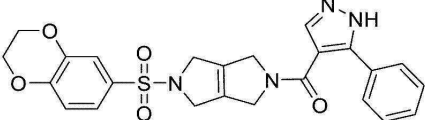
^a 화합물 3 과 화합물 4 는 거울상 이성질체이지만, 절대 입체화학은 결정되어 있지 않으며; ^b 화합물 5 와 화합물 6 은 거울상 이성질체이지만, 절대 입체화학은 결정되어 있지 않으며; ^c 화합물 33 과 화합물 34 는 거울상 이성질체이지만, 절대 입체화학은 결정되어 있지 않으며; ^d 화합물 41 과 화합물 42 는 거울상 이성질체이지만, 절대 입체화학은 결정되어 있지 않으며; ^e 화합물 44 와 화합물 45 는 거울상 이성질체이지만, 절대 입체화학은 결정되어 있지 않다.

¹A - AC50 LUM KGP FBP AC₅₀ μM 기하평균;
B - AC50 LUM KGP FBP MAX%Fold 평균;
C - AC50 LUM KGP FBP %Fold@1.54 μM 평균
D - AC50 LUM KGP FBP 부재 AC₅₀ μM 기하평균;
E - AC50 LUM KGP FBP 부재 MAX%Fold 평균;
F - AC50 LUM KGP FBP 부재 %Fold@1.54 μM 평균
G - AC50 LUM KGP FBP 부재 AC₅₀ μM 기하평균;
H - AC50 LUM KGP FBP 부재 MAX%Fold 평균;
I - AC50 LUM KGP FBP 부재 %Fold@1.54 μM 평균.

[0656]

[0657] [표 7]

추가 화합물의 생물학적 데이터

실시예	구조	PKRG332S	PKRR510Q
		조건 ¹	
		A	D
59		0	0
60		0	0

¹A - AC₅₀ LUM KGP FBP AC₅₀ μM 기하평균;
D - AC₅₀ LUM KGP FBP 부재 AC₅₀ μM 기하평균.

[0658]

[0659]

등가물

[0660]

당업자는 단지 일상적인 실험을 사용하여, 본 명세서에 구체적으로 기재된 특정 실시 형태의 다수의 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 그러한 등가물은 하기 청구범위의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1

