(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0007032
(43) 공개일자 2025년01월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/437 (2006.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 31/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/437 (2013.01)
A61K 31/4745 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7042036(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년08월12일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2024-7002643
원출원일자(국제) 2015년08월12일
심사청구일자 2024년02월22일
(85) 번역문제출일자 2024년12월18일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2015/056129
(87) 국제공개번호 WO 2016/024233
국제공개일자 2016년02월18일
(30) 우선권주장
628688 2014년08월13일 뉴질랜드(NZ)

(71) 출원인
오클랜드 유니서비시즈 리미티드
뉴질랜드 오클랜드 시몬즈 스트리트 49 레벨 10
(72) 발명자
팔메, 브라이언 데즈먼드
뉴질랜드 1208 오클랜드 웨스트 하버 모네트 그로브 9
칭, 라이 밍
뉴질랜드 1208 오클랜드 웨스트 하버 모네트 그로브 9
가마지, 스와나라타 아쿠라티야
뉴질랜드 1051 오클랜드 그린레인 코라우 로드 6
(74) 대리인
특허법인(유)남아이피그룹

전체 청구항 수 : 총 39 항

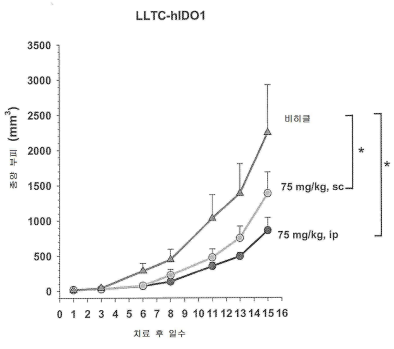
(54) 발명의 명칭 **트립토판 디옥시게나제 (IDO1 및 TDO)의 억제제 및 치료에서 이들의 용도**

(57) 요 약

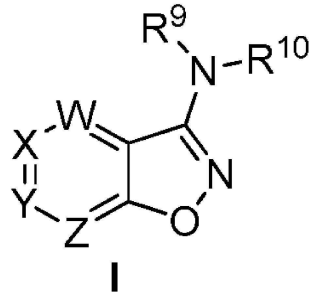
IDO1 및/또는 TDO 억제 활성을 갖는 하기 화학식 I의 3-아미노이속사졸로피리딘 화합물을 포함하는 약학적 조성

(뒷면에 계속)

대 표 도



물이 기재된다:



I

상기 식에서, W는 CR^1, N 또는 N-옥사이드이고; X는 CR^2, N 또는 N-옥사이드이고; Y는 CR^3, N 또는 N-옥사이드이고; Z는 CR^4, N 또는 N-옥사이드이고; W, X, Y, 및 Z 중 적어도 하나는 N 또는 N-옥사이드이고; R^9 및 R^{10}은 정의된 바와 같다. 암과 같은 다양한 병태의 치료에서 그러한 화합물을 이용하는 방법이 또한 기재된다.

(52) CPC특허분류

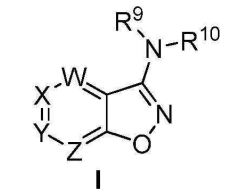
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 13/12 (2018.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 31/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물:



I

상기 식에서, W는 CR^1, N 또는 N-옥사이드이고;

X는 CR^2, N 또는 N-옥사이드이고;

Y는 CR^3, N 또는 N-옥사이드이고;

Z는 CR^4, N 또는 N-옥사이드이고;

여기서 W, X, Y, 및 Z 중 적어도 하나는 N 또는 N-옥사이드이고;

R^1, R^2, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 하기 기: H, 할로, R, -OH, -OR, -OC(O)H, -OC(O)R, $-OC(O)NH_2$, -OC(O)NHR, -OC(O)NRR, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, -NHR, -NRR, -NHC(O)H, -NHC(O)R, -NRC(O)R, $-NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NRR, -NRC(O)NHR, -SH, -SR, -S(O)H, -S(O)R, $-SO_2R$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR$, $-SO_2NRR$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -CN, -C≡CH, -C≡CR, -CH=CHR, -CH=CRR, -CR=CHR, -CR=CRR, $-CO_2H$, $-CO_2R$, -CHO, -C(O)R, $-C(O)NH_2$, -C(O)NHR, -C(O)NRR, -CONHSO$_2$H, -CONHSO$_2$R, -CONRSO$_2$R, 사이클릭 C_3-C_7 알킬아미노, 이미다졸릴, C_1-C_6 알킬피페라지닐, 모르폴리닐 및 티오모르폴리닐로부터 선택되거나;

R^1 및 R^2가 함께 취해지거나, R^2 및 R^3이 함께 취해지거나, R^3 및 R^4가 함께 취해져 O, N 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 포화되거나 부분적으로 포화되거나 완전히 불포화된 탄소 원자의 5 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 독립적으로 R로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되며;

각각의 R은 하기 단락 (a) 및 (b)에 정의된 임의의 기로부터 독립적으로 선택되고:

(a) 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐기, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐기 및 임의로 치환된 C_{3-7} 사이클릭 알킬기 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 사이클릭 알킬기 각각에 대한 하나 이상의 임의의 치환기는 각각 독립적으로 하기 기: 할로, -OH, $-OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHR^5$, $-OC(O)NR^5R^5$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OR^5)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-NR^5R^5$, $-N^+(O^-)R^5R^5$, -NHC(O)H, $-NHC(O)R^5$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)NHR^5$, -SH, $-SR^5$, -S(O)H, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, -CHO, $-C(O)R^5$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-CONHSO_2H$, $-C(O)NHSO_2R^5$, $-C(O)NR^5SO_2R^5$, 사이클릭 C_3-C_7 알킬아미노, 이미다졸릴, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 아제파닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐로부터 선택되고; 이 때 이미다졸릴, 피페라

지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 아제파닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐 기 각각은 하기 기: C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클릭 알킬, 할로, -OH, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)NH_2$ $-OC(O)NHR^7$, $-OC(O)NR^7R^7$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N^+(O^-)R^7R^7$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)NHR^7$, -SH, $-SR^7$, -S(O)H, $-S(O)R^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^7$, $-SO_2NR^7R^7$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R^7$, -CHO, $-C(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-CONHSO_2H$, $-C(O)NHSO_2R^7$, $-C(O)NR^7SO_2R^7$, 임의로 치환된 아릴, 및 12개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 그 고리 시스템에 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴 기 중 하나 이상에 의해 임의로 치환되며; 이 때 상기 아릴 및 헤테로아릴 기 각각에 대한 하나 이상의 임의의 치환기는 각각 독립적으로 하기 기: C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 C_{3-7} 사이클릭 알킬, 할로, -OH, $-OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHR^8$, $-OC(O)NR^8R^8$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-NR^8R^8$, $-N^+(O^-)R^8R^8$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)R^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)NHR^8$, -SH, $-SR^8$, -S(O)H, $-S(O)R^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$, $-SO_2NR^8R^8$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R^8$, -CHO, $-C(O)R^8$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-CONHSO_2H$, $-C(O)NHSO_2R^8$, 및 $-C(O)NR^8SO_2R^8$로부터 선택되고; 이 때 각각의 R^5, R^7 및 R^8은 독립적으로 C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{2-6} 알키닐기 및 C_{3-7} 사이클릭 알킬기로부터 독립적으로 선택된다); 및

(b) 임의로 치환된 아릴, 및 12개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 그 고리 시스템에 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴기 (이 때 하나 이상의 임의의 치환기는 각각 독립적으로 R에 대해 상기 (a)에서 정의된 바와 동일한 임의의 치환기로부터 선택된다);

R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 하기 단락 (a) 및 (b)에 정의된 임의의 기로부터 선택되고:

(a) H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐기, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐기 및 임의로 치환된 C_{3-7} 사이클릭 알킬기 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 사이클릭 알킬 각각에 대한 하나 이상의 임의의 치환기는 각각 독립적으로 하기 기: 할로, -OH, $-OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHR^{11}$, $-OC(O)NR^{11}R^{11}$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OR^{11})_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{11}$, $-NR^{11}R^{11}$, $-N^+(O^-)R^{11}R^{11}$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NR^{11}R^{11}$, $-NR^{11}C(O)NHR^{11}$, -SH, $-SR^{11}$, -S(O)H, $-S(O)R^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^{11}$, $-SO_2NR^{11}R^{11}$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R^{11}$, -CHO, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{11}$, $-CONHSO_2H$, $-C(O)NHSO_2R^{11}$, $-C(O)NR^{11}SO_2R^{11}$, 사이클릭 C_3-C_7 알킬아미노, 이미다졸릴, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 아제파닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐로부터 선택되고; 이 때 사이클릭 C_3-C_7 알킬아미노, 이미다졸릴, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 아제파닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐 기 각각은 하기 기: C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클릭 알킬, 할로, -OH, $-OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHR^{13}$, $-OC(O)NR^{13}R^{13}$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OR^{13})_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{13}$, $-NR^{13}R^{13}$, $-N^+(O)R^{13}R^{13}$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NR^{13}C(O)R^{13}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)NHR^{13}$, -SH, $-SR^{13}$, -S(O)H, $-S(O)R^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^{13}$, $-SO_2NR^{13}R^{13}$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R^{13}$, -CHO, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{13}$, $-CONHSO_2H$, $-C(O)NHSO_2R^{13}$, 및 $-C(O)NR^{13}SO_2R^{13}$ 중 하나 이상에 의해 임의로 치환되며; 이 때 각각의 R^{11} 및 R^{13}은 독립적으로 C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{2-6} 알키

닐기 및 C_{3-7} 사이클릭 알킬기로부터 선택된다); 및

(b) 임의로 치환된 아릴, 및 12개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 그 고리 시스템에 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴 (이 때 상기 아릴 및 헤테로아릴 각각에 대한 하나 이상의 임의의 치환기는 각각 독립적으로 R^9 및 R^{10}에 대해 상기 (a)에서 정의된 바와 동일한 임의의 치환기로부터 선택된다); 또는

(c) R^9 및 R^{10}은 함께 취해져 O, N 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 부분적으로 포화되거나 완전히 불포화된 탄소 원자의 5 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 R^9 및 R^{10}에 대해 상기 (a)에서 정의된 바와 동일한 임의의 치환기로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

청구항 2

제 1항에 있어서, Z가 N 또는 N-옥사이드, 예컨대 N이고, W가 CR^1이고, X가 CR^2이고, Y가 CR^3인 약학적 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, X가 N 또는 N-옥사이드, 예컨대 N이고, W가 CR^1이고, Y가 CR^3이고, Z가 CR^4인 약학적 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, X 및 Z가 둘 모두 N 또는 N-옥사이드, 예컨대 N이고, W가 CR^1이고, Y가 CR^3인 약학적 조성물.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4가, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 H, 할로기, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, -O-R (이 때 R은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 및 임의로 치환된 아릴(예컨대 페닐)로부터 선택된다), -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 임의로 치환된 아릴, 및 12개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 그 고리 시스템에 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴기로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4가, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 7

제 5항에 있어서, 존재하는 경우, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 1개 또는 2개가 H이고, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 H가 아닌 다른 것들이 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 8

제 5항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 존재하고, 할로겐, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 9

제 2항에 있어서, Z가 N 또는 N-옥사이드, 예컨대 N이고, W가 CR^1이고, X가 CR^2이고, Y가 CR^3이고, R^3가 할로겐, -O-R (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터

선택되는 약학적 조성물.

청구항 10

제 2항에 있어서, Z가 N 또는 N-옥사이드, 예컨대 N이고, W가 CR^1이고, X가 CR^2이고, Y가 CR^3이고, R^1이 H이고, R^2 및 R^3 중 하나 또는 둘 모두가 H가 아닌 약학적 조성물.

청구항 11

제 10항에 있어서, H가 아닌 R^2 및 R^3 각각이 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 선택된다), -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 임의로 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 헤테로아릴기로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 12

제 10항에 있어서, H가 아닌 R^2 및 R^3 각각이 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 13

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2가 함께 취해지거나, R^2 및 R^3이 함께 취해지거나, R^3 및 R^4가 함께 취해져 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 포화되거나 부분적으로 포화되거나 완전히 불포화된 탄소 원자의 5 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 고리가 R로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되며, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 고리의 일부가 아닌 것들이 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, O-R (이 때 R은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다), 임의로 치환된 아릴 및 12개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 그 고리 시스템에 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴기로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 14

제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, R^9 및 R^{10}이 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 임의로 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐, 및 12개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 그 고리 시스템에 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴기로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 15

제 1항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 있어서, R^9 및 R^{10} 둘 모두가 H인 약학적 조성물.

청구항 16

제 2항에 있어서, Z가 N 또는 N-옥사이드, 예컨대 N이고, W가 CR^1이고, X가 CR^2이고, Y가 CR^3이고, R^9 및 R^{10} 둘 모두가 H인 약학적 조성물.

청구항 17

제 16항에 있어서, R^1, R^2 및 R^3이 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 18

제 16항에 있어서, R^1, R^2 및 R^3 중 1개 또는 2개가 H이고, R^1, R^2 및 R^3 중 H가 아닌 다른 것들이 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 19

제 16항에 있어서, R^1이 H이고, R^2 및 R^3 둘 모두 중 하나가 H가 아니고, 이 때 H가 아닌 각각의 R^2 및 R^3이 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 20

제 16항에 있어서, R^3가 할로겐, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 21

제 16항에 있어서, R^1이 H이고, R^2 및 R^3 가 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 포화되거나 부분적으로 포화되거나 완전히 불포화된 탄소 원자의 5 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 고리가 임의로 R로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환되는 약학적 조성물.

청구항 22

제 1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 조성물:

5-브로모-4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (1)

이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (2)

5-클로로-4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (3)

4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (4)

4,5,6-트리메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (5)

5-브로모이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (6)

6-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (7)

5-클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (8)

이속사졸로[5,4-b]퀴놀린-3-아민 (9)

5,6,7,8-테트라하이드로이속사졸로[5,4-b]퀴놀린-3-아민 (10)

6-클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (11)

이속사졸로[5,4-d]피리미딘-3-아민 (12)

4-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (13)

5-플루오로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (14)

6-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (15)

5-아이오도이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (16)

이속사졸로[4,5-c]피리딘-3-아민 (17)

N^6,N^6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (18)

N^4,N^4-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,4-디아민 (19)

5-클로로-N^3,4,6-트리메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (20)

5-클로로-N^3,N^3,4,6-테트라메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (21)

5-(3-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (22)

5-(2-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (23)

5-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (24)

5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (25)

5-(피리딘-3-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (26)

5-(피리딘-4-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (27)

2-(3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)페놀 (28)

4-(3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)페놀 (29)

5-(4-플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (30)

5-(3-플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (31)

5-(2,4-디플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (32)

5-(3,5-디플루오로-2-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (33)

5-(2,4-디클로로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (34)

5-(2,3,4-트리클로로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (35)

5-(4-(트리플루오로메틸페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (36)

5-(3-아미노페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (37)

메틸 3-(3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)벤조에이트 (38)

5-(6-플루오로피리딘-3-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (39)

5-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (40)

6-메톡시이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (41)

6-클로로-4-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (42)

이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (43)

5-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (44)

5,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (45)

6-메틸-4-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (46)

6-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (47)

6-이소프로필이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (48)

5-니트로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (49)

에틸 3-아미노-6-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-카르복실레이트 (50)

4-메톡시이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (51)

5-(디플루오로메톡시)-4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (52)

에틸 3-아미노-6-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-카르복실레이트 (53)

에틸 3-아미노-6-(디플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-카르복실레이트 (54)

5-플루오로-6-모르폴리노이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (55)

N6-사이클로프로필-5-플루오로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (56)

5-플루오로-N6,N6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (57)

6-(퓨란-2-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (58)

6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]이속사졸로[4,5-e]피리딘-3-아민 (59)

6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]이속사졸로[4,5-e]피리딘-3-아민 (60)

6,6-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이속사졸로[5,4-b]퀴놀린-3-아민 (61)

7,8-디하이드로-5H-이속사졸로[5,4-b]피라노[3,4-e]피리딘-3-아민 (62)

6-(메틸티오)이속사졸로[5,4-d]피리미딘-3-아민 (63)

6-메틸이속사졸로[5,4-d]피리미딘-3-아민 (64)

4-(메틸티오)-6-페닐이속사졸로[5,4-d]피리미딘-3-아민 (65)

6-클로로-5-플루오로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (66)

5,6-디클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (67)

6-클로로-4-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (68)

5-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (69)

6-(4-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (70)

6-(4-플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (71)

6-(2,4-디클로로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (72)

6-(2,4-디플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (73)

6-(2-티에닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (74)

6-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (75)

6-(3-(디메틸아미노)프로폭시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (76)

6-(2-(디메틸아미노)에톡시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민(77)

6-(2-모르폴리노에톡시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (78)

6-(메틸티오)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (79)

6-(메틸설포닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (80)

3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-6-카르복실산 (81)

메틸 3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-6-카르복실레이트 (82)

6-페녹시이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (83)

6-(2-클로로페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (84)

6-(3-클로로페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (85)

6-(4-클로로페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (86)

6-(2-(트리플루오로메톡시)페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (87)

6-(3-(트리플루오로메톡시)페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (88)

6-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (89)

6-(2-메톡시페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (90)

6-(3-메톡시페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (91)

6-(4-메톡시페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (92)

6-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (93)

N^6-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (94)

N^6-(3-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (95) 및

N^6-(4-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (96),

및 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제 1항 내지 제 22항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 IDO1 억제제인 약학적 조성물.

청구항 24

제 1항 내지 제 22항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 TDO 억제제인 약학적 조성물.

청구항 25

제 1항 내지 제 22항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 IDO1 억제제 및 TDO 억제제 둘 모두인 약학적 조성물.

청구항 26

하기로부터 선택된 제 1항에 정의된 화학식 I의 화합물:

5-브로모-4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (1)

4,5,6-트리메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (5)

5-클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (8)

4-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (13)

5-플루오로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (14)

6-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (15)

5-아이오도이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (16)

N^6,N^6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (18)

N^4,N^4-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,4-디아민 (19)

5-클로로-N^3,4,6-트리메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (20)

5-클로로-N^3,N^3,4,6-테트라메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (21)

5-(3-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (22)

5-(2-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (23)

5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (25)

5-(피리딘-3-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (26)

5-(피리딘-4-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (27)

2-(3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)페놀 (28)

4-(3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)페놀 (29)

5-(4-플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (30)

5-(3-플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (31)

5-(2,4-디플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (32)

5-(3,5-디플루오로-2-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (33)

5-(2,4-디클로로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (34)

5-(2,3,4-트리클로로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (35)

5-(4-(트리플루오로메틸페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (36)

5-(3-아미노페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (37)

메틸 3-(3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)벤조에이트 (38)

5-(6-플루오로피리딘-3-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (39)

5-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (40)

6-클로로-4-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (42)

이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (43)

5-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (44)

5,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (45)

6-메틸-4-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (46)

6-이소프로필이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (48)

5-니트로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (49)

에틸 3-아미노-6-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-카르복실레이트 (50)

4-메톡시이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (51)

5-(디플루오로메톡시)-4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (52)

에틸 3-아미노-6-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-카르복실레이트 (53)

에틸 3-아미노-6-(디플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-카르복실레이트 (54)

5-플루오로-6-모르폴리노이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (55)

N6-사이클로프로필-5-플루오로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (56)

5-플루오로-N6,N6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (57)

6-(퓨란-2-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (58)

6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]이속사졸로[4,5-e]피리딘-3-아민 (60)

6,6-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이속사졸로[5,4-b]퀴놀린-3-아민 (61)

7,8-디하이드로-5H-이속사졸로[5,4-b]피라노[3,4-e]피리딘-3-아민 (62)

6-(메틸티오)이속사졸로[5,4-d]피리미딘-3-아민 (63)

4-(메틸티오)-6-페닐이속사졸로[5,4-d]피리미딘-3-아민 (65)

6-클로로-5-플루오로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (66)

5,6-디클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (67)

6-클로로-4-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (68)

5-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (69)

6-(4-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (70)

6-(4-플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (71)

6-(2,4-디클로로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (72)

6-(2,4-디플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (73)

6-(2-티에닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (74)

6-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (75)

6-(3-(디메틸아미노)프로폭시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (76)

6-(2-(디메틸아미노)에톡시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민(77)

6-(2-모르폴리노에톡시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (78)

6-(메틸티오)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (79)

6-(메틸설포닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (80)

3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-6-카르복실산 (81)

메틸 3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-6-카르복실레이트 (82)

6-페녹시이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (83)

6-(2-클로로페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (84)

6-(3-클로로페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (85)

6-(4-클로로페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (86)

6-(2-(트리플루오로메톡시)페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (87)

6-(3-(트리플루오로메톡시)페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (88)

6-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (89)

6-(2-메톡시페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (90)

6-(3-메톡시페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (91)

6-(4-메톡시페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (92)

6-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (93)

N^6-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (94)

N^6-(3-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (95)

N^6-(4-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (96),

및 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 27

약제의 제조에서의 제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 28

인간을 포함하는 온혈 동물에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 29

인간을 포함하는 온혈 동물에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도로서, 이 때 상기 치료가 화학식 I의 화합물 및 화학요법제, 항암 백신과 같은 면역-조절제, 면역 검사점 단백질의 조절제, 채용된 T 세포 면역치료제(예를 들어, 키메라 항원 수용체 T 세포(CART 세포)), 및 방사선요법으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가적인 작용제의 투여를 포함하고, 이 때 추가적인 작용제가 화학식 I의 화합물의 투여 전, 동안 또는 후에 투여되는, 용도.

청구항 30

제 29항에 있어서, 추가적인 작용제가 면역-조절제를 포함하는 용도.

청구항 31

동물에 치료적 유효량의 제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 포함하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법.

청구항 32

인간을 포함하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법으로서, 이 때 상기 방법이 동물에 치료적 유효량의 제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하고, 이 때 상기 방법이 화학요법제, 항암 백신과 같은 면역-조절제, 면역 검사점 단백질의 조절제, 채용된 T 세포 면역치료제(예를 들어, 키메라 항원 수용체 T 세포(CART 세포)), 및 방사선요법으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 작용제를 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 이 때 추가적인 작용제가 화학식 I의 화합물의 투여 전, 동안 또는 후에 투여되는, 방법.

청구항 33

제 32항에 있어서, 추가적인 작용제가 면역-조절제를 포함하는 방법.

청구항 34

동물에 인돌아민 2,3-디옥시게나제 1 (IDO1) 억제 활성을 갖는 제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 IDO1을 억제하기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간을 포함하는 온혈 동물에서 IDO1을 억제하는 방법.

청구항 35

동물에 트립토판-2,3-디옥시게나제 (TDO) 억제 활성을 갖는 제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 TDO를 억제하기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간을 포함하는 온혈 동물에서 TDO을 억제하는 방법.

청구항 36

동물에 IDO1 및 TDO 둘 모두의 억제 활성을 갖는 제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 IDO1 및 TDO를 억제하기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간을 포함하는 온혈 동물에서 IDO1 및 TDO를 억제하는 방법.

청구항 37

(a) 제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및

(b) 화학요법제, 항암 백신과 같은 면역-조절제, 면역 검사점 단백질의 조절제 및 채용된 T 세포 면역치료제(예를 들어, 키메라 항원 수용체 T 세포(CART 세포))로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가적인 작용제를 포함하는, 약학적 조합물 또는 키트.

