

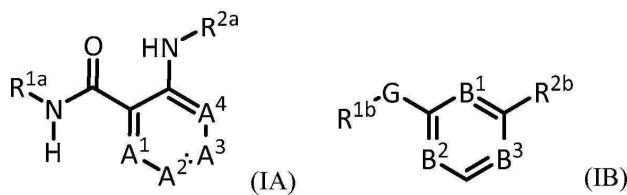
**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)****(11) 공개번호** 10-2022-0150880  
**(43) 공개일자** 2022년11월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 31/443** (2006.01) **A61K 31/167** (2006.01)  
**A61K 31/18** (2006.01) **A61K 31/341** (2006.01)  
**A61K 31/4025** (2006.01) **A61K 31/4406**  
(2006.01)  
**A61K 31/4525** (2006.01) **A61K 31/4725**  
(2006.01)  
**A61K 31/501** (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/5375** (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
**A61K 31/443** (2013.01)  
**A61K 31/167** (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7021341  
(22) 출원일자(국제) 2020년11월25일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2022년06월22일  
(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/061156  
(87) 국제공개번호 WO 2021/105906  
국제공개일자 2021년06월03일
- (30) 우선권주장  
19383036.1 2019년11월25일  
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인  
**게인 테라퓨틱스 에스에이**  
스위스 6900 루가노 비아 프렌체스코 소브 6
- (72) 발명자  
**가르시아 콜라조, 아나 마리아**  
스페인 08028 바로셀로나 4-12 발디리 레익삭 01  
씨64 클러스터 2 바로셀로나 싸이언스 파크 게인  
테라퓨틱스 에스에이 내  
**쿠베로 호르다, 엘레나**  
스페인 08028 바로셀로나 4-12 발디리 레익삭 01  
씨64 클러스터 2 바로셀로나 싸이언스 파크 게인  
테라퓨틱스 에스에이 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**김진희, 김태홍**

전체 청구항 수 : 총 117 항

**(54) 발명의 명칭** 아릴 및 헤테로아릴 화합물, 및 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태에서의 치료  
**용도****(57) 요약**

본 출원은 하기 화학식 (IA) 및 (IB)의 화합물, 및 이들의 염 및 용매화물, 및 이의 제조 방법, 이를 포함하는 약학 조성물, 및/또는 예를 들어 크라베병과 같은 리소좀 축적 질환, 및 파킨슨병과 같은  $\alpha$ -시누클레인병증의 치료 및/또는 예방을 위한 이의 용도에 관한 것이다.



여기서,  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ ,  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ , 및 G는 명세서에 제시된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/18* (2013.01)  
*A61K 31/341* (2013.01)  
*A61K 31/4025* (2013.01)  
*A61K 31/4406* (2013.01)  
*A61K 31/4525* (2013.01)  
*A61K 31/4725* (2013.01)  
*A61K 31/501* (2013.01)  
*A61K 31/519* (2013.01)  
*A61K 31/5375* (2013.01)

(72) 발명자

**배릴 알론소 하비에르**

스페인 08028 바로셀로나 4-12 발디리 레익삭 01  
씨64 클러스터 2 바로셀로나 사이언스 파크 계인  
테라퓨틱스 에스에이 내

**벨로토 마놀로**

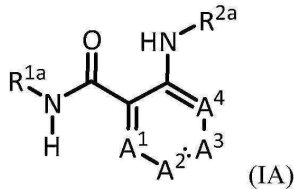
스위스 6900 루가노 비아 프렌체스코 소브 6 계인  
테라퓨틱스 에스에이 내

명세서

청구범위

청구항 1

갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 유효량의 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태를 치료 또는 예방하는 방법:



여기서,

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

각각의  $R^{3a}$ 는 할로젠, -OH,  $-C_{1-4}$  알킬, 할로( $C_{1-4}$  알킬),  $-C_{1-4}$  알콕시, 할로( $C_{1-4}$  알콕시), 및 -CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