청구항 38

염증 질환, 감염증, 중추신경계 질환 또는 장애, 관상동맥 심장 질환, 만성 신부전, 마취후 인지 기능장애, 여성 생식 건강과 관련된 병태 또는 장애, 및 백내장으로 구성된 군으로부터 선택된 병태 또는 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서의 제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 39

인간을 포함하는 온혈 동물에서 염증 질환, 감염증, 중추신경계 질환 또는 장애, 관상동맥 심장 질환, 만성 신부전, 마취후 인지 기능장애, 여성 생식 건강과 관련된 병태 또는 장애, 및 백내장으로 구성된 군으로부터 선택된 병태 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 이 때 상기 방법이 동물에 치료적 유효량의 제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 3-아미노이속사졸로피리딘, 이들을 함유하는 약학적 조성물 및 약제로서 이들의 용도, 및 보다 특히 단독으로 또는 항암 백신, 다른 유형의 면역조절 치료제, 방사선 및 다른 화학요법제와 같은 다른 작용제와 함께, 암 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 인돌아민 2,3-디옥시게나제 1(IDO1)는 키누레닌으로 트립토판 전환의 첫 번째 및 속도 제한 단계를 촉매화하고, 면역 시스템을 억제하기 위해 광범위한 범위의 암에서 발현된다 (Uyttenhove *et al., J. Nat. Med.* **2003**, 9, 1269). 임상 종양에서의 높은 IDO1 발현은 폐암, 결장직장암, 유방암, 흑색종 및 부인과 암을 포함하는 광범위한 범위의 암에서 불량한 환자 예후와 관련이 있는 것으로 나타났다. 뮤린 흑색종 세포주에서 IDO1 유전자의 침묵(silencing)은 마우스에 이식될 때 종양을 형성하는 세포의 능력을 감소시켰는데 (Zheng *et al., J. Immunol.* **2006**, 177, 5639), 이는 암 중재를 위한 표적으로서 IDO1을 확인시켜 준다. 많은 그룹이 암 환자에서 종양 면역성을 회복하기 위한 접근법으로서 IDO1의 소분자 억제제 개발을 추구해 왔다. 이러한 억제제는 단독으로 또는 다른 표준 화학요법과 병용하여 항종양 활성을 나타낼 가능성이 있어야 한다. 소분자 억제제로 IDO1 효소의 다운스트림 신호전달을 차단하는 것은 또한 다른 면역조절 접근법, 예컨대 항암 백신 투여, 면역 검사점 단백질의 조절(예컨대 CTLA4 및 PD1-4) 및 채용된 T-세포 치료의 이용(예컨대 CART 세포)과 함께 상승작용할 잠재력을 가지고 있다(Mautina *et al.*, Proceedings of the AACR Annual Meeting, 2014, Poster 5023). 초기 연구에서는 IDO1의 경쟁적 억제제로서 1-메틸트립토판(1-MT)과 같은 트립토판의 유도체를 사용하였고(Cady and Sono, *Arch. Biochem. Biophys.* **1991**, 291, 326) IDO1이 암의 약리학적 개입을 위한 매력적인 표적이 될 것이라는 개념의 증거를 제공하였다(Hou *et al., Cancer Res.* **2007**, 614). 해양 무척추 동물로부터 단리된 천연 생성물은 트립토판 유도체보다 상당히 높은 효능으로 IDO1을 억제한다. nM 농도의 활성으로, 현재까지 설명된 가장 강력한 IDO1 억제제 중 하나는 해양 스폰지에서 분리된 엑시구아민(exiguamine)이다(Brastianos *et al., J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 16046). 해양 히드로충으로부터 단리된 두 개의 애눌린(annulin)은 nM 농도에서 활성을 나타내었고, 낮은 nM 효능을 지닌 일련의 IDO1 억제성 피라노나프토퀴논을 생성하는 의약 화학 프로그램을 자극하였다(Pereira *et al., J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1496; Kumar *et al., J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1706). 화합물 라이브러리의 높은 처리량 스크리닝은 IDO1의 하이드록시아미딘 억제제의 구조적 부류의 발견 및 최적화로 이어졌다(Yue *et al., J. Med. Chem.* **2009**, 52, 7364). 세포 내 효소에 대해 nM 효능 및 경구 생체이용률을 갖는 최적화된 하이드록시아미딘 후보가 현재 임상 시험 중에 있다(Newton *et al., J Clin Oncol.* **2012**, 30, (Suppl; abstract 2500)). 이미다조이소인돌 부류의 또 다른 강력한 IDO 억제제가 또한 현재 초기 단계의 임상 시험 중에 있다(Mautina *et al.*, Proceedings of the AACR Annual Meeting, 2013).

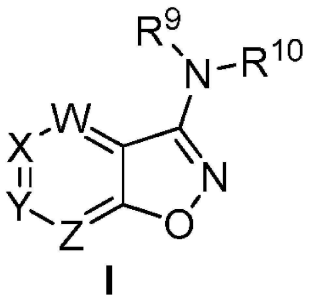
[0003] 트립토판2,3-디옥시게나제 (TDO)는 트립토판 분해 경로의 또 다른 핵심 효소이다. TDO 억제제는 또한 암 및 다른 병태의 치료에 광범위한 범위의 치료 효능을 가질 수 있다.

[0004] 본 발명의 목적은 3-아미노이속사졸로피리딘 화합물, 및 의학에서, 예를 들어 암 치료에서, 이들의 용도를 제공하거나, 적어도 대중에게 유용한 선택을 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0005] **발명의 개요**

[0006] 첫 번째 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:



I

[0007]

[0008] 상기 식에서, W는 CR^1, N 또는 N-옥사이드이고;

[0009] X는 CR^2, N 또는 N-옥사이드이고;

[0010] Y는 CR^3, N 또는 N-옥사이드이고;

[0011] Z는 CR^4, N 또는 N-옥사이드이고;

[0012] 여기서 W, X, Y, 및 Z 중 적어도 하나는 N 또는 N-옥사이드이고;

[0013] R^1, R^2, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 하기 기: H, 할로, R, -OH, -OR, -OC(O)H, -OC(O)R, $-OC(O)NH_2$, -OC(O)NHR, -OC(O)NRR, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, -NHR, -NRR, -NHC(O)H, -NHC(O)R, -NRC(O)R, $-NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NRR, -NRC(O)NHR, -SH, -SR, -S(O)H, -S(O)R, $-SO_2R$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR$, $-SO_2NRR$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -CN, -C≡CH, -C≡CR, -CH=CHR, -CH=CRR, -CR=CHR, -CR=CRR, $-CO_2H$, $-CO_2R$, -CHO, -C(O)R, $-C(O)NH_2$, -C(O)NHR, -C(O)NRR, -CONHSO2H, $-CONHSO_2R$, $-CONRSO_2R$, 사이클릭 C_3-C_7 알킬아미노, 이미다졸릴, C_1-C_6 알킬피페라지닐, 모르폴리닐 및 티오모르폴리닐로부터 선택되거나;

[0014] R^1 및 R^2가 함께 취해지거나, R^2 및 R^3이 함께 취해지거나, R^3 및 R^4가 함께 취해져 O, N 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 포화되거나 부분적으로 포화되거나 완전히 불포화된 탄소 원자의 5 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 독립적으로 R로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되며;

[0015] 각각의 R은 하기 단락 (a) 및 (b)에 정의된 임의의 기로부터 독립적으로 선택되고:

[0016] (a) 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐기, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐기 및 임의로 치환된 C_{3-7} 사이클릭 알킬기 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 사이클릭 알킬기 각각에 대한 하나 이상의 임의의 치환기는 각각 독립적으로 하기 기: 할로, -OH, $-OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHR^5$, $-OC(O)NR^5R^5$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OR^5)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-NR^5R^5$, $-N^+(O^-)R^5R^5$, -NHC(O)H, $-NHC(O)R^5$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NR^5R^5$, $-NR^5C(O)NHR^5$, -SH, $-SR^5$, -S(O)H, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, -CHO, $-C(O)R^5$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-CONHSO_2H$, $-C(O)NHSO_2R^5$, $-C(O)NR^5SO_2R^5$, 사이클릭 C_3-C_7 알킬아미노, 이미다졸릴, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 아제파닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐로부터 선택되고; 이 때 이미다졸릴, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 아제파닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐 기 각각은 하기 기: C_{1-6}

알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클릭 알킬, 할로, -OH, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-OC(O)NH_2$ $-OC(O)NHR^7$, $-OC(O)NR^7R^7$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N^+(O^-)R^7R^7$, -NHC(O)H, $-NHC(O)R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)NHR^7$, -SH, $-SR^7$, -S(O)H, $-S(O)R^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^7$, $-SO_2NR^7R^7$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R^7$, -CHO, $-C(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-CONHSO_2H$, $-C(O)NHSO_2R^7$, $-C(O)NR^7SO_2R^7$, 임의로 치환된 아릴, 및 12개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 그 고리 시스템에 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴 기 중 하나 이상에 의해 임의로 치환되며; 이 때 상기 아릴 및 헤테로아릴 기 각각에 대한 하나 이상의 임의의 치환기는 각각 독립적으로 하기 기: C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 C_{3-7} 사이클릭 알킬, 할로, -OH, $-OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHR^8$, $-OC(O)NR^8R^8$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OR^8)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-NR^8R^8$, $-N^+(O^-)R^8R^8$, -NHC(O)H, $-NHC(O)R^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)NHR^8$, -SH, $-SR^8$, -S(O)H, $-S(O)R^8$, $-SO_2R^8$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^8$, $-SO_2NR^8R^8$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R^8$, -CHO, $-C(O)R^8$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-CONHSO_2H$, $-C(O)NHSO_2R^8$, 및 $-C(O)NR^8SO_2R^8$로부터 선택되고; 이 때 각각의 R^5, R^7 및 R^8은 독립적으로 C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{2-6} 알키닐기 및 C_{3-7} 사이클릭 알킬기로부터 독립적으로 선택된다); 및

[0017] (b) 임의로 치환된 아릴, 및 12개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 그 고리 시스템에 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴기 (이 때 하나 이상의 임의의 치환기는 각각 독립적으로 R에 대해 상기 (a)에서 정의된 바와 동일한 임의의 치환기로부터 선택된다);

[0018] R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 하기 단락 (a) 및 (b)에 정의된 임의의 기로부터 선택되고:

[0019] (a) H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐기, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐기 및 임의로 치환된 C_{3-7} 사이클릭 알킬기 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 사이클릭 알킬 각각에 대한 하나 이상의 임의의 치환기는 각각 독립적으로 하기 기: 할로, -OH, $-OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHR^{11}$, $-OC(O)NR^{11}R^{11}$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OR^{11})_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{11}$, $-NR^{11}R^{11}$, $-N^+(O^-)R^{11}R^{11}$, -NHC(O)H, $-NHC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NR^{11}R^{11}$, $-NR^{11}C(O)NHR^{11}$, -SH, $-SR^{11}$, -S(O)H, $-S(O)R^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^{11}$, $-SO_2NR^{11}R^{11}$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R^{11}$, -CHO, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{11}$, $-CONHSO_2H$, $-C(O)NHSO_2R^{11}$, $-C(O)NR^{11}SO_2R^{11}$, 사이클릭 C_3-C_7 알킬아미노, 이미다졸릴, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 아제파닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐로부터 선택되고; 이 때 사이클릭 C_3-C_7 알킬아미노, 이미다졸릴, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 아제파닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐 기 각각은 하기 기: C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-7} 사이클릭 알킬, 할로, -OH, $-OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHR^{13}$, $-OC(O)NR^{13}R^{13}$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OR^{13})_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{13}$, $-NR^{13}R^{13}$, $-N^+(O^-)R^{13}R^{13}$, -NHC(O)H, $-NHC(O)R^{13}$, $-NR^{13}C(O)R^{13}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NR^{13}R^{13}$, $-NR^{13}C(O)NHR^{13}$, -SH, $-SR^{13}$, -S(O)H, $-S(O)R^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^{13}$, $-SO_2NR^{13}R^{13}$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R^{13}$, -CHO, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{13}$, $-CONHSO_2H$, $-C(O)NHSO_2R^{13}$, 및 $-C(O)NR^{13}SO_2R^{13}$ 중 하나 이상에 의해 임의로 치환되며; 이 때 각각의 R^{11} 및 R^{13}은 C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{2-6} 알키닐기 및 C_{3-7} 사이클릭 알킬기로부터 독립적으로 선택된다); 및

[0020] (b) 임의로 치환된 아릴, 및 12개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 그 고리 시스템에 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴기 (이 때 상기 아릴 및 헤테로아릴 각각에 대한 하나 이상의 임의의 치환기는 각각 독립적으로 R^9 및 R^{10}에 대해 상기 (a)에서 정의된 바와 동일한 임의의 치환기로부터 선택된다); 또는

[0021] (c) R^9 및 R^{10}은 함께 취해져 O, N 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 부분적으로 포화되거나 완전히 불포화된 탄소 원자의 5 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 R^9 및 R^{10}에 대해 상기 (a)에서 정의된 바와 동일한 임의의 치환기로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0023] 또 다른 양태에서, 본 발명은 의학에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0024] 추가 양태에서, 본 발명은 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0025] 추가 양태에서, 본 발명은 인간을 포함하는 온혈 동물에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0026] 추가 양태에서, 본 발명은 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0027] 추가 양태에서, 본 발명은 인간을 포함하는 온혈 동물에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0028] 추가 양태에서, 본 발명은 인간을 포함하는 온혈 동물에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공하고, 이 때 상기 치료는 화학식 I의 화합물 및 화학요법제, 항암 백신과 같은 면역-조절제, 면역 검사점 단백질의 조절제, 채용된 T 세포 면역치료제(예를 들어, 키메라 항원 수용체 T 세포(CART 세포)), 및 방사선요법으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가적인 작용제의 투여를 포함하고, 이 때 추가적인 작용제는 화학식 I의 화합물의 투여 전, 동안 또는 후에 투여된다. 특정 구체예에서, 추가적인 작용제는 면역-조절제를 포함한다.

[0029] 추가 양태에서, 본 발명은 동물에 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 포함하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0030] 추가 양태에서, 본 발명은 인간을 포함하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 이 때 상기 방법은 동물에 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하고, 이 때 상기 방법은 화학요법제, 항암 백신과 같은 면역-조절제, 면역 검사점 단백질의 조절제, 채용된 T 세포 면역치료제(예를 들어, 키메라 항원 수용체 T 세포(CART 세포)), 및 방사선요법으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 작용제를 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 이 때 추가적인 작용제는 화학식 I의 화합물의 투여 전, 동안 또는 후에 투여된다. 특정 구체예에서, 추가적인 작용제는 면역-조절제를 포함한다.

[0031] 추가 양태에서, 본 발명은 동물에 2,3-디옥시게나제 1 (IDO1) 억제 활성을 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 IDO1을 억제하기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간을 포함하는 온혈 동물에서 IDO1을 억제하는 방법을 제공한다.

[0032] 추가 양태에서, 본 발명은 동물에 트립토판2,3-디옥시게나제 (TDO) 억제 활성을 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 TDO를 억제하기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간을 포함하는 온혈 동물에서 TDO를 억제하는 방법을 제공한다.

[0033] 추가 양태에서, 본 발명은 동물에 IDO1 및 TDO 둘 모두의 억제 활성을 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 IDO1 및 TDO를 억제하기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간을 포함하는 온혈 동물에서 IDO1 및 TDO를 억제하는 방법을 제공한다.

[0034] 추가 양태에서, 본 발명은,

[0035] (a) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및

[0036] (b) 화학요법제, 및 항암 백신과 같은 면역-조절제, 면역 검사점 단백질의 조절제 및 채용된 T 세포 면역치료제(예를 들어, 키메라 항원 수용체 T 세포(CART 세포))로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가적인 작용제를 포함하는, 약학적 조합물 또는 키트를 제공한다.

[0037] 추가 양태에서, 본 발명은,

[0038] (a) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및

[0039] (b) 화학요법제, 및 항암 백신과 같은 면역-조절제, 면역 검사점 단백질의 조절제 및 채용된 T 세포 면역치료제(예를 들어, 키메라 항원 수용체 T 세포(CART 세포))로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가적인 작용제를 포함하는, 암을 치료하는데 사용되는 약학적 조합물 또는 키트를 제공한다.

[0040] 추가 양태에서, 본 발명은 염증 질환, 감염증, 중추신경계 질환 또는 장애, 관상동맥 심장 질환, 만성 신부전, 마취후 인지 기능장애, 여성 생식 건강과 관련된 병태 또는 장애, 및 백내장으로 구성된 군으로부터 선택된 병태 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0041] 추가 양태에서, 본 발명은 염증 질환, 감염증, 중추신경계 질환 또는 장애, 관상동맥 심장 질환, 만성 신부전, 마취후 인지 기능장애, 여성 생식 건강과 관련된 병태 또는 장애, 및 백내장으로 구성된 군으로부터 선택된 병태 또는 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0042] 추가 양태에서, 본 발명은 인간을 포함하는 온혈 동물에서 염증 질환, 감염증, 중추신경계 질환 또는 장애, 관상동맥 심장 질환, 만성 신부전, 마취후 인지 기능장애, 여성 생식 건강과 관련된 병태 또는 장애, 및 백내장으로 구성된 군으로부터 선택된 병태 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 이 때 상기 방법은 동물에 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0043] 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 임의의 조성물, 방법, 용도 및 다른 양태에 사용될 수 있는 화학식 I의 화합물의 특정 구체예는 아래의 번호가 매겨진 단락 (1) 내지 (30)에 기재되어 있다.

[0044] (1). 본 발명의 첫 번째 양태에 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0045] (2). W, X, Y, 및 Z가 모두 본 발명의 첫 번째 양태에 상기 정의된 바와 같고,

[0046] R^1, R^2, R^3 및 R^4가 각각 독립적으로 하기 기: H, 할로, R, -OH, -OR, -OC(O)H, -OC(O)R, $-OC(O)NH_2$, -OC(O)NHR, -OC(O)NRR, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, -NHR, -NRR, -NHC(O)H, -NHC(O)R, -NRC(O)R, $-NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NRR, -NRC(O)NHR, -SH, -SR, -S(O)H, -S(O)R, $-SO_2R$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR$, $-SO_2NRR$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, -CN, -C≡CH, -C≡CR, -CH=CHR, -CH=CRR, -CR=CHR, -CR=CRR, $-CO_2H$, $-CO_2R$, -CHO, -C(O)R, $-C(O)NH_2$, -C(O)NHR, -C(O)NRR, $-CONHSO_2H$, $-CONHSO_2R$, $-CONRSO_2R$, 사이클릭 C_3-C_7 알킬아미노, 이미다졸릴, C_1-C_6 알킬피페라지닐, 모르폴리닐 및 티오모르폴리닐로부터 선택되거나;

[0047] R^1 및 R^2가 함께 취해지거나, R^2 및 R^3이 함께 취해지거나, R^3 및 R^4가 함께 취해져 O, N 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 포화되거나 부분적으로 포화되거나 완전히 불포화된 탄소 원자의 5 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리가 독립적으로 R로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되며;

[0048] 각각의 R이 하기 단락 (a) 및 (b)에 정의된 다음의 기로부터 독립적으로 선택되고:

[0049] (a) 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐기, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐기 및 임의로 치환된 C_{3-7} 사이클릭 알킬기 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 사이클릭 알킬기 각각에 대한 하나 이상의 임의의 치환기가 각각 독립적으로 하기 기: 할로, -OH, $-OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHR^5$, $-OC(O)NR^5R^5$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(OR^5)_2$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-NR^5R^5$, $-N^+(O^-)R^5R^5$, -NHC(O)H, $-NHC(O)R^5$, $-NR^5C(O)R^5$, $-NHC(O)NH_2$,

-NHC(O)NR^{5}R^5, -NR^{5}C(O)NHR^5, -SH, -SR^5, -S(O)H, -S(O)R^5, -SO$_2$R^5, -SO$_2$NH$_2$, -SO$_2$NHR^5, -SO$_2$NR^{5}R^5, -CF$_3$, -OCF$_3$, -OCHF$_2$, -CN, -CO$_2$H, -CO$_2$R^5, -CHO, -C(O)R^5, -C(O)NH$_2$, -C(O)NHR^5, -C(O)NR^{5}R^5, -CONHSO$_2$H, -C(O)NHSO$_2$R^5, -C(O)NR^{5}SO$_2$R^5, 사이클릭 C$_3$-C$_7$ 알킬아미노, 이미다졸릴, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 아제파닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐로부터 선택되고; 이 때 이미다졸릴, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 아제파닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐 기 각각이 하기 기: C$_{1-6}$ 알킬, C$_{2-6}$ 알케닐, C$_{2-6}$ 알키닐, C$_{3-7}$ 사이클릭 알킬, 할로, -OH, -OR^7, -OC(O)R^7, -OC(O)NH$_2$ -OC(O)NHR^7, -OC(O)NR^{7}R^7, -OP(O)(OH)$_2$, -OP(O)(OR^7)$_2$, -NO$_2$, -NH$_2$, -NHR^7, -NR^{7}R^7, -N$^+$(O$^-$)R^{7}R^7, -NHC(O)H, -NHC(O)R^7, -NR^{7}C(O)R^7, -NHC(O)NH$_2$, -NHC(O)NR^{7}R^7, -NR^{7}C(O)NHR^7, -SH, -SR^7, -S(O)H, -S(O)R^7, -SO$_2$R^7, -SO$_2$NH$_2$, -SO$_2$NHR^7, -SO$_2$NR^{7}R^7, -CF$_3$, -OCF$_3$, -OCHF$_2$, -CN, -CO$_2$H, -CO$_2$R^7, -CHO, -C(O)R^7, -C(O)NH$_2$, -C(O)NHR^7, -C(O)NR^{7}R^7, -CONHSO$_2$H, -C(O)NHSO$_2$R^7, -C(O)NR^{7}SO$_2$R^7, 임의로 치환된 아릴, 및 12개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 그 고리 시스템에 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴 기 중 하나 이상에 의해 임의로 치환되며; 이 때 상기 아릴 및 헤테로아릴 기 각각에 대한 하나 이상의 임의의 치환기가 각각 독립적으로 하기 기: C$_{1-6}$ 알킬, C$_{2-6}$ 알케닐, C$_{2-6}$ 알키닐 또는 C$_{3-7}$ 사이클릭 알킬, 할로, -OH, -OR^8, -OC(O)R^8, -OC(O)NH$_2$, -OC(O)NHR^8, -OC(O)NR^{8}R^8, -OP(O)(OH)$_2$, -OP(O)(OR^8)$_2$, -NO$_2$, -NH$_2$, -NHR^8, -NR^{8}R^8, -N$^+$(O$^-$)R^{8}R^8, -NHC(O)H, -NHC(O)R^8, -NR^{8}C(O)R^8, -NHC(O)NH$_2$, -NHC(O)NR^{8}R^8, -NR^{8}C(O)NHR^8, -SH, -SR^8, -S(O)H, -S(O)R^8, -SO$_2$R^8, -SO$_2$NH$_2$, -SO$_2$NHR^8, -SO$_2$NR^{8}R^8, -CF$_3$, -OCF$_3$, -OCHF$_2$, -CN, -CO$_2$H, -CO$_2$R^8, -CHO, -C(O)R^8, -C(O)NH$_2$, -C(O)NHR^8, -C(O)NR^{8}R^8, -CONHSO$_2$H, -C(O)NHSO$_2$R^8, 및 -C(O)NR^{8}SO$_2$R^{8}로부터 선택되고; 이 때 각각의 R^5, R^7 및 R^{8}이 독립적으로 C$_{1-6}$ 알킬기, C$_{2-6}$ 알케닐기, C$_{2-6}$ 알키닐기 및 C$_{3-7}$ 사이클릭 알킬기로부터 독립적으로 선택된다); 및

[0050] (b) 임의로 치환된 아릴, 및 12개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 그 고리 시스템에 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴기 (이 때 각각의 아릴 및 헤테로아릴에 대한 하나 이상의 임의의 치환기가 각각 독립적으로 R에 대해 상기 (a)에서 정의된 바와 동일한 임의의 치환기로부터 선택된다);

[0051] R^9 및 R^{10}이 각각 독립적으로 하기 단락 (a) 및 (b)에 정의된 다음의 기로부터 선택되고:

[0052] (a) H, 임의로 치환된 C$_{1-6}$ 알킬기, 임의로 치환된 C$_{2-6}$ 알케닐기, 임의로 치환된 C$_{2-6}$ 알키닐기 및 임의로 치환된 C$_{3-7}$ 사이클릭 알킬기 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 사이클릭 알킬 각각에 대한 하나 이상의 임의의 치환기가 각각 독립적으로 하기 기: 할로, -OH, -OR^{11}, -OC(O)R^{11}, -OC(O)NH$_2$, -OC(O)NHR^{11}, -OC(O)NR^{11}R^{11}, -OP(O)(OH)$_2$, -OP(O)(OR^{11})$_2$, -NO$_2$, -NH$_2$, -NHR^{11}, -NR^{11}R^{11}, -N$^+$(O$^-$)R^{11}R^{11}, -NHC(O)H, -NHC(O)R^{11}, -NR^{11}C(O)R^{11}, -NHC(O)NH$_2$, -NHC(O)NR^{11}R^{11}, -NR^{11}C(O)NHR^{11}, -SH, -SR^{11}, -S(O)H, -S(O)R^{11}, -SO$_2$R^{11}, -SO$_2$NH$_2$, -SO$_2$NHR^{11}, -SO$_2$NR^{11}R^{11}, -CF$_3$, -OCF$_3$, -OCHF$_2$, -CN, -CO$_2$H, -CO$_2$R^{11}, -CHO, -C(O)R^{11}, -C(O)NH$_2$, -C(O)NHR^{11}, -C(O)NR^{11}R^{11}, -CONHSO$_2$H, -C(O)NHSO$_2$R^{11}, -C(O)NR^{11}SO$_2$R^{11}, 사이클릭 C$_3$-C$_7$ 알킬아미노, 이미다졸릴, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 아제파닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐로부터 선택되고; 이 때 사이클릭 C$_3$-C$_7$ 알킬아미노, 이미다졸릴, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 아제파닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐 기 각각이 하기 기: C$_{1-6}$ 알킬, C$_{2-6}$ 알케닐, C$_{2-6}$ 알키닐, C$_{3-7}$ 사이클릭 알킬, 할로, -OH, -OR^{13}, -OC(O)R^{13}, -OC(O)NH$_2$, -OC(O)NHR^{13}, -OC(O)NR^{13}R^{13}, -OP(O)(OH)$_2$, -OP(O)(OR^{13})$_2$, -NO$_2$, -NH$_2$, -NHR^{13}, -NR^{13}R^{13}, -N$^+$(O$^-$)R^{13}R^{13},

-NHC(O)H, -NHC(O)R^{13}, -NR^{13}C(O)R^{13}, -NHC(O)NH_2, -NHC(O)$NR^{13}R^{13}$, -NR^{13}C(O)NHR^{13}, -SH, -SR^{13}, -S(O)H, -S(O)R^{13}, -SO_2R^{13}, -SO_2NH_2, -SO_2NHR^{13}, -$SO_2NR^{13}R^{13}$, -CF_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, -CN, -CO_2H, -CO_2R^{13}, -CHO, -C(O)R^{13}, -C(O)NH_2, -C(O)NHR^{13}, -C(O)$NR^{13}R^{13}$, -CONHSO_2H, -C(O)NHSO_2R^{13}, 및 -C(O)$NR^{13}SO_2R^{13}$ 중 하나 이상에 의해 임의로 치환되며; 이 때 각각의 R^{11} 및 R^{13}이 독립적으로 C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{2-6} 알키닐기 및 C_{3-7} 사이클릭 알킬기로부터 독립적으로 선택된다); 및

[0053] (b) 임의로 치환된 아릴, 및 12개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 그 고리 시스템에 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴기 (이 때 상기 아릴 및 헤테로아릴 각각에 대한 하나 이상의 임의의 치환기가 각각 독립적으로 R^9 및 R^{10}에 대해 상기 (a)에서 정의된 바와 동일한 임의의 치환기로부터 선택된다); 또는

[0054] (c) R^9 및 R^{10}이 함께 취해져 O, N 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 부분적으로 포화되거나 완전히 불포화된 탄소 원자의 5 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리가 R^9 및 R^{10}에 대해 상기 (a)에서 정의된 바와 동일한 임의의 치환기로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기로 임의로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0055] (3). 단락 (1) 또는 (2)에 있어서, R^9 및 R^{10}이 각각 독립적으로 하기 기: 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐기, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐기 및 임의로 치환된 C_{3-7} 사이클릭 알킬기로부터 선택될 때, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 사이클릭 알킬 각각에 대한 하나 이상의 임의의 치환기가 각각 독립적으로 하기 기: 할로, -OH, -OR^{11}, -OC(O)R^{11}, -OC(O)NH_2, -OC(O)NHR^{11}, -OC(O)$NR^{11}R^{11}$, -OP(O)$(OH)_2$, -OP(O)$(OR^{11})_2$, -NO_2, -NH_2, -NHR^{11}, -$NR^{11}R^{11}$, -$N^+(O^-)R^{11}R^{11}$, -NHC(O)H, -NHC(O)R^{11}, -NR^{11}C(O)R^{11}, -NHC(O)NH_2, -NHC(O)$NR^{11}R^{11}$, -NR^{11}C(O)NHR^{11}, -SH, -SR^{11}, -S(O)H, -S(O)R^{11}, -SO_2R^{11}, -SO_2NH_2, -SO_2NHR^{11}, -$SO_2NR^{11}R^{11}$, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -CN, -CO_2H, -CO_2R^{11}, -CHO, -C(O)R^{11}, -C(O)NH_2, -C(O)NHR^{11}, -C(O)$NR^{11}R^{11}$, -CONHSO_2H, -C(O)NHSO_2R^{11} 및 -C(O)$NR^{11}SO_2R^{11}$로부터 선택되고; 이 때 각각의 R^{11}이 독립적으로 C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{2-6} 알키닐기 및 C_{3-7} 사이클릭 알킬기로부터 선택되는 화합물.

[0056] (4). 단락 (1) 내지 (3) 중 어느 한 단락에 있어서, Z가 N 또는 N-옥사이드, 예컨대 N이고, W가 CR^1이고, X가 CR^2이고, Y가 CR^3인 화합물.

[0057] (5). 단락 (1) 내지 (3) 중 어느 한 단락에 있어서, X가 N 또는 N-옥사이드, 예컨대 N이고, W가 CR^1이고, Y가 CR^3이고, Z가 CR^4인 화합물.

[0058] (6). 단락 (1) 내지 (3) 중 어느 한 단락에 있어서, X 및 Z가 둘 모두 N 또는 N-옥사이드, 예컨대 N이고, W가 CR^1이고, Y가 CR^3인 화합물.

[0059] (7). 단락 (1) 내지 (6) 중 어느 한 단락에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4가, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, -O-R (이 때 R은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다), 임의로 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐, 및 12개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 그 고리 시스템에 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

[0060] (8). 단락 (1) 내지 (6) 중 어느 한 단락에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4가, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, -O-R (이 때 R은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 및 임의로 치환된 아릴(예컨대 페닐)로부터 선택된다), -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 임의로 치환된 아릴, 및 12개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 그 고리 시스템에 갖는 임의로

치환된 헤테로아릴기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

[0061] (9). 단락 (8)에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4가, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

[0062] (10). 단락 (8)에 있어서, 존재하는 경우, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 1개 또는 2개가 H이고, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 H가 아닌 다른 것들이 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

[0063] (11). 단락 (8) 내지 (10) 중 어느 한 단락에 있어서, R^3이 존재하고, 할로겐, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

[0064] (12). 단락 (4)에 있어서, Z가 N 또는 N-옥사이드, 예컨대 N이고, W가 CR^1이고, X가 CR^2이고, Y가 CR^3이고, R^3가 할로겐, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

[0065] (13). 단락 (4)에 있어서, Z가 N 또는 N-옥사이드, 예컨대 N이고, W가 CR^1이고, X가 CR^2이고, Y가 CR^3이고, R^1이 H이고, R^2 및 R^3 중 하나 또는 둘 모두가 H가 아니고, 예를 들어, R^2 및 R^3 둘 모두가 H가 아니거나, R^2가 H이고 R^3가 H가 아니거나, R^3가 H이고 R^2가 H가 아닌 화합물.

[0066] (14). 단락 (13)에 있어서, H가 아닌 R^2 및 R^3 각각이 독립적으로 할로겐, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 선택된다), -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 임의로 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐, 및 임의로 치환된 헤테로아릴기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

[0067] (15). 단락 (14)에 있어서, H가 아닌 R^2 및 R^3 각각이 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

[0068] (16). 단락 (1) 내지 (6) 중 어느 한 단락에 있어서, R^1 및 R^2가 함께 취해지거나, R^2 및 R^3이 함께 취해지거나, R^3 및 R^4가 함께 취해져 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 포화되거나 부분적으로 포화되거나 완전히 불포화된 탄소 원자의 5 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 고리가 R로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되며, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 고리의 일부가 아닌 것들이 독립적으로 H, 할로, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, O-R (이 때 R은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다), 임의로 치환된 아릴 및 12개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 그 고리 시스템에 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴기로부터 선택되는 화합물.

[0069] (17). 단락 (1) 내지 (16) 중 어느 한 단락에 있어서, R^9 및 R^{10}이 독립적으로 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 임의로 치환된 아릴, 예컨대 치환된 페닐, 및 12개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 그 고리 시스템에 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴기로부터 선택되는 화합물.

[0070] (18). 단락 (1) 내지 (17) 중 어느 한 단락에 있어서, R^9 및 R^{10} 둘 모두가 H인 화합물.

[0071] (19). 단락 (4)에 있어서, Z가 N 또는 N-옥사이드, 예컨대 N이고, W가 CR^1이고, X가 CR^2이고, Y가 CR^3이고, R^9 및 R^{10} 둘 모두가 H인 화합물.

[0072] (20). 단락 (19)에 있어서, R^1, R^2 및 R^3이 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, C_{1-6} 알킬,

예컨대 메틸, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

[0073] (21). 단락 (19)에 있어서, R^1, R^2 및 R^3이 각각 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 치환된 아릴, 및 치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

[0074] (22). 단락 (19)에 있어서, R^1, R^2 및 R^3 중 1개 또는 2개가 H이고, R^1, R^2 및 R^3 중 H가 아닌 다른 것들이 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

[0075] (23). 단락 (19)에 있어서, R^1이 H이고, R^2 및 R^3 중 하나 또는 둘 모두가 H가 아니고, 이 때 H가 아닌 각각의 R^2 및 R^3이 독립적으로 할로겐, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, C_{1-6} 알킬, 예컨대 메틸, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

[0076] (24). 단락 (19) 내지 (23) 중 어느 한 단락에 있어서, R^3가 할로겐, -OR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다), 및 -NHR (이 때 R은 임의로 치환된 아릴이다)로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

[0077] (25). 단락 (19)에 있어서, R^1이 H이고, R^2 및 R^3가 O, N 또는 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 포함하는 포화되거나 부분적으로 포화되거나 완전히 불포화된 탄소 원자의 5 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 고리가 임의로 R로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환되는 화합물.

[0078] (26). 단락 (1)에 있어서,

[0079] 5-브로모-4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (1)

[0080] 이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (2)

[0081] 5-클로로-4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (3)

[0082] 4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (4)

[0083] 4,5,6-트리메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (5)

[0084] 5-브로모이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (6)

[0085] 6-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (7)

[0086] 5-클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (8)

[0087] 이속사졸로[5,4-b]퀴놀린-3-아민 (9)

[0088] 5,6,7,8-테트라하이드로이속사졸로[5,4-b]퀴놀린-3-아민 (10)

[0089] 6-클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (11)

[0090] 이속사졸로[5,4-d]피리미딘-3-아민 (12)

[0091] 4-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (13)

[0092] 5-플루오로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (14)

[0093] 6-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (15)

[0094] 5-아이오도이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (16)

[0095] 이속사졸로[4,5-c]피리딘-3-아민 (17)

[0096] N^6,N^6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (18)

[0097] N^4,N^4-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,4-디아민 (19)

[0098] 5-클로로-N^3,4,6-트리메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (20)

[0099] 5-클로로-N^3,N^3,4,6-테트라메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (21)

[0100] 5-(3-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (22)

[0101] 5-(2-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (23)

[0102] 5-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (24)

[0103] 5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (25)

[0104] 5-(피리딘-3-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (26)

[0105] 5-(피리딘-4-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (27)

[0106] 2-(3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)페놀 (28)

[0107] 4-(3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)페놀 (29)

[0108] 5-(4-플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (30)

[0109] 5-(3-플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (31)

[0110] 5-(2,4-디플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (32)

[0111] 5-(3,5-디플루오로-2-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (33)

[0112] 5-(2,4-디클로로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (34)

[0113] 5-(2,3,4-트리클로로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (35)

[0114] 5-(4-(트리플루오로메틸페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (36)

[0115] 5-(3-아미노페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (37)

[0116] 메틸 3-(3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)벤조에이트 (38)

[0117] 5-(6-플루오로피리딘-3-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (39)

[0118] 5-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (40)

[0119] 6-메톡시이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (41)

[0120] 6-클로로-4-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (42)

[0121] 이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (43)

[0122] 5-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (44)

[0123] 5,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (45)

[0124] 6-메틸-4-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (46)

[0125] 6-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (47)

[0126] 6-이소프로필이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (48)

[0127] 5-니트로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (49)

[0128] 에틸 3-아미노-6-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-카르복실레이트 (50)

[0129] 4-메톡시이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (51)

[0130] 5-(디플루오로메톡시)-4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (52)

[0131] 에틸 3-아미노-6-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-카르복실레이트 (53)

[0132] 에틸 3-아미노-6-(디플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-카르복실레이트 (54)

[0133] 5-플루오로-6-모르폴리노이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (55)

[0134] N^6-사이클로프로필-5-플루오로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (56)

[0135] 5-플루오로-N^6,N^6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (57)

[0136] 6-(퓨란-2-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (58)

[0137] 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]이속사졸로[4,5-e]피리딘-3-아민 (59)

[0138] 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]이속사졸로[4,5-e]피리딘-3-아민 (60)

[0139] 6,6-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이속사졸로[5,4-b]퀴놀린-3-아민 (61)

[0140] 7,8-디하이드로-5H-이속사졸로[5,4-b]피라노[3,4-e]피리딘-3-아민 (62)

[0141] 6-(메틸티오)이속사졸로[5,4-d]피리미딘-3-아민 (63)

[0142] 6-메틸이속사졸로[5,4-d]피리미딘-3-아민 (64)

[0143] 4-(메틸티오)-6-페닐이속사졸로[5,4-d]피리미딘-3-아민 (65)

[0144] 6-클로로-5-플루오로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (66)

[0145] 5,6-디클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (67)

[0146] 6-클로로-4-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (68)

[0147] 5-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (69)

[0148] 6-(4-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (70)

[0149] 6-(4-플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (71)

[0150] 6-(2,4-디클로로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (72)

[0151] 6-(2,4-디플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (73)

[0152] 6-(2-티에닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (74)

[0153] 6-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (75)

[0154] 6-(3-(디메틸아미노)프로폭시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (76)

[0155] 6-(2-(디메틸아미노)에톡시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민(77)

[0156] 6-(2-모르폴리노에톡시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (78)

[0157] 6-(메틸티오)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (79)

[0158] 6-(메틸설포닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (80)

[0159] 3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-6-카르복실산 (81)

[0160] 메틸 3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-6-카르복실레이트 (82)

[0161] 6-페녹시이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (83)

[0162] 6-(2-클로로페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (84)

[0163] 6-(3-클로로페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (85)

[0164] 6-(4-클로로페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (86)

[0165] 6-(2-(트리플루오로메톡시)페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (87)

[0166] 6-(3-(트리플루오로메톡시)페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (88)

[0167] 6-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (89)

[0168] 6-(2-메톡시페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (90)

[0169] 6-(3-메톡시페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (91)

[0170] 6-(4-메톡시페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (92)

[0171] 6-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (93)

[0172] N^6-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (94)

[0173] N^6-(3-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (95) 및

[0174] N^6-(4-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (96) 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

[0175] (27). 단락 (1) 내지 (26) 중 어느 한 단락에 있어서, 화합물이 5-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민이 아닌 화합물.

[0176] (28). 단락 (1) 내지 (27) 중 어느 한 단락에 있어서, 화합물이 IDO1 억제제인 화합물.

[0177] (29). 단락 (1) 내지 (27) 중 어느 한 단락에 있어서, 화합물이 TDO 억제제인 화합물.

[0178] (30). 단락 (1) 내지 (27) 중 어느 한 단락에 있어서, 화합물이 IDO1 억제제 및 TDO 억제제 둘 모두인 화합물.

[0179] 화학식 I의 특정 화합물은 신규하다. 따라서, 그러한 화합물은 본 발명의 추가 특징으로서 제공된다. 예로서, 본 발명은 하기로부터 선택된 화학식 I의 화합물을 추가로 제공한다:

[0180] 5-브로모-4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (1)

[0181] 4,5,6-트리메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (5)

[0182] 5-클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (8)

[0183] 4-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (13)

[0184] 5-플루오로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (14)

[0185] 6-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (15)

[0186] 5-아이오도이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (16)

[0187] N^6,N^6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (18)

[0188] N^4,N^4-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,4-디아민 (19)

[0189] 5-클로로-N^3,4,6-트리메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (20)

[0190] 5-클로로-N^3,N^3,4,6-테트라메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (21)

[0191] 5-(3-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (22)

[0192] 5-(2-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (23)

[0193] 5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (25)

[0194] 5-(피리딘-3-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (26)

[0195] 5-(피리딘-4-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (27)

[0196] 2-(3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)페놀 (28)

[0197] 4-(3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)페놀 (29)

[0198] 5-(4-플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (30)

[0199] 5-(3-플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (31)

[0200] 5-(2,4-디플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (32)

[0201] 5-(3,5-디플루오로-2-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (33)

[0202] 5-(2,4-디클로로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (34)

[0203] 5-(2,3,4-트리클로로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (35)

[0204] 5-(4-(트리플루오로메틸페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (36)

[0205] 5-(3-아미노페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (37)

[0206] 메틸 3-(3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)벤조에이트 (38)

[0207] 5-(6-플루오로피리딘-3-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (39)

[0208] 5-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (40)

[0209] 6-클로로-4-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (42)

[0210] 이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (43)

[0211] 5-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (44)

[0212] 5,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (45)

[0213] 6-메틸-4-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (46)

[0214] 6-이소프로필이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (48)

[0215] 5-니트로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (49)

[0216] 에틸 3-아미노-6-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-카르복실레이트 (50)

[0217] 4-메톡시이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (51)

[0218] 5-(디플루오로메톡시)-4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (52)

[0219] 에틸 3-아미노-6-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-카르복실레이트 (53)

[0220] 에틸 3-아미노-6-(디플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-카르복실레이트 (54)

[0221] 5-플루오로-6-모르폴리노이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (55)

[0222] N^6-사이클로프로필-5-플루오로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (56)

[0223] 5-플루오로-N6,N6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (57)

[0224] 6-(퓨란-2-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (58)

[0225] 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]이속사졸로[4,5-e]피리딘-3-아민 (60)

[0226] 6,6-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이속사졸로[5,4-b]퀴놀린-3-아민 (61)

[0227] 7,8-디하이드로-5H-이속사졸로[5,4-b]피라노[3,4-e]피리딘-3-아민 (62)

[0228] 6-(메틸티오)이속사졸로[5,4-d]피리미딘-3-아민 (63)

[0229] 4-(메틸티오)-6-페닐이속사졸로[5,4-d]피리미딘-3-아민 (65)

[0230] 6-클로로-5-플루오로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (66)

[0231] 5,6-디클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (67)

[0232] 6-클로로-4-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (68)

[0233] 5-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (69)

[0234] 6-(4-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (70)

[0235] 6-(4-플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (71)

[0236] 6-(2,4-디클로로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (72)

[0237] 6-(2,4-디플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (73)

[0238] 6-(2-티에닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (74)

[0239] 6-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (75)

[0240] 6-(3-(디메틸아미노)프로폭시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (76)

[0241] 6-(2-(디메틸아미노)에톡시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민(77)

[0242] 6-(2-모르폴리노에톡시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (78)

[0243] 6-(메틸티오)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (79)

[0244] 6-(메틸설포닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (80)

[0245] 3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-6-카르복실산 (81)

[0246] 메틸 3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-6-카르복실레이트 (82)

[0247] 6-페녹시이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (83)

[0248] 6-(2-클로로페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (84)

[0249] 6-(3-클로로페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (85)

[0250] 6-(4-클로로페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (86)

[0251] 6-(2-(트리플루오로메톡시)페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (87)

[0252] 6-(3-(트리플루오로메톡시)페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (88)

[0253] 6-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (89)

[0254] 6-(2-메톡시페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (90)

[0255] 6-(3-메톡시페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (91)

[0256] 6-(4-메톡시페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (92)

[0257] 6-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (93)

[0258] N^6-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (94)

[0259] N^6-(3-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (95)

[0260] N^6-(4-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (96),

[0261] 및 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0262] 본 발명의 다른 양태는 본원에 기재된 구체예의 적합한 조합을 포함할 수 있다. 또한, 당업자라면 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 한 양태의 특징 및 바람직한 구체예는 또한 본 발명의 다른 양태에 적용될 것이다.

[0263] 본 발명은 대체로 상기 정의된 바와 같지만, 이에 제한되는 것은 아니며 하기 설명이 예를 제공하는 구체예도 포함한다. 본 발명은 이제 더욱 상세히 설명될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0264] **도 1**은 hIDO1을 발현하도록 트랜스펙션된 루이스 폐 암종 세포로 sc 접종한 다음, 종양이 만져졌을 때, 75 mg/kg의 화합물 3으로 매일 ip 또는 sc 치료된 C57/BI 마우스에 대해, 치료 후 0 내지 16일 동안의 종양 부피를 도시한다. 종양은 인도적으로 윤리적인 종말점에 도달할 때까지 2일마다 측정되었다. 종양 부피는 mm^3이다. N=그

룹 당 7마리. *반복 측정 일원 Anova에 의한 유의성을 나타낸다.

도 2는 150 mg/kg의 화합물 3에 의해, n=시점 당 3마리를 치료한 지 0.25h, 1h, 2h, 4h, 6h 및 24h 후에 분석 HPLC에 의해 측정한, 16일 피하 GL-261-hIDO1 종양(종양 크기 15-20 mm)을 갖는 마우스로부터의 혈장 및 종양에서 K:T 비를 도시한다. DMSO 비히클 대조군(검정색, n = 21)은 DMSO로 처리한 지 0.25h, 1h, 2h, 4h, 6h 및 24h 후에 3마리 마우스로부터 풀링되었다. * 및 **은 DMSO 대조군에 비해 일원 ANOVA 및 Sidak의 다중 비교에 의한 유의성(각각 $p < 0.05$, $p < 0.01$)을 나타낸다.