$R^{2a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-C(=O)NHRa^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, (5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-C(=O)Ra^a$ , -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, (=O), 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

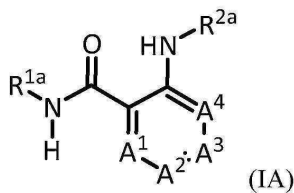
$Ra^a$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$

헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

각각의  $Rb^a$ 는 독립적으로 수소,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬, 또는 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

## 청구항 2

리소좀 축적 질환 또는  $\alpha$ -시누클레인병증의 치료 또는 예방 방법으로서, 유효량의 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.



여기서,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

각각의  $R^{3a}$ 는 할로젠,  $-OH$ ,  $-C_{1-4}$  알킬, 할로( $C_{1-4}$  알킬),  $-C_{1-4}$  알콕시, 할로( $C_{1-4}$  알콕시), 및  $-CN$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

$R^{2a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-C(=O)NHRa^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, (5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , (=O), 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택

되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

$R^a$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

각각의  $R^b$ 는 독립적으로 수소,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬, 또는  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 리소좀 축적 질환이 치료되거나 예방되는 것인 방법.

### 청구항 4

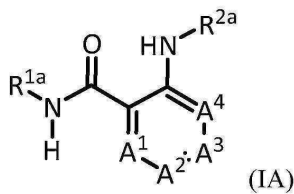
제2항 또는 제3항에 있어서, 리소좀 축적 질환이 크라베(Krabbe) 병인 방법.

### 청구항 5

제2항에 있어서,  $\alpha$ -시누클레인병증이 치료되거나 예방되는 것인 방법.

### 청구항 6

질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법으로서, 유효량의 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 질환 또는 장애가 크라베 병, 탈수초화 장애, 갈락토실스핑고신 관련 장애, 구상 세포 백색질 형성 장애, 다발성 경화증(MS), 파킨슨병, 말초 신경병증, 진행성 다발성 경화증, COPD의 폐동맥 비대, 개방각 녹내장, 루이소체 치매 및 다계통 위축(MSA)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.



여기서,

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

각각의  $R^{3a}$ 는 할로젠,  $-OH$ ,  $-C_{1-4}$  알킬, 할로( $C_{1-4}$  알킬),  $-C_{1-4}$  알콕시, 할로( $C_{1-4}$  알콕시), 및  $-CN$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원}$

내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

R<sup>2a</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C(=O)Ra<sup>a</sup>, -C(=O)NHRa<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)Ra<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)NHRa<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)N(Ra<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-S(=O)<sub>2</sub>-N(Ra<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, (5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -C(=O)Ra<sup>a</sup>, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, (=O), 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

Ra<sup>a</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

각각의 Rb<sup>a</sup>는 독립적으로 수소, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 또는 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, 및 A<sup>4</sup>가 CH인 방법.

**청구항 8**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, 및 A<sup>4</sup> 중 하나가 C(R<sup>3a</sup>)이고, C(R<sup>3a</sup>)가 아닌 것들은 CH인 방법.

**청구항 9**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 2개가  $C(R^{3a})$ 이고,  $C(R^{3a})$ 가 아닌 것들은 CH인 방법.

**청구항 10**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $A^1$ 이 N이고,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 가 각각 독립적으로 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $A^2$ 가 N이고,  $A^1$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 가 각각 독립적으로 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $A^3$ 이 N이고,  $A^1$ ,  $A^2$ , 및  $A^4$ 가 각각 독립적으로 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 13**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $A^4$ 가 N이고,  $A^1$ ,  $A^2$ , 및  $A^3$ 이 각각 독립적으로 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 14**

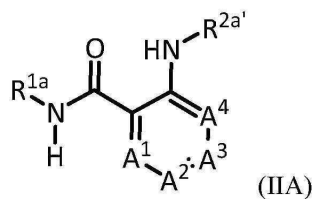
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 2개가 N이고, N이 아닌 것들은 각각 독립적으로 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 3개가 N이고, N이 아닌 것은 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (IA)의 화합물이 하기 화학식 (IIA)의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물인 방법.