도 3은 비히클 (A); 75 mg/kg의 화합물 3 (B) IP 매일, 종양 이식 후 8일에 시작; 항-PD1(상부: 종양 이식 후 8, 11 및 14일에 250 μg/마우스 IP) 또는 항-CTLA4(하부: 종양 이식 후 6일에 1 mg/마우스 IP)에 대한 항-면역 검사점 항체 (C); 또는 화합물 3 + 면역 검사점 항체의 조합물 (D)로 치료된 sc GL261-hIDO1 종양을 갖는 마우스를 이용한 인도적인 윤리적 종말점 연구에 대한 생존율을 도시한다. P-값은 비히클 생존 곡선에 비해 로그-순위 분석에 의한 유의한 차이를 나타낸다. 색칠된 화살촉은 투여 스케줄을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0265] 발명의 상세한 설명

[0266] **정의**

[0267] 본원에서 사용되는 용어 "방사선요법"은 암 세포를 사멸시키고 종양을 수축시키기 위해 x-선, 감마선, 중성자, 양성자, 및 기타 공급원으로부터 고-에너지 방사선을 사용하는 것을 의미한다. 방사선은 신체 외부의 기계에서 발생할 수 있거나 (외부-빔 방사선 요법), 암 세포 근처의 신체에 배치된 방사성 물질로부터 발생할 수 있다 (체내 방사선 요법). 전신 방사선요법은 신체의 모든 조직에 혈액으로 이동하는 방사성 물질, 예컨대 방사성표지된 모노클로날 항체를 이용한다. 용어 방사선조사 및 방사선 요법은 같은 의미를 갖는다.

[0268] 본 발명의 특정 화합물은 하나 이상의 상이한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있음이 인지되어야 한다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태는 본 발명의 상기 양태에 포함됨이 이해되어야 한다.

[0269] 본 명세서를 통틀어 이용되는 용어 할로 또는 할로겐기는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도기를 의미하는 것으로 간주되어야 한다.

[0270] 상기 정의된 화학식 I의 변수가 하나 이상의 이미다졸릴, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 아제파닐, 피롤리디닐 및 아제티디닐기에 의해 임의로 치환되는 경우 관련 변수에 대한 결합은 이들 기의 이용가능한 질소 또는 탄소 고리 원자 중 어느 하나를 통해서일 수 있음이 이해되어야 한다.

[0271] 용어 "헤테로아릴"은 문맥에서 달리 요구되지 않는 한, 모노사이클릭 및 바이사이클릭 고리 시스템 둘 모두를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0272] 용어 "아릴"은 페닐 또는 나프틸과 같은 방향족 탄화수소를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0273] 기가 "임의로 치환될" 자격이 있는 경우, 이는 상기 기가 (a) 치환되기 않거나 (b) 정의된 치환기에 의해 치환될 수 있음을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0274] 본 명세서를 통틀어 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐기를 언급할 때, 이들 기는 분지되지 않거나 분지될 수 있음이 이해되어야 한다. 예를 들어, C_1-C_6 알킬에 대한 언급은 3차-부틸 $(Me)_3C$- 기를 포함할 것으로 의도된다.

[0275] "암을 치료하는" 및 "암의 치료"라는 표현은 항-종양 효과, 반응률, 질병 진행까지의 시간 및 전반적인 생존율을 비제한적으로 포함하는 하나 이상의 항암 효과를 생산하는 방법을 포함한다. "항-종양" 효과는 종양 성장의 억제, 종양 성장 지연, 종양 퇴행, 종양 수축, 치료 중단시 종양의 재성장까지의 시간 증가 및 질병 진행의 둔화를 비제한적으로 포함한다.

[0276] "치료적 유효량"은 화합물을 암 치료를 위해 대상체에 투여할 때, 그러한 암에 대한 치료를 수행하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "유효량"은 치료되는 암, 투여되는 화합물, 치료되는 암의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강, 투여 경로 및 형태, 치료가 단일요법인지 또는 조합 요법인지 여부, 주치의의 판단, 및 다른 인자에 따라 달라질 것이다.

[0277] "약학적으로 허용되는"은 이것이 일반적으로 안전하고, 무독성이며, 생물학적으로 또는 달리 바람직한 약학적

조성물을 제조하는데 유용함을 의미하고, 수의학 뿐만 아니라 인간 약학적 사용에 허용되는 것을 포함한다.

[0278] 화합물의 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 정의된 대로 약학적으로 허용되고, 모 화합물의 요망되는 약리학적 활성을 보유하는 염을 의미한다. 그러한 염은 하기를 포함한다:

[0279] (a) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성되거나; 아세트산, 메탄설폰산, 말레산, 타르타르산, 시트르산 등과 같은 유기산으로 형성된 산 부가염; 및

[0280] (b) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 알칼리 금속 이온, 알칼리 토 이온, 또는 알루미늄 이온과 같은 금속 이온으로 대체되거나; 유기 또는 무기 염기와 배위될 때 형성된 염. 허용되는 유기 염기는 에탄올아민, 디에탄올아민, N-메틸글루카민, 트리에탄올아민 등을 포함한다. 허용되는 무기 염기는 알루미늄 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 카르보네이트 및 소듐 하이드록사이드를 포함한다.

[0281] "온혈 동물"은 인간, 인간이 아닌 영장류, 예컨대 침팬지 및 다른 유인원 및 원숭이 종, 농장 동물, 예컨대 소, 말, 양, 염소, 및 돼지; 애완 동물, 예컨대 토끼, 개 및 고양이; 설치류, 예컨대 랫트, 마우스 및 기니 피그를 포함하는 실험실 동물 등을 비제한적으로 포함하는 포유동물 부류의 임의의 구성원을 의미한다.

[0282] **본 발명의 화합물 및 이를 제조하는 방법**

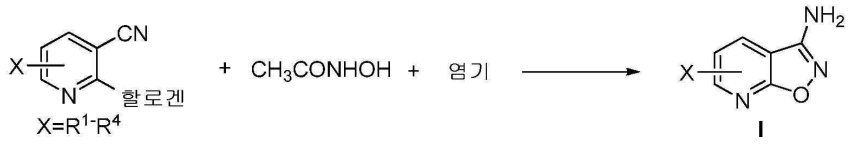
[0283] 상기 정의된 대로, 넓은 의미에서 본 발명은 일반 화학식 I의 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 치료, 및 특히 암 치료에서의 그러한 화합물의 용도에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물은 인돌아민 2,3-디옥시게나제 1 (IDO1) 및/또는 트립토판2,3-디옥시게나제 (TDO)의 억제제인 것으로 밝혀졌다. 이와 같이, 본 발명의 화합물은, 단독으로 또는 항암 백신, 면역 검사점 단백질의 조절제, 채용된 T 세포 면역치료제 (예를 들어 키메라 항원 수용체 T 세포 (CART 세포)), 방사선 요법 및 다른 화학요법제와 같은 다른 작용제와 함께, 암 치료에 유용할 것으로 예상된다. 화학식 I의 화합물은 또한 하기 본 발명의 치료 방법 섹션에 보다 상세하게 기재된 대로, 암 이외의 다양한 다른 병태의 치료에 유용할 것으로 기대된다.

[0284] 화학식 I의 화합물 및 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 특정 방법은 방법 1 내지 8을 참조하여 하기에 설명된다.

[0285] **합성 도식**

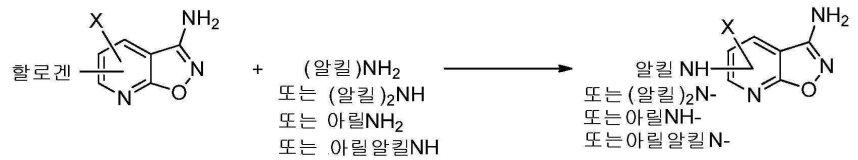
[0286] 화학식 I의 특정 화합물은 포타슘 3차-부톡사이드, 포타슘 카르보네이트 또는 세슘 카르보네이트와 같은 염기의 존재하에 적절하게 치환된 할로-시아노 피리딘과 아세토하이드록삼산의 반응에 의해 제조될 수 있다 (방법 1). DMF, p-디옥산 및 N-메틸모르폴린을 포함하는 다양한 용매를 이 반응에 이용할 수 있다.

[0287] 방법 1

[0288] 

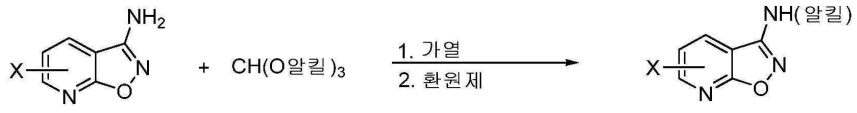
[0289] 활성화된 할로겐 원자를 아민 및/또는 아닐린으로 대신함으로써 알킬아미노 치환기 및/또는 아릴아미노 치환기를 보유하는 화합물을 제조할 수 있다 (방법 2).

[0290] 방법 2

[0291] 

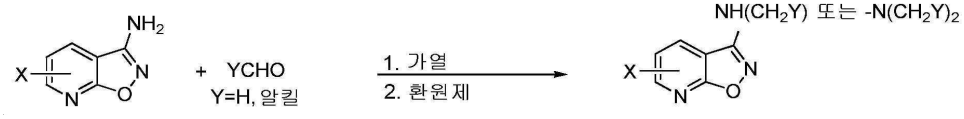
[0292] 일차 아민을 트리알킬오르토포르메이트와 반응시킨 다음, 소듐 보로하이드라이드와 같은 적절한 환원제로 환원시켜 엑소사이클릭 아미노기 상에 알킬 치환을 함유하는 화합물을 제조할 수 있다 (방법 3).

[0293] 방법 3

[0294] 

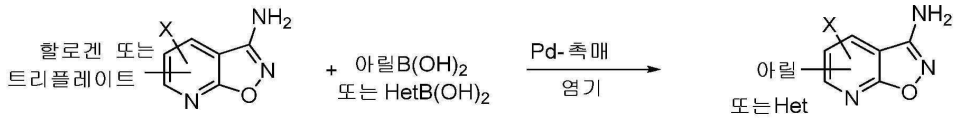
[0295] 그러한 화합물은 또한 일차 아민을 알킬 알데하이드와 반응시킨 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드와 같은 환원제와 환원성 아민화 공정으로 반응시킴으로써 제조될 수 있다 (방법 4).

[0296] 방법 4

[0297] 

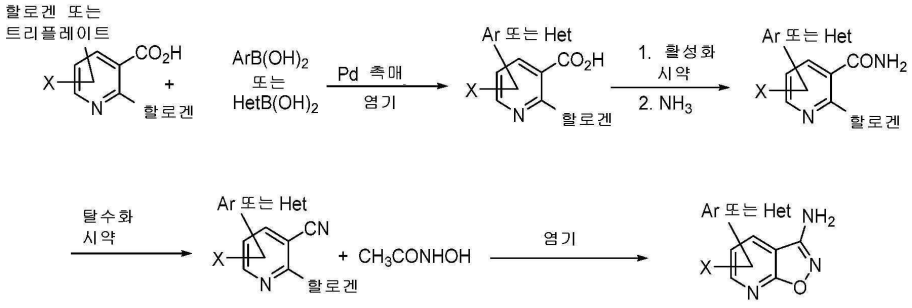
[0298] 적절하게 치환된 할로겐- 또는 트리플레이트-함유 기질을 적합한 아릴 또는 헤테로아릴 보론산 또는 에스테르와 팔라듐 촉매 하에 스즈끼 커플링 반응으로 반응시켜 펜던트 아릴 또는 헤테로아릴 (Het) 치환기를 보유하는 화합물을 제조할 수 있다 (방법 5).

[0299] 방법 5

[0300] 

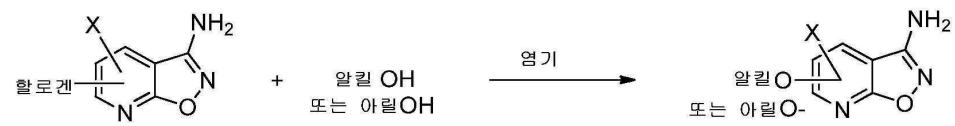
[0301] 펜던트 아릴 또는 헤테로아릴 (Het) 치환기를 보유하는 화합물은 또한 적절하게 치환된 할로겐 또는 트리플레이트-함유 화학적 중간체, 및 적합한 아릴 또는 헤테로아릴 보론산 또는 에스테르로 팔라듐-촉매화된 스즈끼 커플링 반응을 수행한 후에, 생성된 아릴- 또는 헤테로아릴화된 생성물을 최종 생성물로 정교화시킴으로써 제조될 수 있다 (방법 6).

[0302] 방법 6

[0303] 

[0304] 소듐 또는 소듐 하이드라이드 또는 세슘 카르보네이트와 같은 염기의 존재하에, 활성화된 할로겐 원자를 알콜 및/또는 페놀로 대신함으로써 알킬 및/또는 아릴 에테르-연결된 치환기를 함유하는 화합물을 제조할 수 있다 (방법 7).

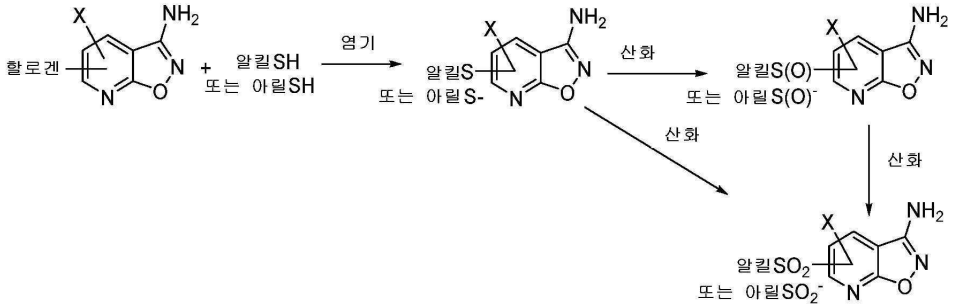
[0305] 방법 7

[0306] 

[0307] 소듐 또는 소듐 하이드라이드 또는 세슘 카르보네이트와 같은 염기의 존재하에, 활성화된 할로겐 원자를 티올 및/또는 티오페놀로 대신하거나, 티올 또는 티오페놀의 금속 염과의 직접 반응에 의해 티오알킬 및/또는 티오아릴 에테르-연결된 치환기를 함유하는 화합물을 제조할 수 있다. 생성된 티오알킬 또는 티오페놀 유도체는 과산

화수소, 과산, 금속 착물 및 옥사지리딘과 같은 적합한 산화 시약에 의해 이들의 상응하는 설폭사이드 또는 설폰 유도체로 산화될 수 있다 (방법 8).

[0308] 방법 8



[0309]

[0310] 당업자는 상기 개요된 절차와 유사한 절차를 사용하여 화학식 I의 다른 화합물이 또한 제조될 수 있음을 이해할 것이다.

[0311] **본 발명의 치료 방법**

[0312] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 IDO1 또는 TDO, 또는 IDO1과 TDO 둘 모두의 억제제일 수 있다. IDO1 또는 TDO의 억제제인 화합물, 및 IDO1 및 TDO의 이중 억제제인 화합물은 암 치료에 유용할 것으로 기대된다. 따라서, 특정 구체예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 화학식 I의 화합물을 함유하는 약학적 조성물을 치료가 필요한 대상체에 투여함에 의해, 인간을 포함하는 온혈 동물에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0313] 본 발명의 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물은 암 환자에서 종양 면역성을 회복하는데 유용할 것으로 기대된다. 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 화학요법제, 방사선 및/또는 면역 조절제를 포함하는 다른 암 치료제와 함께 유용할 수 있다.

[0314] 면역 조절제는 비제한적으로 항암 백신, 면역 검사점 단백질(예컨대 CTLA4 및 PD1-4)을 조절하는 작용제 및 채용된 T-세포 치료제(예컨대 CART)를 포함한다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 그러한 치료제와 함께 치료되는 특정 병태에 의존하여 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0315] 특정 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 이필리무맙(Ipilimumab)(CTLA4의 억제제), 니보루맙(Nivolumab) 및 람브롤리주맙(Lambrolizumab)(둘 모두는 PD-1의 억제제임)으로부터 선택되는 하나 이상의 면역치료제와 함께 투여될 수 있다.

[0316] 화학식 I의 화합물과 함께 투여될 수 있는 추가적인 화학요법제는 비제한적으로 본원에 참조로서 포함된 문헌[14th Edition of the Merck Index (2006)]의 암 화학치료 약물 요법에 열거된 화합물들, 예컨대 아스파라기나제, 블레오마이신, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로르암부실, 시스플라틴, 콜라스파제, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신(아드리아마이신), 에피루비신, 에토포시드, 5-플루오로우라실, 헥사메틸멜라민, 하이드록시우레아, 이포스파미드, 이리노테칸, 류코보린, 로무스틴, 메클로르에타민, 6-메르캅토푸린, 메스나, 메토트렉세이트, 미토마이신 C, 미톡산트론, 프레드니솔론, 프레드니손, 프로카르바진, 랄록시펜, 스트렙토조신, 타목시펜, 티오구아닌, 토포테칸, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 빈덴신을 포함한다.

[0317] 화학식 I의 화합물과 함께 투여될 수 있는 추가적인 항증식제는 비제한적으로 BCNU, CCNU, DTIC, 및 악티노마이신 D를 포함한다. 또한 추가의 항증식제는 비제한적으로 본원에 참조로서 포함되는 문헌[*Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Eleventh Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287 (2006)]에서 신생물 질환의 치료에 사용되는 것으로 인정된 화합물들, 예컨대 아미노글루테티미드, L-아스파라기나제, 아자티오프린, 5-아자시티딘 클라드리빈, 부술판, 디에틸스틸베스트롤, 2',2'-디플루오로데옥시시티딘, 도세탁셀, 에리트로하이드록시노닐아데닌, 에티닐 에스트라디올, 5-플루오로데옥시우리딘, 5-플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트, 플루다라빈 포스페이트, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 이다루비신, 인터페론, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 미토탄, 파클리탁셀, 펜토스타틴, N-포스포노아세틸-L-아스파르테이트(PALA), 플리카마이신, 세무스틴, 테닙드시드(tenipdside), 테스토스테론 프로피오네이트, 티오테파, 트리메틸멜라민, 우리딘, 및 비노렐

빈을 포함한다.

[0318] 화학식 I의 화합물과 함께 투여될 수 있는 추가적인 항증식제는 발암 및 종양 성장에 필요한 특정 표적화된 분자를 방해함으로써 암 세포의 성장을 차단하는 다른 분자 표적화된 작용제를 비제한적으로 포함한다. 예로는 소분자 단백질 및 지질 키나제 억제제, 모노클로날 항체, 분자적으로 표적화된 인간화된 모노클로날 항체 및 모노클로날 항체 약물 컨쥬게이트를 포함한다. 그러한 억제제의 예는 리툭시맙, 트라스투주맙, 알렘투주맙, 토시투모맙-I131, 세툭시맙, 이브리투모맙 티욱세탄, 베바시주맙, 파니투무맙, 오파투무맙, 이필리무맙, 브렌툭시맙 베도틴, 퍼투주맙, Ado-트라스투주맙 엠탄신, 라무시루맙, 오비누투주맙, 니보루맙, 람브롤리주맙, 디누툭시맙, 이마티닙, 게피티닙, 에를로티닙, 소라페닙, 다사티닙, 수니티닙, 라파티닙, 닐로티닙, 파조파닙, 크리조티닙, 룩소리티닙, 반데타닙, 베무라페닙, 악시티닙, 보수티닙, 카보잔티닙, 포나티닙, 레고라페닙, 토파시티닙, 아파티닙, 다브라페닙, 이브루티닙 및 트라메티닙을 포함한다.

[0319] 광범위한 범위의 암이 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있다. 본 발명에 따라 치료될 수 있는 암은 비제한적으로 결장직장암, 유방암, 흑색종, 생식 기관, 호흡기, 뇌, 소화관, 요로, 눈, 간, 피부, 두경부, 갑상선, 부갑상선의 암 및 이들의 원격 전이를 포함한다. 이러한 질병은 또한 림프종, 육종, 및 백혈병을 포함한다.

[0320] 유방암의 예로는 비제한적으로 침습성 관상 육종, 침습성 소엽성 육종, 관 상피내암(ductal carcinoma in situ), 및 소엽 상피내암(lobular carcinoma in situ)을 포함한다.

[0321] 호흡기의 암의 예로는 비제한적으로 소세포 및 비소세포 폐 암종, 뿐만 아니라 기관지 선종 및 흉막폐장 모세포종을 포함한다.

[0322] 뇌암의 예로는 비제한적으로 뇌 줄기 및 시상하부(hypophthalmic) 신경아교종, 소뇌 및 대뇌 별아교세포종, 속질모세포종, 뇌실막종, 뿐만 아니라 신경외배엽 및 송과체 종양을 포함한다.

[0323] 남성 생식 기관의 종양은 비제한적으로 전립선 및 고환암을 포함한다.

[0324] 여성 생식 기관의 종양은 비제한적으로 자궁내막, 자궁경부, 난소, 질, 및 외음부 암 뿐만 아니라 자궁의 육종을 포함한다.

[0325] 소화관의 종양은 비제한적으로 항문, 결장, 결장직장, 식도, 담낭, 위, 췌장, 직장, 소장, 및 침샘 암을 포함한다.

[0326] 요로의 종양은 비제한적으로 방광, 음경, 신장, 신우, 요관, 및 요도 암을 포함한다.

[0327] 눈 암은 비제한적으로 안내 흑색종 및 망막모세포종을 포함한다.

[0328] 간암의 예는 비제한적으로 간세포 암종(섬유층판 변이가 있거나 없는 간 세포 암종), 담관암종(간내 담관 암종), 및 혼합된 간세포 담관암종을 포함한다.

[0329] 피부암은 비제한적으로 편평 세포 암종, 카포시 육종, 악성 흑색종, 메르켈 세포 피부암 및 비흑색종 피부암을 포함한다.

[0330] 두경부암은 비제한적으로 후두/하인두/비인두/구인두 암, 및 입술 및 구강암을 포함한다. 림프종은 비제한적으로 AIDS-관련 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨병, 및 중추신경계의 림프종을 포함한다.

[0331] 육종은 비제한적으로 연조직의 육종, 골육종, 악성 섬유성 조직구종, 림프 육종 및 횡문근육종을 포함한다. 백혈병은 비제한적으로 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 모발상 세포 백혈병을 포함한다.

[0332] 이러한 질환은 사람에서 잘 특성규명되었으나, 다른 온혈 동물에서도 유사한 병인으로 존재하며, 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있다.

[0333] 당업자는 특정 치료 방법이 결국 다양한 인자에 좌우될 선택된 투여 경로를 채택할 것임을 이해할 것이고, 이들 모든 인자는 치료제를 투여할 때 일상적으로 고려되는 것이다. 당업자는 치료의 최적 과정, 즉 치료 방식 및 규정된 일수 동안 제공되는 본 발명의 화합물의 일일 투여 횟수가 종래의 치료 시험을 이용하여 당업자에 의해 확인될 수 있음을 추가로 인식할 것이다.

[0334] 치료 투여량은 하루에 1 mg 내지 30 g의 범위일 것이다. 임의의 특정 환자에 대해 선택된 특정 용량 수준은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 및 배설 속도, 약물

조합물 및 치료를 받는 병태의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 좌우될 것이다.

[0335] 화학식 I의 특정 화합물은 IDO1의 억제제일 뿐만 아니라, 또한 IDO2를 억제할 수 있다. IDO1 및 IDO2의 이중 억제제인 화합물도 암 치료에 유용할 것으로 기대된다. 따라서, 또 다른 양태에서, 본 발명은 동물에 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 IDO1 및 IDO2를 억제하기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간을 포함하는 온혈 동물에서 IDO1 및 IDO2를 억제하는 방법을 제공한다.

[0336] IDO (IDO1 및 IDO2) 및/또는 TDO의 억제제인 화합물은 암의 치료 뿐만 아니라, 예를 들어 PCT 국제 공보 WO 2015/082499 및 그 안에 언급된 과학 문헌에 대한 언급에서 논의된 바와 같은 (모두는 본원에 참조로서 포함된다) 다양한 다른 질병이나 병태의 치료에도 효능을 지닐 수 있음이 보고되었다. 예를 들어, 그러한 화합물은 염증 질환, 감염증, 중추신경계 질환 또는 장애, 관상동맥 심장 질환, 만성 신부전, 마취후 인지 기능장애, 여성 생식 건강과 관련된 질환 병태 또는 장애, 및 백내장의 치료에 유용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 또한 그러한 질환 또는 병태의 치료에 유용할 수 있다.

[0337] 화학식 I의 화합물에 의해 치료될 수 있는 염증 질환의 예는 면역 B 세포, T 세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포, 대식세포 및/또는 호중구 조절곤란과 관련된 병태를 포함한다.

[0338] 화학식 I의 화합물에 의해 치료될 수 있는 감염증의 예는 박테리아 감염, 바이러스 감염, 예컨대 창자 감염, C형 간염, 패혈증, 및 패혈증 유도된 저혈압을 포함한다.

[0339] 화학식 I의 화합물에 의해 치료될 수 있는 중추신경계 질환 또는 장애의 예는 근위축 측삭 경화증(AML), 헌팅톤병, 알츠하이머병, 동통, 우울증과 같은 정동 장애를 포함하는 정신 장애, 다발성 경화증, 파킨슨병, 및 HIV 관련 신경인지 쇠퇴를 포함한다

[0340] 화학식 I의 화합물에 의해 치료될 수 있는 여성 생식 건강과 관련된 질환 또는 장애의 예는 자궁내막증이고, 여성 생식 건강과 관련된 병태는 피임 및 낙태를 포함한다.

[0341] **본 발명의 약학적 조성물**

[0342] 본 발명은 본 발명의 화학식 I의 하나 이상의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다.

[0343] 약학적으로 허용되는 부형제, 애쥬번트, 담체, 완충제 또는 안정화제는 무독성이어야 하고 활성 성분의 효능을 방해하지 않아야 한다. 담체 또는 다른 물질의 정확한 특성은 투여 경로에 따라 달라질 것이다.

[0344] 화합물은 투여 단위 제형으로 경구, 국소, 비경구, 흡입 또는 분무에 의해 또는 직장 투여될 수 있다. 용어 '주입에 의한 투여'는 정맥내, 근내, 피하 및 비경구 주입, 뿐만 아니라 주입 기술의 사용을 포함한다. 하나 이상의 화합물은 하나 이상의 무독성의 약학적으로 허용가능한 담체 및 필요에 따라 다른 활성 성분과 함께 존재할 수 있다.

[0345] 경구용으로 의도된 조성물은 약학적 조성물의 제조를 위해 당 분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 제조될 수 있다. 그러한 조성물은 입에 맞는 제조물을 제공하기 위해 희석제, 감미제, 향료, 착색제 및 보존제로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 무독성의 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 활성 성분을 함유한다. 이러한 부형제는, 예를 들어, 비활성 희석제, 예컨대 칼슘 카르보네이트, 소듐 카르보네이트, 락토스, 칼슘 포스페이트 또는 소듐 포스페이트; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 및 결합제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크일 수 있다. 정제는 코팅되지 않거나, 위장관에서의 붕해 및 흡착을 지연시켜 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공하도록 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 이용될 수 있다. 이러한 화합물은 또한 신속하게 방출되는 고체 형태로 제조될 수 있다.

[0346] 경구용 제형은 또한 활성 성분이 비활성 고체 희석제, 예를 들어, 칼슘 카르보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0347] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 함께 활성 물질을 함유한다. 그러한 부형제는 현탁제, 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트래거칸트 검 및 아카시아 검이고; 분산제 또는 습윤제는 천연 발생 포스파티드, 예를 들어, 레시

틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌 옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 안하이드라이드로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어 에틸, 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향료, 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다

[0348] 물을 첨가하여 수성 현탁액을 제조하기 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 함께 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 상기에 미리 언급된 것들로 예시된다. 추가적인 부형제, 예를 들어, 감미제, 향료 및 착색제도 존재할 수 있다.

[0349] 화합물은 또한 활성 성분을 식물성유, 예를 들어 아라키스유, 올리브유, 참깨유 또는 땅콩유, 또는 광유, 예컨대 액체 파라핀에 현탁시킴에 의해 제형화될 수 있는 비수성 액체 제형, 예컨대 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어 비스왁스, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 상기 개시된 바와 같은 감미제 및 향료를 첨가하여 입에 맞는 경구 조성물을 제공할 수 있다. 이러한 조성물은 아스코르브산과 같은 항산화제의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0350] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 수중유 에멀젼의 형태일 수 있다. 유성상은 식물성유, 예를 들어 올리브유 또는 아라키스유, 또는 광유, 예를 들어 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀젼화제는 천연-발생 검, 예를 들어 아카시아 검 또는 트래거칸트 검, 천연-발생 포스파티드, 예를 들어 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 안하이드라이드로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 에멀젼은 또한 감미제 및 향료를 함유할 수 있다.

[0351] 시럽 및 엘릭서는 감미제, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 제형화될 수 있다. 그러한 제형은 또한 점활제, 보존제, 및 향료 및 착색제를 함유할 수 있다.

[0352] 화합물은 또한 약물의 직장 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 통상적인 온도에서 고체이지만 직장 온도에서 액체인 적합한 비자극성 부형제와 약물을 혼합하여 제조될 수 있으며, 따라서 직장에서 용해되어 약물을 방출 할 것이다. 그러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0353] **실시예**

[0354] 하기 실시예는 본 발명의 화합물 및 이들을 제조하는 방법을 대표한다. 그러한, 본 발명의 범위는 이러한 실시예에 제한되는 것으로 간주되어서는 안된다.

[0355] **합성 절차**

[0356] 명시적으로 기재되지 않은 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 이들의 합성이 화학 문헌에 기재되어 있거나 또는 그 물질은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예시 화합물은 ^{1}H NMR 분광학, APCI 이온화 질량 분광분석법, 용융점 및 연소 또는 HRMS 분석에 의해 특성화되었다. 예시 화합물의 순도는 HPLC 분석에 의해 결정되었고 모든 화합물에 대해 >95%인 것으로 밝혀졌다.

[0357] 실리카겔 60(SiO_2)(0.040-0.063 mm)이 모든 컬럼 크로마토그래피에 이용되었다.

[0358] 약어

[0359] NMR 핵 자기 공명

[0360] ESI 전기분무 이온화

[0361] APCI 대기압 화학적 이온화

[0362] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0363] LCMS 액체 크로마토그래피-질량 분광분석법

[0364] HRMS 고분해능 질량 분광분석법

[0365] mp 용융점

[0366] DMF 디메틸포름아미드

[0367] EtOAc 에틸 아세테이트

[0368] DCM 디클로로메탄

[0369] MeOH 메탄올

[0370] THF 테트라하이드로퓨란

[0371] HOAc 아세트산

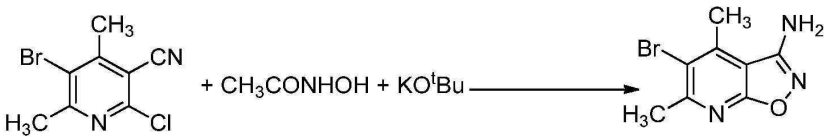
[0372] dppf 2-(디페닐포스피노)페로센

[0373] EDCI 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드

[0374] TEA 트리에틸아민

[0375] 방법 1. 대표적인 실시예

[0376] 5-브로모-4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (1)



(1)

[0377]

[0378] 건조 DMF (10 mL) 중 아세토하이드록삼산 (0.61 g, 8.13 mmol)의 용액에 질소 하에 포타슘 3차-부톡사이드 (0.91 g, 8.14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2 hr 동안 교반시켰다. 그 후 5-브로모-2-클로로-4,6-디메틸니코티노니트릴 (1.00 g, 4.07 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 24 hr 동안 교반시킨 다음, H_2O (150 ml)로 희석시키고 1 hr 동안 교반시켰다. 생성된 백색 침전물을 여과하고, 물로 세척하였다. 여과액을 EtOAc로 추출하였다 (30 mL x 3). 합친 유기 분획을 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 진공 하에 증발시켜 추가 물질을 수득하였다. 분리된 고형물 및 추출된 물질 둘 모두를 합치고, 0-50% 구배의 석유 에테르/EtOAc로 용리시키며 SiO_2 상에서 크로마토그래피 처리하였다. 컬럼 정제된 생성물을 DCM/석유 에테르로부터 재결정화시켜 5-브로모-4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (1) (0.68 g, 69%)을 백색 고형물로서 수득하였다, mp (DCM/석유 에테르) 208-211℃, ^1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 6.24 (s, 2H, NH_2), 2.66 (6H, 2 x CH_3), LCMS [M+H] = 242 and 244. $C_8H_8BrN_3O$에 대한 계산치: C, 36.7; H, 3.3; N, 17.4; 실측치 C, 36.9; H, 3.2, N, 17.4%.

[0379] 하기 화합물을 유사하게 제조하였다:

[0380] 이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (2)

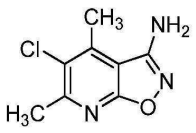


(2)

[0381]

[0382] 1,2-디메톡시에탄 중 2-클로로니코티노니트릴로부터 48% 수율;

[0383] 5-클로로-4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (3)



(3)

[0384]

[0385] 2,5-디클로로-4,6-디메틸니코티노니트릴로부터 75% 수율; mp (DCM/석유 에테르) 214-216℃. ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 6.25 (bs, 2H, NH_2), 2.64 (s, 3H, CH_3), 2.61 (s, 3H, CH_3); LCMS [M+H]=198; HPLC 99.8%; $C_8H_8ClN_3O$에 대한 분석 계산치: C, 48.6; H, 4.1; N, 21.4; 실측치 C, 48.8; H, 3.9, N, 21.4%.

[0386] 4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (4)



(4)

[0387]

[0388] 2-클로로-4,6-디메틸니코티노니트릴로부터 40% 수율; mp (DCM/석유 에테르) 156-158℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 6.98 (s, 1H), 6.09 (bs, 2H, NH_2), 2.57 (d, J =0.6 Hz, 3H, CH_3), 2.48 (s, 3H, CH_3); HPLC 99.9%; $C_8H_9N_3O$에 대한 분석 계산치: C, 58.9; H,5.6; N, 25.5; 실측치 C,59.0; H, 5.6; N, 25.9%.

[0389] 4,5,6-트리메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (5)

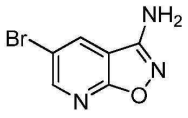


(5)

[0390]

[0391] 2-클로로-4,5,6-트리메틸니코티노니트릴로부터 39% 수율; mp (DCM/석유 에테르) 204-207℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 6.04 (bs, 2H, NH_2), 2.44 (s, 6H, 2 x CH_3), 2.14 (s, 3H, CH_3); HPLC 99.9%; $C_9H_{11}N_3O$에 대한 분석 계산치: C, 61.0; H, 6.3; N, 23.7; 실측치 C, 61.0; H, 6.3; N, 23.7%.

[0392] 5-브로모이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (6)

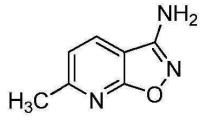


(6)

[0393]

[0394] 5-브로모-2-클로로니코티노니트릴로부터 60% 수율; mp (DCM/석유 에테르) 231-234℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.63 ((d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.71 (bs, 2H, NH_2); HPLC 99.6%; LCMS [M+H] 214 and 216; $C_6H_4BrN_3O$에 대한 분석 계산치: C, 33.7; H, 1.9; N, 19.6; 실측치 C, 33.9; H, 1.7; N, 19.5%.

[0395] 6-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (7)

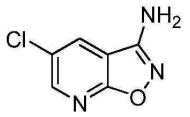


(7)

[0396]

[0397] 2-클로로-6-메틸니코티노니트릴로부터 40% 수율; mp (DCM/ 석유 에테르) 224-226℃; HPLC 100%; LCMS [M+H]=150; $C_7H_7N_3O$에 대한 분석 계산치: C, 56.4; H, 4.7; N, 28.2; 실측치 C; 56.6; H, 4.5; N, 28.2%.

[0398] 5-클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (8)

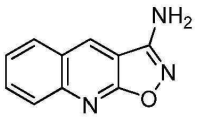


(8)

[0399]

[0400] 2,5-디클로로니코티노니트릴로부터 79% 수율; mp (DCM/석유 에테르) 257-260℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H, NH_2), HPLC 99.9%; LCMS [M+H]=170; $C_6H_4ClN_3O$에 대한 분석 계산치; C, 42.5; H, 2.4; N, 24.8; 실측치 C, 42.6; H, 2.2; N, 24.6%.

[0401] 이속사졸로[5,4-b]퀴놀린-3-아민 (9)

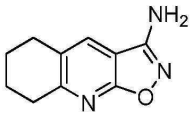


(9)

[0402]

[0403] 2-클로로퀴놀린-3-카르보니트릴로부터 72% 수율; mp (DCM/석유 에테르) 261-263℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.93 (s, 1H), 8.16 (dd, J=8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J=8.5, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J=8.1, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H, NH_2). HPLC 99.6%; $C_{10}H_7N_3O$에 대한 분석 계산치; C, 64.9; H, 3.8; N, 22.7; C, 65.0; H, 3.7; N, 22.7%.

[0404] 5,6,7,8-테트라하이드로이속사졸로[5,4-b]퀴놀린-3-아민 (10)

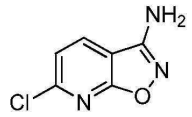


(10)

[0405]

[0406] 2-클로로-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-카르보니트릴로부터 61% 수율; mp (DCM/MeOH) 236-239℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 7.92 (s, 1H), 6.46 (bs, 2H, NH_2), 2.88 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.87-1.74 (m, 4H); HPLC 100%; LCMS [M+H]= 190; $C_{10}H_{11}N_3O$에 대한 분석 계산치: C, 63.5; H, 5.9; N, 22.2; 실측치 C, 63.6; H, 5.9, N, 22.2%.

[0407] 6-클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (11)

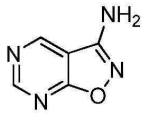


(11)

[0408]

[0409] 2,6-디클로로니코티노니트릴로부터 2% 수율; mp (DCM/MeOH) 238-241℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.76 (bs, 2H, NH_2); LCMS [M+H]=170; HPLC 99.9%, $C_6H_4ClNO_3$에 대한 분석 계산치: C, 42.5; H, 2.4; N, 24.8; 실측치 C, 42.7; H, 2.3; N, 24.7%.

[0410] 이속사졸로[5,4-d]피리미딘-3-아민 (12)

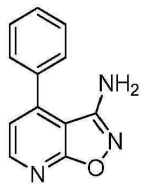


(12)

[0411]

[0412] 1,4-디옥산 중 4-클로로피리미딘-5-카르보니트릴로부터 15% 수율; mp (DCM/석유 에테르) >295℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 9.29 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.00 (bs, 2H, NH_2); LCMS [M+H]=137; HPLC 96.0%; $C_5H_4N_4O$에 대한 분석 계산치; C, 44.1; H, 3.0; N, 41.2; 실측치 C, 44.3; H, 2.9; N, 40.9%.

[0413] 4-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (13)

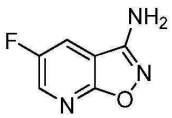


(13)

[0414]

[0415] 1,2-디메톡시에탄 중 2-클로로-4-페닐니코티노니트릴로부터 26.6% 수율; mp (DCM/석유 에테르) 196-199℃; LCMS [M+H]=212; HPLC 99.7%; $C_{12}H_9N_3O$에 대한 분석 계산치: C, 68.2; H, 4.3; N, 19.9; 실측치 C, 68.4; H, 4.2; N, 20.0%.

[0416] 5-플루오로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (14)

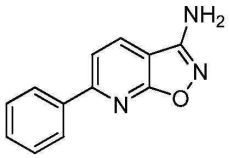


(14)

[0417]

[0418] 1,2-디메톡시에탄 중 2-클로로-5-플루오로니코티노니트릴로부터 45% 수율; mp (DCM/석유 에테르) 223-226℃; LCMS [M+H]=154; HPLC 99.8%; $C_6H_4FN_3O$에 대한 분석 계산치: C, 47.1; H, 2.6; N, 27.4 실측치 C, 47.3; H, 2.5 N, 27.7%.

[0419] 6-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (15)

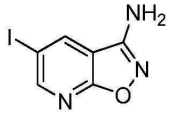


(15)

[0420]

[0421] 2-클로로-6-페닐니코티노니트릴로부터 48% 수율; mp (DCM/ 석유 에테르) 236-238℃; LCMS [M+H]=212; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.36 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.17- 8.14 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.27 Hz, 1H); 7.56-7.48 9 (m, 3H), 6.65 (s, 2H, NH_2); HPLC 100%; $C_{12}H_9N_3O$에 대한 분석 계산치: C, 68.2; H, 4.3; N, 19.9; 실측치 C,68.3; H, 4.2; N, 19.8%.

[0422] 5-아이오도이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (16)

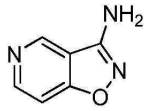


(16)

[0423]

[0424] 2-클로로-5-아이오도니코티노니트릴로부터 35% 수율; mp (DCM/MeOH) 243-246℃; LCMS [M+H]=262; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.69 (2xd, J=2.1 Hz, 2H), 6.68 (bs, 2H, NH_2); HPLC 99.9%; $C_6H_4IN_3O$에 대한 분석 계산치: C, 27.6; H, 1.5; N; 16.1; 실측치 C, 27.7; H, 1.6; N, 16.0%.

[0425] 이속사졸로[4,5-c]피리딘-3-아민 (17)

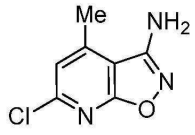


(17)

[0426]

[0427] 4-클로로니코티노니트릴로부터 11% 수율; mp (DCM/MeOH) 189-192℃; LCMS [M+H]=136; HPLC 99.7%. HRMS (ESI^+) $C_6H_6N_3O$에 대한 계산치 136.0505; 실측치 136.0502.

[0428] 6-클로로-4-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (42)

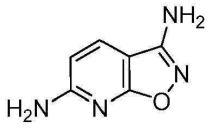


(42)

[0429]

[0430] 2,6-디클로로-4-메틸니코티노니트릴로부터, mp 225-228℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 7.28 (s, 1H), 6.33 (br s, 2H, NH_2), 2.63 (s, 3H, CH_3); HPLC 99.3%; LCMS 실측치: [M+H]=184, 186.

[0431] 이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (43)

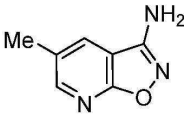


(43)

[0432]

[0433] 6-아미노-2-클로로니코티노니트릴로부터, mp 205-208℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 7.71 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.70 (br s, 2H, NH_2), 6.31 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.08 (br s, 2H, NH_2); HPLC 99.0%; LCMS 실측치: [M+H]=151.

[0434] 5-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (44)

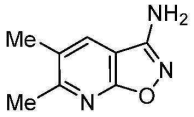


(44)

[0435]

[0436] 5-메틸-2-클로로니코티네이트로부터, mp 232-234℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.35 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.57 (br s, 2H, NH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3); HPLC 96.4%. LCMS 실측치: [M+H]=150.

[0437] 5,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (45)

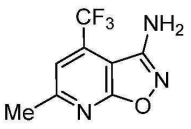


(45)

[0438]

[0439] 2-클로로-5,6-디메틸니코티노니트릴로부터, mp 263-266℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 7.95 (s, 1H), 6.47 (br s, 2H, NH_2), 2.49 (s, 3H, CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3); HPLC 99.1%; LCMS 실측치: [M+H]=164.

[0440] 6-메틸-4-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (46)

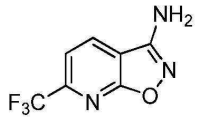


(46)

[0441]

[0442] 2-클로로-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴로부터, mp 112-114℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 7.70 (s, 1H), 6.07 (br s, 2H, NH_2), 2.68 (s, 3H, CH_3); HPLC 97.7%. LCMS 실측치: [M+H]=218.

[0443] 6-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (47)



(47)

[0444]

[0445] 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴로부터 31% 수율, mp (DCM/MeOH) 226-228℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.60 (d, J = 7.90 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.90 Hz, 1H), 6.93 (brs 2H); $C_7H_4F_3N_3O$에 대한 분석 계산치: C, 41.4, H, 2.0; N, 20.7; 실측치 C, 41.4, H, 1.8; N, 20.5%.

[0446] 6-이소프로필이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (48)



(48)

[0447]

[0448] 2-클로로-6-이소프로필니코티노니트릴로부터 79% 수율, mp (DCM/석유 에테르) 165-168℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (brs, 2H), 3.11 (sp, J = 6.9 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 6H); $C_9H_{11}N_3O$에 대한 분석 계산치: C, 61.0; H, 6.3 N, 23.7; 실측치 C, 61.2; H, 6.4; N, 23.5%

[0449] 5-니트로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (49)

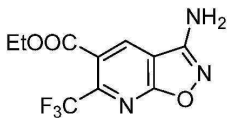


(49)

[0450]

[0451] 5-니트로-2-클로로니코티노니트릴로부터, mp >290℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 9.37 (d, J=2.8 Hz, 1H), 9.27 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.06 (br s, 2H, NH_2); HPLC 99.8%. LCMS 실측치: [M+H]=181.

[0452] 에틸 3-아미노-6-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-카르복실레이트 (50)

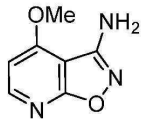


(50)

[0453]

[0454] 에틸 6-클로로-5-시아노-2-(트리플루오로메틸)니코티네이트로부터, mp 177-180℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.95 (s, 1H), 7.08 (br s, 2H, NH_2), 4.40 (q, J=8.0 Hz, 2H, OCH_2). 1.34 (t, J=8.0 Hz, 3H, CH_3); HPLC 99.1%. LCMS 실측치: [M+H]=276.

[0455] 4-메톡시이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (51)

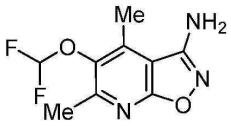


(51)

[0456]

[0457] 2-클로로-4-메톡시니코티노니트릴로부터, mp 241-243℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.35 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.17 (br s, 2H, NH_2), 3.99 (s, 3H); HPLC 97.6%. LCMS 실측치: [M+H]=166.

[0458] 5-(디플루오로메톡시)-4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (52)

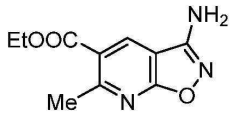


(52)

[0459]

[0460] 2-클로로-5-(디플루오로메톡시)-4,6-디메틸니코티노니트릴로부터, mp 151-153℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 7.05 (t, J=74 Hz, 1H), 6.23 (br s, 2H, NH_2), 2.54 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); HPLC 99.7%. LCMS 실측치: [M+H]=230.

[0461] 에틸 3-아미노-6-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-카르복실레이트 (53)

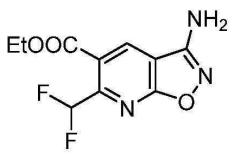


(53)

[0462]

[0463] 에틸 6-클로로-5-시아노-2-메틸니코티네이트로부터, mp 178-180℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.86 (s, 1H), 6.81 (br s, 2H, NH_2), 4.35 (q, J=7.2 Hz, 2H, OCH_2), 2.80 (s, 3H, CH_3), 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H, CH_3); HPLC 99.6%. LCMS 실측치: [M+H]=222.

[0464] 에틸 3-아미노-6-(디플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-카르복실레이트 (54)



(54)

[0465]

[0466] 에틸 6-클로로-5-시아노-2-(디플루오로메틸)니코티네이트로부터, mp 158-160℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 9.05 (s, 1H), 7.59 (t, J=53 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H, NH_2), 4.39 (q, J=6.8 Hz, 2H, OCH_2), 1.37 (t, J=6.8 Hz, 3H, CH_3); HPLC 99.1%. LCMS 실측치: [M+H]=258.

[0467] 5-플루오로-6-모르폴리노이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (55)

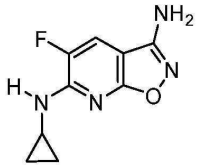


(55)

[0468]

[0469] 2-클로로-5-플루오로-6-모르폴리노니코티노니트릴로부터, mp 168-170℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 7.86 (d, J=12.8 Hz, 1H), 6.33 (br s, 2H, NH_2), 3.72 (br s, 4H, CH_2O), 3.51 (br s, 4H, CH_2N); HPLC 98.0%. LCMS 실측치: [M+H]=239.

[0470] N^6-사이클로프로필-5-플루오로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (56)



(56)

[0471]

[0472] 2-클로로-6-(사이클로프로필아미노)-5-플루오로니코티노니트릴로부터, mp 182-184℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 7.66 (d, J=12.9 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H, NH), 6.14 (br, 2H, NH_2), 2.75 (m, 1H, CHN), 0.73 (m, 2H, CH_2), 0.56 (m, 2H, CH_2); HPLC 99.4%. LCMS 실측치: [M+H]=209.

[0473] 5-플루오로-N6,N6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (57)

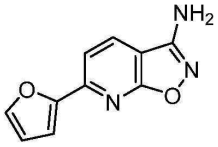


(57)

[0474]

[0475] 2-클로로-6-(디메틸아미노)-5-플루오로니코티노니트릴로부터, mp 186-189℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 7.74 (d, J=13.2 Hz, 1H), 5.76 (br, 2H, NH_2), 3.11 (s, 6H, NMe_2); HPLC 96.2%. LCMS 실측치: [M+H]=197.

[0476] 6-(퓨란-2-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (58)



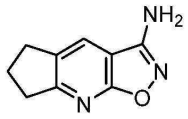
(58)

[0477]

[0478] 2-클로로-6-(퓨란-2-일)니코티노니트릴로부터, mp 269-272℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=3.2, 1.2 Hz, 1H),

6.64 (br s, 2H, NH_2). HPLC 98.7%. LCMS 실측치: [M+H]=202.

[0479] 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]이속사졸로[4,5-e]피리딘-3-아민 (59)

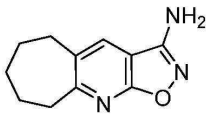


(**59**)

[0480]

[0481] 2-클로로-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카르보니트릴로부터, mp 217-220℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 7.99 (s, 1H), 6.47 (br s, 2H, NH_2), 2.94 (m, 4H), 2.13 (m, 2H); HPLC 99.4%. LCMS 실측치: [M+H]=176.

[0482] 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]이속사졸로[4,5-e]피리딘-3-아민 (60)

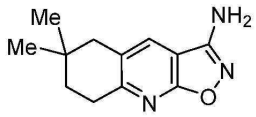


(**60**)

[0483]

[0484] 2-클로로-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[b]피리딘-3-카르보니트릴로부터, mp 210-212℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 7.94 (s, 1H), 6.47 (br s, 2H, NH_2), 3.02 (d, J=4.0 Hz, 2H), 2.87 (d, J=4.1 Hz, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.61 (m, 4H); HPLC 96.6%. LCMS 실측치: [M+H]=204.

[0485] 6,6-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이속사졸로[5,4-b]퀴놀린-3-아민 (61)

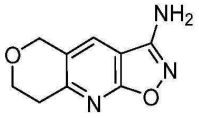


(**61**)

[0486]

[0487] 2-클로로-6,6-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-카르보니트릴로부터, mp 203-205℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 7.90 (s, 1H), 6.49 (br s, 2H, NH_2), 2.62 (s, 2H), 2.06 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.65 (t, J=6.9 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H); HPLC 99.1%. LCMS 실측치: [M+H]=218.

[0488] 7,8-디하이드로-5H-이속사졸로[5,4-b]피라노[3,4-e]피리딘-3-아민 (62)



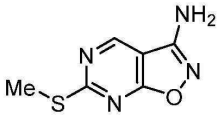
[0489]

(**62**)

[0490]

[0491] 2-클로로-7,8-디하이드로-5H-피라노[4,3-b]피리딘-3-카르보니트릴로부터, mp 248-250℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 7.94 (s, 1H), 6.57 (br s, 2H, NH_2), 4.81 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 2.97 (m, 2H); HPLC 97.8%. LCMS 실측치: [M+H]=192.

[0492] 6-(메틸티오)이속사졸로[5,4-d]피리미딘-3-아민 (63)

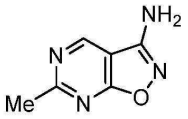


(63)

[0493]

[0494] 4-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르보니트릴로부터, mp >310℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 9.05 (s, 1H), 6.92 (br s, 2H, NH_2), 2.56 (s, 3H, SCH_3); HPLC 99.9%. LCMS 실측치: [M+H]=183.

[0495] 6-메틸이속사졸로[5,4-d]피리미딘-3-아민 (64)

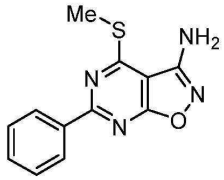


(64)

[0496]

[0497] 4-클로로2-메틸피리미딘-5-카르보니트릴로부터, mp 180-182℃; ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 2.78 (s, 3H, CH_3); HPLC 97.9%. LCMS 실측치: [M+H]=151.

[0498] 4-(메틸티오)-6-페닐이속사졸로[5,4-d]피리미딘-3-아민 (65)

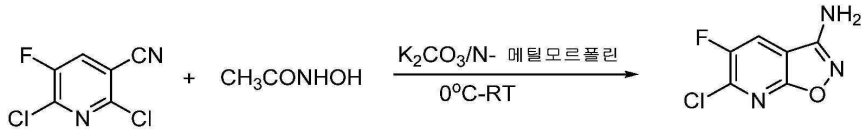


(65)

[0499]

[0500] 4-클로로-6-(메틸티오)-2-페닐피리미딘-5-카르보니트릴로부터, mp 230-233℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.48 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 6.37 (br s, 2H, NH_2), 2.84 (s, 3H, SCH_3); HPLC 98.3%. LCMS 실측치: [M+H]=259.

[0501] 6-클로로-5-플루오로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (66)



(66)

[0502]

[0503] N-메틸모르폴린 (10 mL) 중 아세토하이드록삼산 (589 mg, 7.85 mmol)의 용액에 20℃에서 건조 K_2CO_3 (1.08 g, 7.83 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 이 온도에서 1 hr 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 얼음에서 냉각시키고, 2,6-디클로로-5-플루오로니코티노니트릴 (1.00 g, 5.24 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물이 20℃로 천천히 가온되게 하고, 이 온도에서 3일 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 H_2O로 희석시키고, K_2CO_3로 염기성화하고, EtOAc로 추출하고, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 용매의 증발로 반고체를 얻었고, 이를 크로마토그래피 처리하였다 (SiO_2/X4/EtOAc, 0-20%). 정확한 질량을 갖는 분획을 합치고, 용매를 증발시켰다. 생성된 잔류물을 DCM 및 MeOH

로 분쇄시켜 화합물(66) (2.0 mg, 0.2% 수율)을 수득하였다, mp 243-245℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (brs, 2H); HPLC 99.4%; $C_6H_3ClFN_3O$.0.25 MeOH에 대한 분석 계산치: C, 38.38, H, 2.06; N, 21.49; 실측치 C, 38.32; H, 1.85, N, 21.54%.

[0504] 5,6-디클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (67)

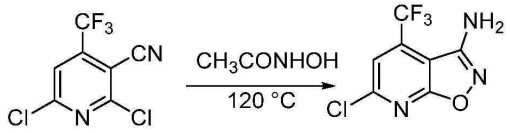


(67)

[0505]

[0506] N-메틸모르폴린 중 2,5,6-트리클로로니코티노니트릴 및 아세토하이드록삼산으로부터 실온에서 3일 동안 화합물 67을 수득하였다 (3% 수율). ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.58 (s, 1H), 6.82 (brs, 2H), HPLC 96.5%, LCMS [M+H]=204/206.

[0507] 6-클로로-4-(트리플루오로메틸)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (68)

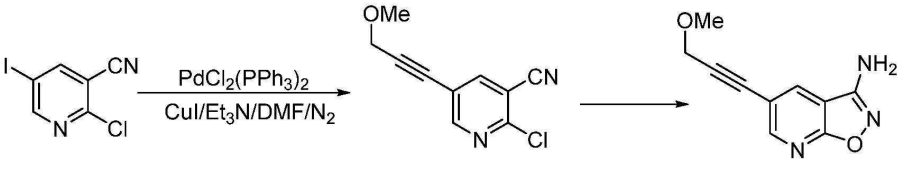


(68)

[0508]

[0509] 2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴 (102 mg, 0.42 mmol) 및 아세토하이드록삼산 (315 mg 4.2 mmol)의 순(neat) 혼합물을 120℃로 20 hr 동안 가열시켰다. 그 후 냉각된 반응 혼합물을 H_2O로 희석시키고, K_2CO_3으로 염기성화하고, EtOAc로 추출하고, 용액을 건조시켰다 (Na_2SO_4). 용매의 증발 및 잔류물의 크로마토그래피 (SiO_2/석유 에테르/EtOAc 0-20%)에 의해 화합물 68 (4.0 mg, 4% 수율)을 수득하였다, ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 7.95 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.24 (brs, 2H), HPLC 99.5%, LCMS [M+H]=238.

[0510] 5-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (69)



2-클로로-5-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)니코티노니트릴 (69)

[0511]

[0512] DMF (6.0 ml) 및 Et_3N (6.0 ml) 중 2-클로로-5-아이오도니코티노니트릴 (277 mg, 1.05 mmol), CuI (19.8 mg,0.104 mmol) 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (44 mg, 0.022 mmol)를 밀봉된 튜브에서 N_2로 탈기시킨 다음, 메틸프로파길 에테르 (1.1 ml, 910 mg, 13 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 2 hr 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 용매의 증발 및 SiO_2/석유 에테르/EtOAc (0-10%) 상에서 잔류물의 크로마토그래피에 의해 2-클로로-5-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)니코티노니트릴 (103 mg, 47.4%)을 수득하였다; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), LCMS [M+H]=207. 20% 석유 에테르/EtOAc에 의한 추가 용리로 비스-부가 생성물을 수득하였다.

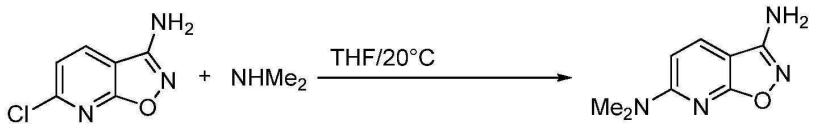
[0513] 2,5-비스((3-메톡시프로프-1-인-1-일)옥시)니코티노니트릴 (100 mg, 40%). ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), LCMS [M+H]=241.

[0514] 아세토하이드록삼산 및 KO^{t}Bu에 DMF 중 의한 2-클로로-5-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)니코티노니트릴의 유사한

폐환으로 화합물 69를 24% 수율로 수득하였다, mp (DCM/석유 에테르) 183-186℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.70 (brs, 2H), 4.37(s, 2H), 3.37 (s, 3H); HPLC 99.9%; LCMS [M+H]=204, $C_9H_9N_3O_2$에 대한 분석 계산치: C, 59.1, H, 4.5, N, 20.7; 실측치 C, 59.2, H, 4.3; N, 20.7%.

[0515] 방법 2. 대표적인 실시예

[0516] N^6,N^6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민 (18)



(18)

[0517]

[0518] THF (15 ml) 중 6-클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민의 용액에 디메틸아민 (2 mL)의 40% 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4일 동안 20℃에서 교반시켰다. 과량의 용매를 진공 하에 제거하고, 생성된 침전물을 여과하고, 고형물을 수집하였다. 여과액을 EtOAc로 추출하여 (20 mL x 3) 추가 물질을 수득하였다. 합친 생성물을 0-75% 구배의 석유 에테르/EtOAc로 용리시키며 SiO_2 상에서 크로마토그래피 처리하여 N^6,N^6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,6-디아민(18) (81 mg; 77%)을 백색 고형물로서 수득하였다; mp (DCM/석유 에테르) 238-241℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.8 Hz, 1H), 1.13 (s, 2H, NH_2); 3.09 [s, 6H, $N(CH_3)_2$]. LCMS [M+H]=179; HPLC 99.7%; $C_8H_{10}N_4O$에 대한 분석 계산치: C, 53.9; H, 5.7; N, 31.4; 실측치 C, 54.1; H, 5.6; N, 31.5%.

[0519] 하기 화합물을 유사하게 제조하였다:

[0520] N^4,N^4-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3,4-디아민 (19)



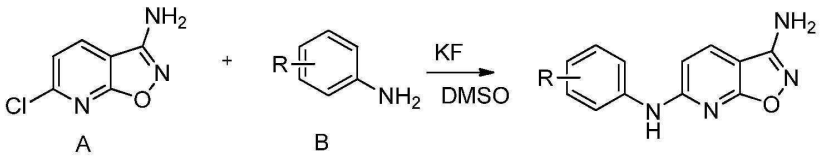
(19)

[0521]

[0522] 4-클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민으로부터 74% 수율, mp (DCM/MeOH) 218-220℃; LCMS [M+H]=179; HPLC 99.9%. HRMS (ESI$^+$) $C_7H_{11}N_4O$에 대한 계산치 179.0927; 실측치 179.0926.

[0523] 방법 2. 추가 실시예

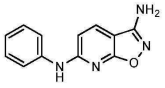
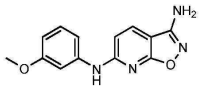
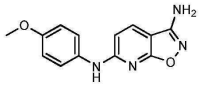
[0524] 일반적인 실험 절차



[0525]

[0526] DMSO 중 A (1.0 eq)의 용액에 B (2.0 eq) 및 KF (3.0 eq)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 마이크로파 반응기에서 150℃로 2 h 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물과 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1)에 의해 정제시켜 요망되는 생성물을 수득하였다.

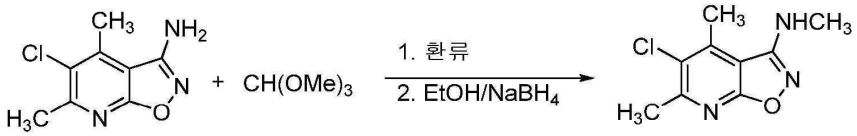
[0527] 하기 화합물을 상기 기재된 방법을 이용하여 제조하였다:

화합물 번호	구조	[M+H]+	1H NMR 스펙트럼
94		227.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H).
95		257.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).
96		257.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.42 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 3.74(s, 3H).

[0528]

[0529] 방법 3. 대표적인 실시예

[0530] 5-클로로-N^3,4,6-트리메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (20)



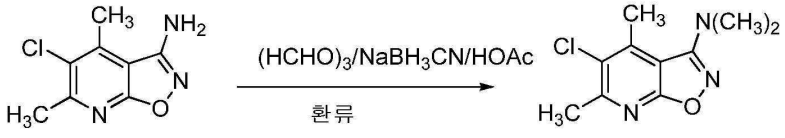
(**20**)

[0531]

[0532] 트리메틸오르토포르메이트 (3 mL) 중 5-클로로-4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (0.21 mg, 1.05 mmol)의 혼합물을 20 hr 동안 환류시켰다. 과량의 트리메틸오르토포르메이트를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에탄올 (10 mL)에 용해시키고, $NaBH_4$ (284 mg, 7.7 mmol)로 처리하고, 혼합물을 20℃에서 3 hr, 이어서 50℃에서 20 hr 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 H_2O (50 mL)에서 교반시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, 더 많은 물로 세척하였다. 수집된 고형물을 0-40%의 석유 에테르/EtOAc의 구배로 용리시키며, SiO_2 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. DCM/석유 에테르에 이어, 석유 에테르/EtOAc 및 마지막으로 MeOH/H_2O로부터 재결정화시켜 생성물인 5-클로로-N^3,4,6-트리메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민(20) (50 mg, 22.5%)을 수득하였다; mp 167-170℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 6.53 [(q, J=4.4 Hz 1H, NH(CH_3)], 2.82 (d, J=4.9 Hz, 3H, NCH_3); 2.62 (s, 3H, CH_3), 2.60 (s, 3H, CH_3); LCMS [M+H]=212.5; HPLC 97.5%; $C_9H_{10}ClN_3O$에 대한 분석 계산치: C, 51.1; H, 4.8; N, 19.8; 실측치 C, 51.0; H, 4.5; N, 19.9%.

[0533] 방법 4. 대표적인 실시예

[0534] 5-클로로-N^3,N^3,4,6-테트라메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (21)



(**21**)

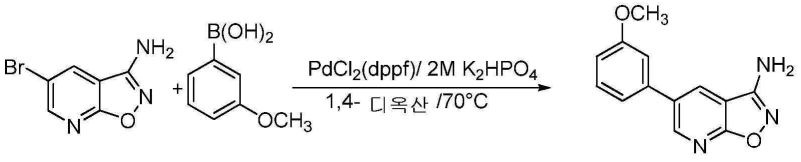
[0535]

[0536] HOAc (5 mL) 중 5-클로로-4,6-디메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (0.10 g, 0.506 mmol)의 현탁액에 파라포

름알데하이드 (0.65 g, 7.2 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (0.45 g, 7.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 2 hr 동안 가열시키고, 냉각하고, 수성 K_2CO_3으로 염기성화하였다. 생성된 침전물을 여과하고, H_2O로 세척하고, 0-75%의 석유 에테르/DCM의 구배로 용리시키며 SiO_2 상에서 크로마토그래피 처리하여 5-클로로-N^3,N^3,4,6-테트라메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민(21) (45 mg; 39%)을 수득하였다; mp (DCM/석유 에테르) 112-113℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 2.90 [s, 6H, $N(CH_3)_2$], 2.65 (s, 3H, CH_3), 2.63 (s, 3H, CH_3); LCMS [M+H]=226.5; HPLC 98.3%; $C_{10}H_{12}ClN_3O$에 대한 분석 계산치: C, 53.2; H, 5.4; N,18.6; 실측치 C, 53.1; H, 5.3; N,18.5%.

[0537] 방법 5. 대표적인 실시예

[0538] 5-(3-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (22)



(22)

[0539]

[0540] 1,4-디옥산 (6 mL) 중 5-브로모이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (0.16 g, 0.76 mmol), (3-메톡시페닐)보론산 (0.23 g, 152 mmol) 및 2M K_2HPO_4 (3 mL)의 혼합물을 N_2로 탈기시켰다. $PdCl_2$(dppf) (50 mg, 9% mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 교반시키고 70℃에서 밤새 가열시켰다. 디옥산을 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 물과 EtOAc 사이에서 분배시켰다. 합친 유기 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 증발시켰다. 잔류물을 0-30%의 석유 에테르/EtOAc의 구배로 용리시키며 실리카 상에서 크로마토그래피 처리하여 5-(3-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민(22) (66 mg, 36%)을 수득하였다, mp (EtOAc/석유 에테르) 200-202℃, ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.83 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.02-7.03 (m, 1H), 7.00-6.99 (m, 1H), 6.68 (s, 2H, NH_2), 3.85 (s, 3H, OCH_3), LCMS [M+H]= 242, HPLC: 98.2%, $C_{13}H_{11}N_3O_2$에 대한 분석 계산치: C, 64.7; H, 4.6; N, 17.4; 실측치 C, 64.7; H, 4.6, N, 17.4%

[0541] 하기 화합물을 유사하게 제조하였다:

[0542] 5-(2-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (23)



(23)

[0543]

[0544] (2-메톡시페닐)보론산으로부터 19% 수율; mp (DCM/석유 에테르) 191-193℃; HPLC 98.6%: HRMS (ESI$^+$) $C_{13}H_{12}N_3O_2$에 대한 계산치 242.0924; 실측치 242.0928.

[0545] 5-페닐이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (24)



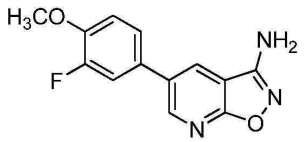
(24)

[0546]

[0547] 5-브로모이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 및 페닐보론산으로부터 13% 수율; mp (DCM/MeOH) 249-252℃; LCMS [M+H]=212; HPLC 99.3%. $C_7H_9N_3O$.1/4 H_2O에 대한 분석 계산치; C, 67.5; H, 4.4; N, 19.7; 실측치; C, 67.4; H,

4.2; N, 19.8%

[0548] 5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (25)

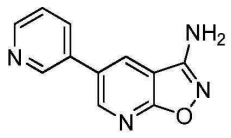


(25)

[0549]

[0550] (3-플루오로-4-메톡시페닐)보론산으로부터 18% 수율; mp (DCM/MeOH) 258-261℃; LCMS [M+H]=260; HPLC 99.6%; $C_{13}H_{10}FN_3O$에 대한 분석 계산치: C, 60.2; H, 4.0; N, 16.2; 실측치 C, 60.1; H, 3.8; N, 16.2%.

[0551] 5-(피리딘-3-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (26)

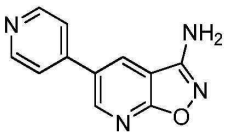


(26)

[0552]

[0553] 3-피리딘보론산으로부터 6% 수율; mp (MeOH) 239-242℃; HPLC 98.8%; HRMS (ESI^+) $C_{11}H_9N_4O$에 대한 계산치 213.0771; 실측치 213.0779.

[0554] 5-(피리딘-4-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (27)

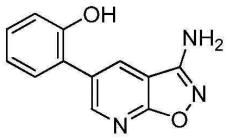


(27)

[0555]

[0556] 4-피리딜보론산으로부터 6% 수율; mp (DCM/MeOH) 291-294℃; HPLC 98.6%; HRMS (ESI^+); $C_{11}H_9N_4O$에 대한 계산치 213.0771; 실측치 213.0774.

[0557] 2-(3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)페놀 (28)

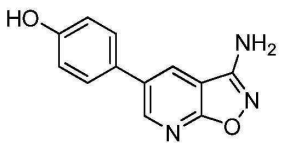


(28)

[0558]

[0559] (2-하이드록시페닐)보론산으로부터 4% 수율; mp ($MeOH/H_2O$) 208-211℃; HPLC 95.7%; HRMS (ESI^+) $C_{12}H_{10}N_3O_2$에 대한 계산치 228.0768; 실측치 228.0771.

[0560] 4-(3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)페놀 (29)

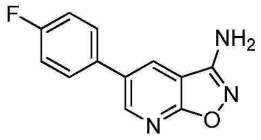


(29)

[0561]

[0562] (4-하이드록시페닐)보론산으로부터 4% 수율; mp (MeOH) 272-275℃; HPLC 99.6%. HRMS (ESI$^+$) $C_{12}H_{10}N_3O_2$에 대한 계산치 228.0768; 실측치 228.0763.

[0563] 5-(4-플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (30)

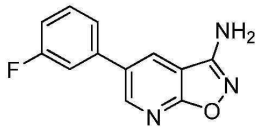


(30)

[0564]

[0565] (4-플루오로페닐)보론산으로부터 16% 수율; mp (MeOH) 235-238℃; HPLC 99.6%; $C_{12}H_8FN_3O$에 대한 분석 계산치: C, 62.9; H, 3.5; N, 18.3; 실측치 C, 62.3; H, 3.4; N, 18.3%.

[0566] 5-(3-플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (31)

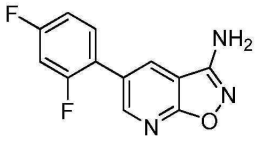


(31)

[0567]

[0568] (3-플루오로페닐)보론산으로부터 38% 수율; mp (MeOH) 233-236℃; HPLC 98.4%; $C_{12}H_8FN_3O$에 대한 분석 계산치: C, 62.9; H, 3.5; N, 18.3; 실측치 C, 62.5; H, 3.5; N, 18.1%.

[0569] 5-(2,4-디플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (32)

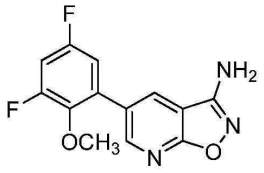


(32)

[0570]

[0571] (2,4-디플루오로페닐)보론산으로부터 18% 수율; mp (MeOH) 258-261℃; HPLC 99.5%; $C_{12}H_7F_2N_3O$에 대한 분석 계산치: C, 58.3; H, 2.8; N, 17.0; 실측치 C, 58.2; H, 2.7; N, 16.9%.

[0572] 5-(3,5-디플루오로-2-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (33)



(33)

[0573]

[0574] (3,5-디플루오로-2-메톡시페닐)보론산으로부터 5% 수율; mp (MeOH) 210-211℃; HPLC 99%; HRMS (ESI^+) $C_{13}H_{10}F_2N_3O_2$에 대한 계산치 278.0737; 실측치 278.0736.

[0575] 5-(2,4-디클로로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (34)



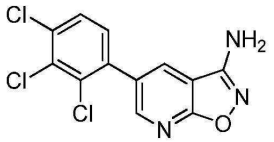
[0576]

(34)

[0577]

[0578] (2,4-디클로로페닐)보론산으로부터 5% 수율; mp (석유 에테르/EtOAc) 233-236℃; HPLC 97%; $C_{12}H_7C_{12}N_3O$에 대한 분석 계산치; C 51.4; H, 2.5; N, 15.0; 실측치 C, 51.3; H, 2.6; N, 14.8%.

[0579] 5-(2,3,4-트리클로로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (35)

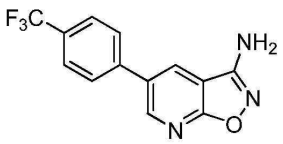


(35)

[0580]

[0581] (2,3,4-트리클로로페닐)보론산으로부터 3% 수율; mp (DCM/MeOH) 250-153℃; HPLC 97.5% LCMS [M+H] 314 and 316. HRMS (ESI^+) $C_{12}H_7C_{13}N_3O$에 대한 계산치 313.9648; 실측치 313.9649.

[0582] 5-(4-(트리플루오로메틸페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (36)

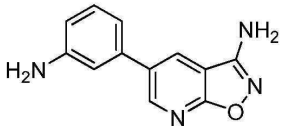


(36)

[0583]

[0584] (4-트리플루오로메틸페닐)보론산으로부터 17% 수율; mp (MeOH) 267-270℃; HPLC 99.9%; LCMS (M+H) 281; $C_{13}H_8F_3N_3O$에 대한 분석 계산치: C, 55.9; H, 3.0; N, 15.0; 실측치 C, 55.8; H, 2.8; N, 15.0%.

[0585] 5-(3-아미노페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (37)

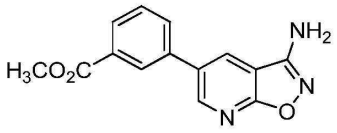


(37)

[0586]

[0587] (3-아미노페닐)보론산으로부터 83% 수율; mp (MeOH/H2O) 220-221℃; HPLC 96.0%; LCMS (M+H) 227; $C_{12}H_{10}N_4O$에 대한 분석 계산치: C, 63.7; H, 4.5; N, 24.8; C, 64, H, 4.5; N, 24.5%.

[0588] 메틸 3-(3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-5-일)벤조에이트 (38)

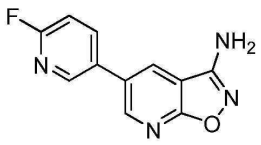


(38)

[0589]

[0590] (3-(메톡시카르보닐)페닐)보론산으로부터 28% 수율; mp (MeOH) 221-223℃; HPLC 98.2%; LCMS (M+H) 270; $C_{14}H_{11}N_3O_3$에 대한 분석 계산치: C, 62.4; H, 4.1; N, 15.6; 실측치 C, 62.1; H, 4.1; N, 15.6%.

[0591] 5-(6-플루오로피리딘-3-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (39)

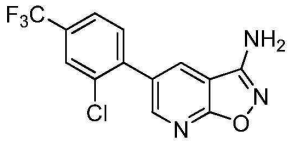


(39)

[0592]

[0593] (6-플루오로피리딘-3-일)보론산으로부터 37% 수율; mp (MeOH) 278-281℃; HPLC 99.4%; HRMS (ESI^+) $C_{11}H_8FN_4O$에 대한 계산치 231.0677; 실측치 231.0680.

[0594] 5-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (40)



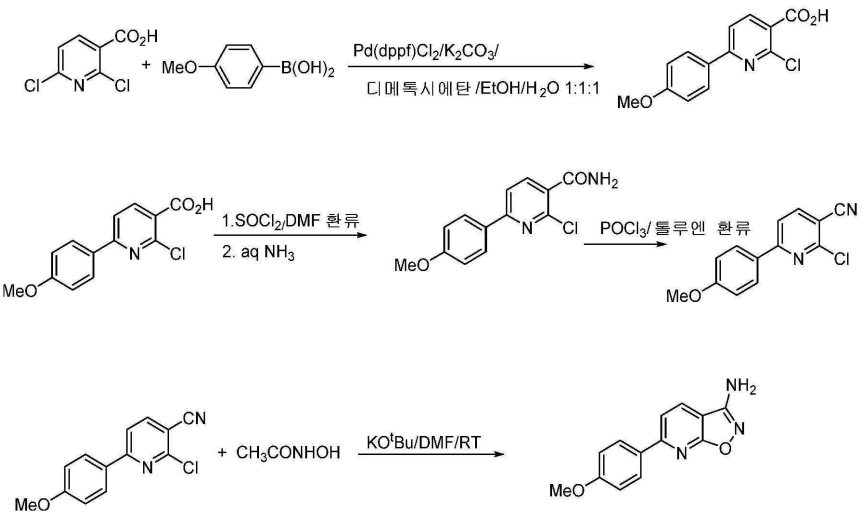
(40)

[0595]

[0596] 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)보론산으로부터 8.2% 수율; mp (MeOH) 195-198℃; LCMS [M+H]=314; HPLC 98.5%; $C_{13}H_7ClF_3N_3O$에 대한 분석 계산치: C, 49.2; H, 2.2; N, 13.4; 실측치 C, 49.7; H, 2.1; N, 13.3%.

[0597] 방법 6. 대표적인 절차 및 추가 실시예

[0598] 6-(4-메톡시페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (70)



(70)

[0599]

[0600] 디메톡시에탄 (6 ml), EtOH (6 ml) 및 H_2O (6 ml) 중 2,6-디클로로니코틴산 (1.0 g, 5.21 mmol), 4-메톡시페닐보론산 (0.96 g, 1.15 mmol, 1.2 eq) 및 K_2CO_3 (2.5 g, 3.5 eq)의 혼합물을 N_2로 탈기시킨 다음, $Pd(dppf)Cl_2$ (180 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 하에 2 hr 동안 환류시켰다. 혼합물을 증발 건조시키고, 생성된 고형물을 EtOAc에서 교반시키고, 여과시켰다. 수집된 고형물을 소량의 물에 용해시키고, 용액을 2M HCl로 신중하게 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, 모 액을 EtOAc로 추가 추출하고, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 용매를 증발시켜 추가 물질을 수득하였다. 두 고형물 모두를 합치고, MeOH/DCM으로부터 재결정화시켜 2-클로로-6-(4-메톡시페닐)니코틴산 (196 mg, 16%)을 수득하였다; ^1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 13.62 (br, 1H, CO_2H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.03 (s, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H, OCH_3). 이를 추가 정제 없이 직접 이용하였다.

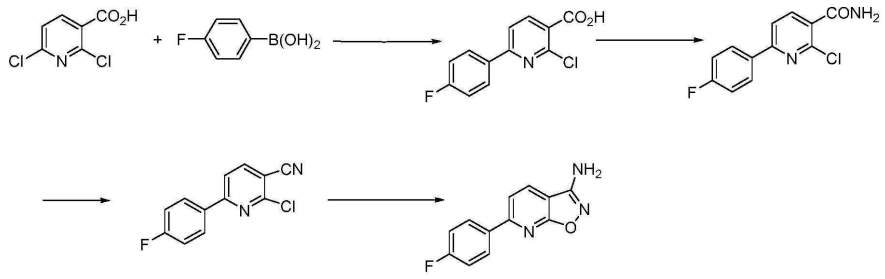
[0601] 2-클로로-6-(4-메톡시페닐)니코틴산 (196 mg, 0.74 mmol) 및 $SOCl_2$ (10 ml)와 미량의 DMF의 혼합물을 2 h 동안 환류시켰다. 과량의 $SOCl_2$를 진공 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 건조 1,4-디옥산에 용해시키고, 얼음에서 냉각시켰다. 수성 NH_3 (10 ml)을 첨가하고, 용액을 20 h 동안 실온에서 교반시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 2-클로로-6-(4-메톡시페닐)니코틴아미드 (153 mg 78%)를 첨가하였다; ^1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.01 (brs, 1 H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.73 (brs, 1H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3 H). 이를 추가 정제 없이 직접 이용하였다.

[0602] 2-클로로-6-(4-메톡시페닐)니코틴아미드 (153 mg, 0.58 mmol)를 톨루엔 (3 mL)과 $POCl_3$ (0.5 ml)의 혼합물에서 1 hr 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 수성 K_2CO_3로 신중하게 염기성화하고, EtOAc로 추출한 다음, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 용매의 증발 및 잔류물의 크로마토그래피 (SiO_2/0-20% 석유 에테르/EtOAc)에 의해 2-클로로-6-(4-메톡시페닐)니코티노니트릴 (120 mg, 84%)을 수득하였다; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H). 이를 추가 정제 없이 이용하였다.

[0603] DMF 중 아세토하이드록삼산 및 KO^{t}Bu를 이용하여, 일반 방법 1에 따라 2-클로로-6-(4-메톡시페닐)니코티노니트릴을 폐환시켜 화합물 (70)을 57% 수율로 수득하였다, mp (DCM/MeOH) 249-252℃, ^1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 6.60 (s, 2H, NH_2), 3.84 (s, 3H, OCH_3); HPLC 96.4%; LCMS [M+H]=242.5; $C_{13}H_{11}N_3O_2$에 대한 분석 계산치: C,

64.7; H, 4.6, N, 17.4; 실측치 C, 64.4; H, 4.4; N, 17.4%.

[0604] 6-(4-플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (71)



(71)

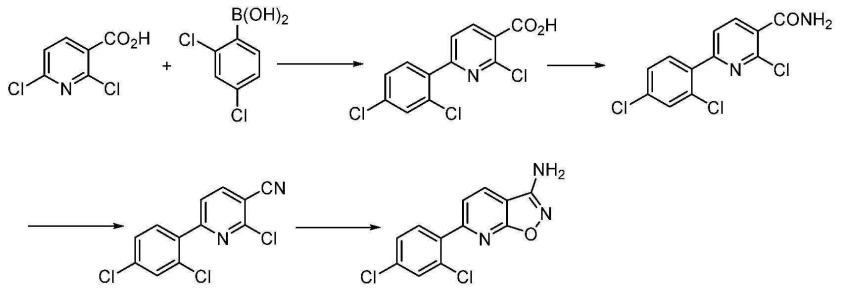
[0605]

[0606] 2,6-디클로로니코틴산과 (4-플루오로페닐)보론산의 유사한 스즈끼 커플링으로 2-클로로-6-(4-플루오로플루오로페닐)니코틴산을 49% 수율로 수득하였다; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 13.72 (br s,1H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.19 (br dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 이를 추가 정제 없이 직접 이용하였다.

[0607] 2-클로로-6-(4-플루오로페닐)니코틴산과 티오닐 클로라이드의 반응 후에 수성 NH_3과의 반응으로 2-클로로-6-(4-플루오로페닐)니코틴아미드를 수득하였다; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.17-8.13 (m, 2H), 8.05-8.36 (m, 2H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H). 이를 $POCl_3$/톨루엔에서 환류시켜 2단계에 걸쳐 83% 수율로 2-클로로-6-(4-플루오로페닐)니코토니트릴을 수득하였다; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.55 (d, J = 8. 2 Hz, 1H), 8.26-8.21 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 2H).

[0608] 2-클로로-6-(4-플루오로페닐)니코토니트릴과 DMF 중 아세토하이드록삼산 및 KO^{t}Bu의 반응으로 화합물 (71)을 21% 수율로 수득하였다, MP (DCM/석유 에테르) 265-268℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.65 (s, 2H); HPLC 99.8%; $C_{12}H_8FN_3O$에 대한 분석 계산치; C, 61.7; H, 3.7; N, 18.0; 실측치 C, 61.8; H, 3.6; N, 18.1%.

[0609] 6-(2,4-디클로로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (72)



(72)

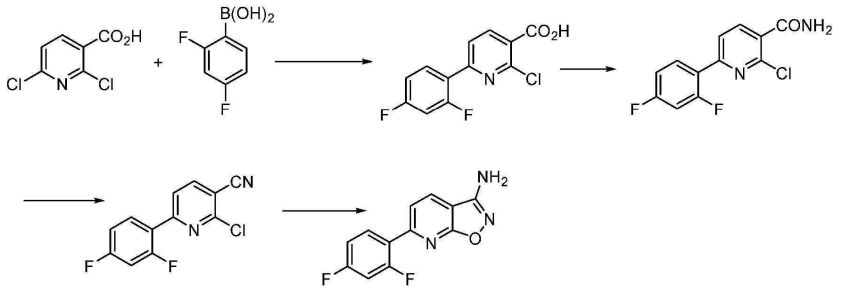
[0610]

[0611] 2,6-디클로로니코틴산과 (2,4-디클로로페닐)보론산의 유사한 스즈끼 커플링에 이어 티오닐 클로라이드 및 수성 NH_3에 의한 처리로 2-클로로-6-(2,4-디클로로페닐)니코틴아미드를 수득하였다. 이를 $POCl_3$/톨루엔과 환류 하에 반응시켜 2-클로로-6-(2,4-디클로로페닐)니코티노니트릴을 15% 전체 수율로 수득하였다; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H); LCMS [M+H]=279.

[0612] 2-클로로-6-(2,4-디클로로페닐)니코티노니트릴과 DMF 중 아세토하이드록삼산 및 KO^{t}Bu의 반응으로 화합물 (72)

를 41% 수율로 수득하였다, mp (DCM/석유 에테르) 231-233℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H); HPLC 99.3%; $C_{12}H_7Cl_2N_3O$에 대한 분석 계산치: C, 51.5; H, 2.5; N, 15.0; 실측치: C, 51.6; H, 2.4; N, 15.1%

[0613] 6-(2,4-디플루오로페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (73)



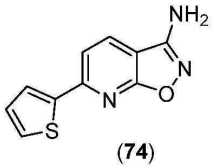
(73)

[0614]

[0615] 2,6-디클로로니코틴산과 (2,4-디플루오로페닐)보론산의 유사한 스즈끼 커플링에 이어 티오닐 클로라이드 및 수성 NH_3에 의해 2-클로로-6-(2,4-디플루오로페닐)니코틴아미드를 수득하고, 이 물질을 환류 하에 $POCl_3$/톨루엔으로 처리하여 2-클로로-6-(2,4-디플루오로페닐)니코티노니트릴을 19% 수율로 수득하였다; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08-7.99 (m, 2H), 7.50 (ddd, J = 11.8, 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H).

[0616] 2-클로로-6-(2,4-디플루오로로페닐)니코티노니트릴과 DMF 중 아세토하이드록삼산 및 KO^{t}Bu의 반응으로 화합물 (73)을 74% 수율로 수득하였다, mp (DCM/석유 에테르) 235-238℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (dt, J = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 11.7, 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.71 (s, 2H); HPLC 97.8%.

[0617] 6-(2-티에닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (74)

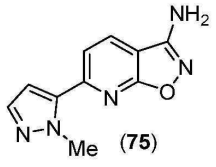


(74)

[0618]

[0619] 2,6-디클로로니코틴산과 2-티에닐보론산의 유사한 스즈끼 커플링에 이어 상기 기재된 바와 같은 생성물의 정교화로 화합물 (74)를 수득하였다, mp 241-244℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 3.7, 1.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 6.6 (br s, 2H). HPLC 99.2%; LCMS [M+H]=218.

[0620] 6-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (75)



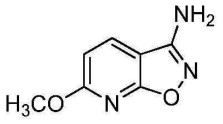
(75)

[0621]

[0622] 2,6-디클로로니코틴산과 (1-메틸-1H-피라졸-5-일)보론산의 유사한 스즈끼 커플링에 이어 상기 기재된 바와 같은 생성물의 정교화로 화합물 (75)를 수득하였다, ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J =

8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H); HPLC 97%; ESI$^+$ 실측치 216.0872, $C_{10}H_9N_5O$는 216.0880을 요구한다.

[0623] 방법 7. 대표적인 실시예



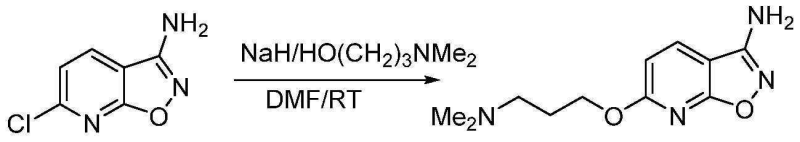
(41)

[0624]

[0625] 소듐 (129 mg, 5.6 mmol)을 건조 MeOH (3 mL)에 첨가함에 의해 형성된 용액에 20℃에서 6-클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (16 mg, 0.09 mmol)을 첨가하고, 용액을 20℃에서 20 hr 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 생성된 잔류물을 H_2O (10 mL)에서 교반시켜 백색 침전물을 얻고, 이를 여과하고, H_2O로 세척하고, 100℃에서 건조시켜 6-메톡시이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (41) (7 mg, 46%)을 수득하였다, mp (H_2O), 213-215℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.42 (bs, 2H, NH_2), 3.91, (s, 3H, OCH_3), HPLC 99.8%; HRMS (ESI$^+$) $C_7H_8N_3O_2$에 대한 계산치 166.0611; 실측치 166.0606.

[0626] 방법 7 추가 실시예

[0627] 6-(3-(디메틸아미노)프로폭시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (76)

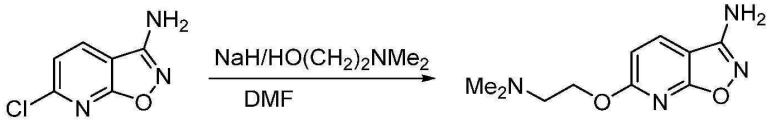


(76)

[0628]

[0629] 유사하게 6-클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 및 N,N-디메틸아미노프로판올로부터 33% 수율, mp (DCM/석유 에테르) 164-166℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.41 (brs, 2H), 4.32 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.86 (p, J = 6.8Hz, 1H); HPLC 99.7%; HRMS (ESI$^+$) $C_{11}H_{17}N_4O_2$ [M+H]에 대한 계산치 237.1346, 실측치 237.1346.

[0630] 6-(2-(디메틸아미노)에톡시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민(77)

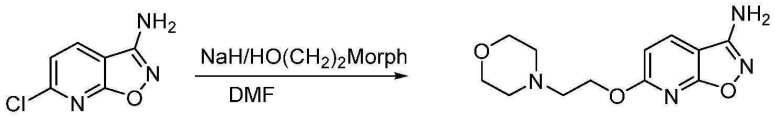


(77)

[0631]

[0632] 유사하게 6-클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 및 N,N-디메틸아미노에탄올로부터 43% 수율, mp DCM/석유 에테르) 168-170℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.42 (brs, 2H), 4.38 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H); HPLC 99.9%; HRMS (ESI$^+$) $C_{10}H_{15}N_4O_2$ [M+H]에 대한 계산치 223.1190, 실측치 223.1197.

[0633] 6-(2-모르폴리노에톡시)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (78)

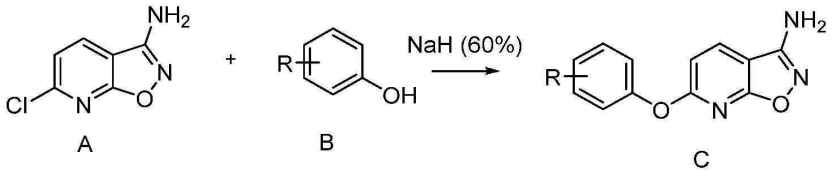


(78)

[0634]

[0635] 유사하게 6-클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 및 2-모르폴리노에탄올로부터 24% 수율, mp (DCM/석유 에테르) 151-153℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.42 (brs 2H), 4.42 (brm, 2H), 3.56 (brm, 4H), 2.70 (brm, 2H), 2.40 (brm, 4H); HPLC 99.9%; HRMS (ESI^+) $C_{12}H_{17}N_4O_3$ [M+H]에 대한 계산치 265.1295, 실측치 265.1295.

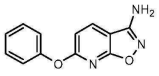
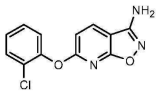
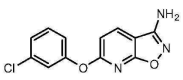
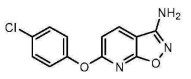
[0636] 일반적인 방법:



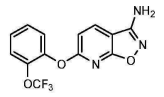
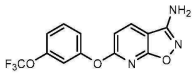
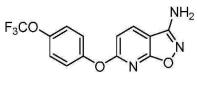
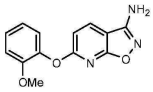
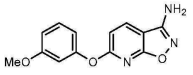
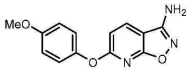
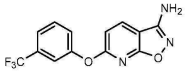
[0637]

[0638] DMF 중 B (2.0 eq)의 용액에 0℃에서 NaH (광유 중 60% 분산액, 1.9 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 그 후 A (1.0 eq)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 90℃에서 6-16 h 동안 교반시켰다 (TLC에 의해 모니터됨). 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물과 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였고, 이를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)에 의해 정제시켜 요망되는 생성물을 수득하였다.

[0639] 하기 화합물 C를 이 일반적인 방법에 의해 제조하였다:

화합물 번호	구조	[M+H]$^+$	^{1}H NMR
83		227.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H).
84		262.0 264.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.32 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H).
85		262.0 264.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.21 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H).
86		262.0 264.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H).

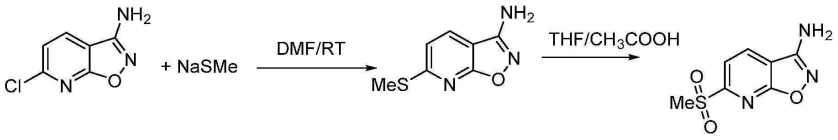
[0640]

87		312.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.41 (m, 4H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz), 6.57 (s, 2H)
88		312.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H).
89		312.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H).
90		258.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.18 (ddd, J_1 = 8.1 Hz, J_2 = 4.3 Hz, J_3 = 1.4 Hz, 2H), 7.01 (td, J_1 = 7.7 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).
91		258.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J*1 = 8.3 Hz, *J*2 = 1.9 Hz, 1H), 6.82 – 6.75 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 3.76 (s, 3H)
92		258.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).
93		296.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.64 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H).

[0641]

[0642] 방법 8. 대표적인 절차

[0643] 6-(메틸티오)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (79) 및 6-(메틸설포닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (80)



(**79**)

(**80**)

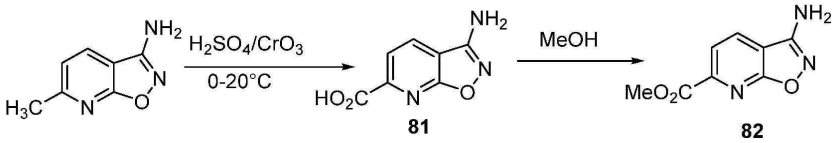
[0644]

[0645] 6-클로로이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민을 DMF 중 3당량의 소듐 티오메톡사이드와 실온에서 18 h 동안 반응시켜 화합물 (79)를 68% 수율로 수득하였다, mp (DCM/MeOH) 230-233℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.53 (brs, 2H), 2.56 (s, CH3); HPLC 99.3%; HRMS (ESI$^+$) $C_7H_8N_3OS$ [M+H]에 대한 계산치 182.0383; 실측치 182.0380.

[0646] THF (3.0 mL) 중 화합물 (79) (18 mg, 0.1 mmol)의 용액에 과아세트산 (아세트산 중 0.5 mL의 32% 용액)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 30 hr 동안 교반시켰다. 용매를 20℃에서 증발시키고, 잔류물을 H_2O로 희석시

키고, K_2CO_3에 의해 염기성화하고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매의 증발 및 DCM/석유 에테르로부터 잔류물의 결정화에 의해 화합물(80) (19 mg, 89% 수율)을 수득하였다, mp (DCM/석유 에테르) 231-234℃; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.94 Hz, 1H), 6.96 (brs, 2H), 3.35 (s, CH_3); HPLC 98.5%; LCMS 실측치 [M+H]=214.

[0647] 3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-6-카르복실산 (81)



[0648]

[0649] 6-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (48 mg, 0.32 mmol)을 농축된 H_2SO_4 (5 mL)에 0℃에서 용해시킨 다음, CrO_3 (160 mg, 1.6 mmol)을 첨가하고, 20시간 동안 20℃에서 계속 교반하였다. 그 후 혼합물을 얼음에서 교반시키고, 생성된 침전물을 여과시키고, H_2O 및 석유 에테르/DCM의 1:1 혼합물로 세척한 다음, 오븐에서 건조시켜 화합물 81 (8.0 mg, 14%)을 수득하였다; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 12.78 (br,1H), 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (brs, 2H). HPLC 96%. LCMS 실측치 [M+H]=178.

[0650] 메틸 3-아미노이속사졸로[5,4-b]피리딘-6-카르복실레이트 (82)

[0651] 6-메틸이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민 (248 mg, 1.66 mmol)을 냉각된 농축 H_2SO_4 (10 ml)에서 0℃로 용해시킨 다음, CrO_3 (350 mg, 3.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 3일 동안 교반시켰다. 0℃로 냉각시킨 후 MeOH (1 ml)을 첨가하고, 20℃에서 20 hr 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합친 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 증발시킨 다음 잔류물의 HPLC 분리에 의해 화합물 82 (44 mg)를 수득하였다, ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 8.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (brs, 2 H), 3.92 (s, 3H) $C_8H_7N_3O_3$에 대한 분석 계산치: C, 49.7; H, 3.6; N, 21.7; 실측치 C, 49.8; H, 3.5; N, 21.8%. HPLC 99.6%.

[0652] **IDO1 활성에 대한 효소적 검정**

[0653] 재조합 인간 IDO1 (rhIDO1)을 발현시키고, pREP4 및 pQE9-IDO 플라스미드로 형질전환된 E. 콜리의 EC538 균주의 배양액으로부터 정제시켰다. 반응 혼합물은 총 부피 30 μL의 검정 배지에서 최종 농도 9 nM의 rhIDO1 (15 μL)와 혼합된 50 mM 포스페이트 완충제, 10 mM 아스코르브산, 10 μM 메틸렌 블루, 100 μg/mL 카탈라제, 80 μM TRP, 0.01% Tween 20 (v/v)을 함유하는 384-웰 미세플레이트에 놓여졌다. 플레이트를 37℃에서 30분 동안 인큐베이션하고, 피페리딘 (200 mM)을 첨가함에 의해 효소적 반응을 종료시키고, 65℃에서 20분 동안 가열시켰다. 형광 세기를 λ_{ex} 400 nm 및 λ_{em} 500 nm에서 판독하였다. 시험 화합물을 100% DMSO에 용해시키고, rhIDO1을 첨가하기 전에 검정 배지에 미리 희석시켰다. IDO1 억제(%)는 다음과 같이 계산되었다:

[0654]
$$\left(\frac{(|\text{억제되지 않은 효소 검정 신호}| - |\text{억제된 효소 신호}|)}{(|\text{억제되지 않은 효소 검정 신호}| - |\text{검정 배지 신호}|)} \times 100\right)$$

[0655] 모든 실험은 삼중으로 수행되었고, 통계적 분석은 Prism v5 (Graphpad Software, Inc., La Jolla, CA, USA)에서 수행되었다.

[0656] **IDO1 억제에 대한 세포-기반 검정**

[0657] 세포의 IDO1 활성의 억제 검정을 위해, 인간 IDO1 (LLTC-hIDO1) 또는 뮤린 (LLTC-mIDO1)을 발현하도록 트랜스펙션된 루이스 폐 암종 세포를 시험 화합물과 함께 37℃, 5% CO_2에서 24 h 동안 배양시켰다. 그 후 각 웰로부터의 배양 상청액을 신선한 편평-바닥 96-웰 플레이트로 옮기고, 트리클로로아세트산 (10% 최종 농도)과 혼합시키고, 60℃에서 20분 동안 인큐베이션시켰다. 그 후 플레이트를 원심분리한 다음 (2500 g에서 10분), 상청액을 옮겨서 새로운 플레이트에서 4-(디메틸아미노)벤즈알데하이드 (아세트산 중 20 mg/mL)와 1:1로 혼합시켰다. 각 웰의 흡광도를 480 nm에서 판독하고, 세포의 효소 활성을 50% 억제시킨 농도를 계산하였다.

[0658] 동일한 실험에서 각 웰의 세포의 생육성을 3-(4,5-디메틸티아졸릴-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드(MTT) 비색 검정을 이용하여 결정하였다. IDO1 억제의 결정을 위해 상청액을 제거한 후, 세포를 결정 형성이 관찰될 때까지 MTT (500 μg/mL)와 인큐베이션시켰다. 플레이트를 15분 동안 2500 g에서 원심분리시킨 다음, 그 후 웰의 모든 상청액을 폐기시켰다. DMSO (100 μL/웰)를 첨가하여 결정을 용해시킨 다음, 각 웰의 흡광도를 570 nm에서 측정하였다. 각 웰의 세포 생육성을 미처리된 대조군의 백분율로서 표시하였다. 달리 언급되지 않는 한 모든 실험을 위해 삼중으로 배양액을 이용하였다.

[0659] 검정 결과는 하기 표에 제시된다.

[0660] **화합물 활성**

[0661]

화합물 번호	효소적 **IC_{50} (μM)**	세포의 **IC_{50} (μM)**	세포 생육성 **IC_{50} (μM)**
1	B	A	D
2	D	C	D
3	B	A	D
4	C	B	D
5	C	-	-
6	C	A	D
7	D	-	-
8	C	A	D
9	C	B	D
10	D	B	D

11	B	A	D
12	D	B	D
13	D	D	D
14	D	-	-
15	D	B	D
16	B	A	D
17	D	-	-
18	D	-	-
19	D	-	-
20	D	C	D
28	D	-	-
30	D	-	-
33	D	-	-
42	A	A	D
43	D	-	-
44	D	C	D
45	D	C	D
46	D	C	D
47	A	B	D
48	D	C	D
49	B	A	D
50	C	C	D
51	D	-	-

[0662]

52	D	C	D
53	D	-	-
54	D	C	D
55	D	-	-
56	D	D	D
57	D	D	D
58	D	B	D
59	D	D	D
60	D	-	-
61	D	-	-
62	D	-	-
63	D	C	D
64	D	C	D
65	D	D	D
66	A	A	D
67	A	B	D
68	D	C	D
69	D	C	D
70	D	D	D
71	D	C	D
72	D	D	D
73	D	C	D
74	D	B	D

[0663]

75	D	D	D
76	D	D	D
77	D	D	D
78	D	D	D
79	C	B	D
80	D	C	D
81	D	D	D
82	D	C	D
83	D	-	-
84	C	C	D
85	D	-	-
86	D	-	-
87	D	C	D
88	D	C	D
89	D	C	D
90	D	C	D
91	D	-	-
92	D	-	-
93	D	C	D
94	D	B	D
95	D	B	D
96	D	D	D

[0664]

[0665] **활성 IC_{50} 범위: A; <1 μM, B; 1-10 μM, C; 10-100 μM, D; >100 μM**

[0666] **TDO 억제에 대한 세포-기반 검정**

[0667] 세포의 TDO 억제 검정을 위해, 전장 인간 TDO를 과발현하도록 트랜스펙션된 GL261 세포를 시험 화합물과 함께 37℃, 5% CO_2에서 24 h 동안 배양시켰다. 그 후 각 웰로부터의 배양 상청액을 신선한 편평-바닥 96-웰 플레이트로 옮기고, 키누레닌 함량을 IDO1 검정을 위해 상기 기재된 바와 같이 결정하고, 세포의 효소 활성을 50% 억제시킨 농도를 계산하였다.

[0668] 동일한 실험에서 각 웰의 세포의 생육성을 3-(4,5-디메틸티아졸릴-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드(MTT) 비색 검정을 이용하여 결정하였다.

[0669] 검정 결과는 하기 표에 제시된다.

[0670] **화합물 활성**

화합물 번호	세포의 IC_{50} (uM)	세포 생육성 IC_{50} (uM)
3	B	D
11	A	D
66	A	D
89	C	D

[0671]

[0672] **활성 IC_{50} 범위: A; <1 μM, B; 1-10 μM, C; 10-100 μM, D; >100 μM**

[0673] **종양 성장 억제의 결정**

[0674] 종양을 동계 C57Bl/6 마우스에 피하 이식시키고, 종양 크기가 약 3x3 mm에 도달했을 때 상이한 치료 그룹에 배정하였다. 화합물을 DMSO에 용해시키고, 50 ml 부피의 용량을 매일 ip 또는 sc 주입에 의해 투여하였다. 종양을 2일마다 측정하고, 마우스를 인도적인 윤리적 종말점에 도달할 때까지 모니터하였다.

[0675] 연구 결과는 인간 IDO1을 생성하도록 트랜스펙션된 루이스 폐 TC 암종 주를 이용하여, 화합물 3에 대해 도 1에 도시된다. 종양 부피는 mm^3이다. N=그룹 당 7마리. *반복 측정 일원 Anova에 의한 유의성을 나타낸다.

[0676] **키누레닌 대 트립토판 비(K:T)에서의 변화 결정.**

[0677] 16일 피하 GL-261-hIDO1 종양(종양 크기 15-20 mm)을 갖는 마우스로부터의 혈장 및 종양에서 K:T 비는, 150 mg/kg의 화합물 3에 의해, n=시점 당 3마리를 치료한 지 0.25h, 1h, 2h, 4h, 6h 및 24h 후에 분석 HPLC에 의해 결정되었다. DMSO 비히클 대조군(n = 21)은 DMSO로 처리한 지 0.25h, 1h, 2h, 4h, 6h 및 24h 후에 3마리 마우스로부터 풀링되었다. * 및 **은 DMSO 대조군에 비해 일원 ANOVA 및 Sidak의 다중 비교에 의한 유의성(각각 $p<0.05$, $p<0.01$)을 나타낸다.

[0678] 이 연구의 결과는 도 2에 도시된다.

[0679] **면역 검사점 차단과 결합된 상승작용의 측정.**

[0680] 도 3은 비히클 (A); 75 mg/kg의 화합물 3 (B) IP 매일, 종양 이식 후 8일에 시작; 항-PD1(상부: 종양 이식 후 8, 11 및 14일에 250 μg/마우스 IP) 또는 항-CTLA4(하부: 종양 이식 후 6일에 1 mg/마우스 IP)에 대한 항-면역 검사점 항체 (C); 또는 화합물 3 + 면역 검사점 항체의 조합물 (D)로 치료된 sc GL261-hIDO1 종양을 갖는 마우스를 이용한 인도적인 윤리적 종말점 연구에 대한 생존율을 도시한다. P-값은 비히클 생존 곡선에 비해 로그-순위 분석에 의한 유의한 차이를 나타낸다. 색칠된 화살촉은 투여 스케줄을 나타낸다.

[0681] 이 연구의 결과는 도 3에 도시된다.

[0682] 본 명세서에 사용된 "포함하는"은 "포함하는", "함유하는" 또는 "특징으로 하는"과 동의어이며, 포괄적이거나 제한이 없으며, 언급되지 않은 추가적인 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 본원에서 사용되는 "구성되는"은 청구항 요소에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계, 또는 성분을 배제한다. 본원에서 사용되는 "본질적으로 구성되는"은 청구항의 기본적이고 새로운 특징에 실질적으로 영향을 미치지 않는 물질이나 단계를 배제하지 않는다. 본원의 각 예에서, 용어 "포함하는", "본질적으로 구성되는" 및 "구성된" 중 어느 하나는 다른 두 용어 중 하나로 대체 될 수 있다.

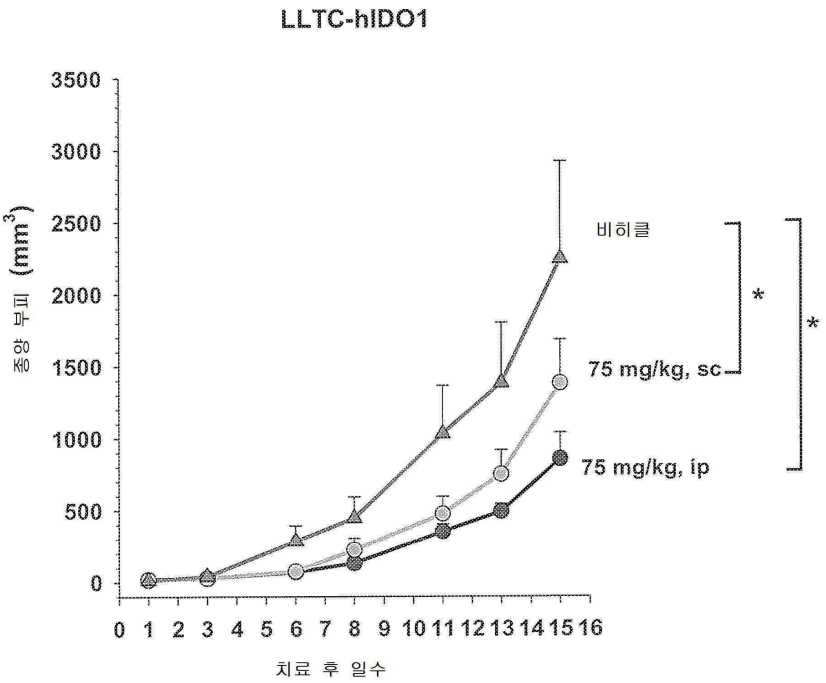
[0683] 물질, 조성물, 성분 또는 화합물의 그룹이 본원에 개시되어 있는 경우, 이들 그룹의 모든 개별 구성원 및 이의 모든 서브그룹은 개별적으로 개시되어 있는 것으로 이해된다. 마쿠시 그룹 또는 다른 그룹화가 본원에 사용된 경우, 그룹의 모든 개별 구성원 및 그룹의 가능한 모든 조합 및 하위 조합은 개별적으로 설명에 포함될 것이 의도된다. 본원에 기술되거나 예시된 성분들의 모든 제형 또는 조합물은 달리 언급되지 않는 한 본 발명을 실시하기 위해 사용될 수 있다. 명세서에 범위, 예를 들어 온도 범위, 시간 범위, 또는 조성 범위가 주어진 경우, 주어진 범위에 포함된 모든 중간 범위 및 하위 범위, 뿐만 아니라 개별 값은 설명에 포함될 것이 의도된다. 설명

및 청구항에서, "및/또는"은 부가적 또는 대안적인 것을 의미한다. 또한, 단수 용어의 모든 사용은 복수 형태도 포함한다.

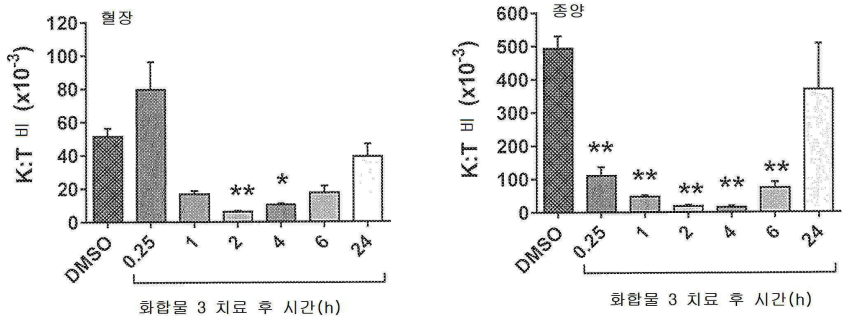
[0684] 본원에 인용된 모든 참고문헌은 본 명세서의 개시와 불일치하지 않는 정도까지 그 전문이 참조로서 본원에 포함된다. 본원에서 제공된 일부 참고문헌은 출발 물질, 추가 출발 물질, 추가 시약, 추가 합성 방법, 추가 분석 방법, 추가 생물학적 물질, 추가 세포, 및 본 발명의 추가 용도의 출처에 관한 세부 사항을 제공하기 위해 참조로서 포함된다. 본원에 사용된 모든 제목은 단지 편의를 위한 것이다. 본 명세서에 언급된 모든 특허 및 공보는 본 발명이 속하는 분야의 당업자의 기술 수준을 나타내고, 각각의 개별 공보, 특허 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로서 포함된다고 지시된 바와 동일한 정도로 본원에 참조로서 포함된다. 본원에 인용된 참고문헌은 이들의 공개 또는 출원일 당시의 기술 수준을 나타내기 위해 그 전문이 본원에 참조로서 포함되고, 필요한 경우, 이 정보는 종래 기술에 있는 특정 실시예를 배제하기 위해 본원에서 사용될 수 있도록 의도된다.

도면

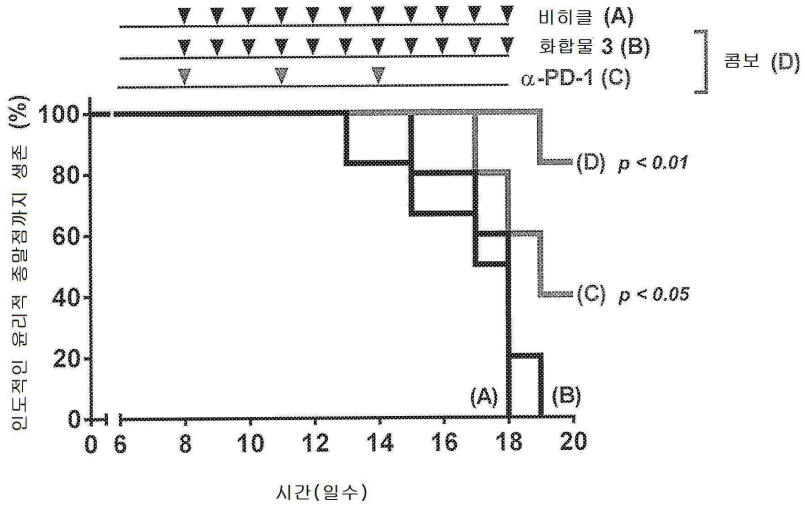
도면1

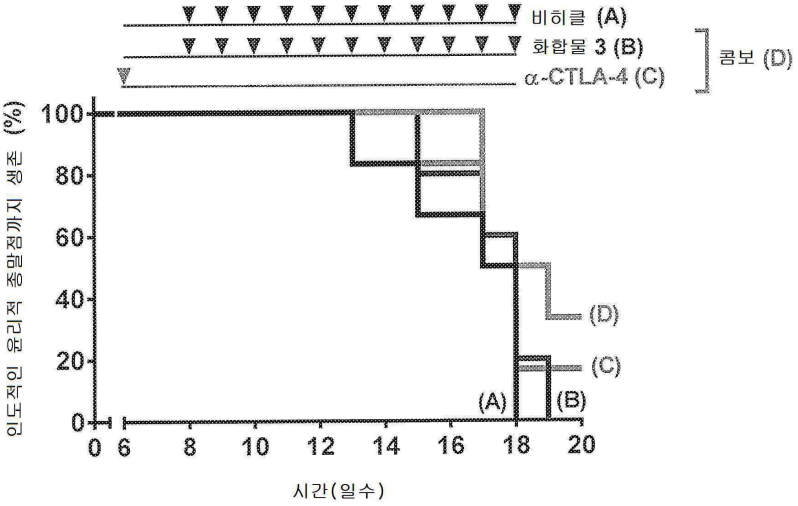


도면2



도면3


비히클 (A)
화합물 3 (B)
α-PD-1 (C)
콤보 (D)
인도적인 윤리적 종말점까지 생존 (%)
100
80
60
40
20
0
(D) p < 0.01
(C) p < 0.05
(A)
(B)
0 6 8 10 12 14 16 18 20
시간(일수)


비히클 (A)
화합물 3 (B)
α-CTLA-4 (C)
콤보 (D)
인도적인 윤리적 종말점까지 생존 (%)
100
80
60
40
20
0
(D)
(C)
(A)
(B)
0 6 8 10 12 14 16 18 20
시간(일수)