여기서,

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이때  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 하나 이하가 N이고;

각각의  $R^{3a}$ 는 할로젠, -OH,  $-C_{1-4}$  알킬, 할로( $C_{1-4}$  알킬),  $-C_{1-4}$  알콕시, 할로( $C_{1-4}$  알콕시), 및 -CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아틸,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아틸, -(5원

내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

R<sup>2a'</sup>는 -C(=O)Ra<sup>a'</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>a'</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)NHRa<sup>a'</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)N(Ra<sup>a'</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-S(=O)<sub>2</sub>N(Ra<sup>a'</sup>)<sub>2</sub>로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

Ra<sup>a'</sup>는 -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

각각의 Rb<sup>a</sup>는 독립적으로 수소, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 또는 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 1) A<sup>1</sup>이 N이고 R<sup>2a'</sup>가 -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)NHRa<sup>a'</sup>일 경우, Ra<sup>a'</sup>는 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴이 아니거나; 또는 2) A<sup>4</sup>가 N일 경우, R<sup>2a'</sup>는 -C(=O)Ra<sup>a'</sup>가 아닌 것인 방법.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1a</sup>가 -C<sub>6-10</sub> 아릴 또는 -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴이고, 여기서 상기 아릴 또는 알킬아릴은 할로젠, 하이드록시, -CN, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 Rb<sup>a</sup>는 제1항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 19**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1a</sup>가 비치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, 또는 할로젠, 하이드록시, -CN, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로

이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴이고,  $Rb^a$ 는 제1항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 20**

제1항 내지 제17항 및 제19항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{1a}$ 가 비치환된 벤질 또는 비치환된 페네틸인 방법.

**청구항 21**

제1항 내지 제17항 및 제19항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{1a}$ 가 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬), 및 1, 2, 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴인 방법.

**청구항 22**

제1항 내지 제17항, 제19항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{1a}$ 가 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬), 및 1, 2, 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 벤질인 방법.

**청구항 23**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{1a}$ 가  $-C_{3-10}$  사이클로알킬 또는  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬이고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 알킬사이클로알킬은 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5$ 원 내지 10원) $-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5$ 원 내지 10원) $-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서  $Rb^a$ 는 상기 정의된 바와 같고, 상기 사이클로알킬은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고,  $Rb^a$ 는 제1항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 24**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{1a}$ 가  $-(5$ 원 내지 10원) $-C_{1-9}$  헤테로아릴 또는  $-C_{1-4}$  알킬- $(5$ 원 내지 10원) $-C_{1-9}$  헤테로아릴이고, 여기서 상기 헤테로아릴 또는 알킬헤테로아릴은 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5$ 원 내지 10원) $-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5$ 원 내지 10원) $-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서  $Rb^a$ 는 제1항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 25**

제1항 내지 제17항 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{1a}$ 가 비치환된  $-(5$ 원 내지 10원) $-C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-(5$ 원 내지 10원) $-C_{1-9}$  헤테로아릴인 방법.

**청구항 26**

제1항 내지 제17항 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{1a}$ 가 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5$ 원 내지 10원) $-C_{1-9}$  헤테로아

틸, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이고, 여기서  $Rb^a$ 는 제1항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 27**

제1항 내지 제17항, 제24항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{1a}$ 가 비치환된 푸란-2-일메틸인 방법.

**청구항 28**

제1항 내지 제17항, 제24항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{1a}$ 가 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴인 방법.

**청구항 29**

제1항 내지 제20항, 제23항, 제24항, 제27항 및 제27항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{ba}$ 가 수소 또는  $-C_{1-4}$  알킬인 방법.

**청구항 30**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{2a}$ 가  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $(=O)$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고,  $Ra^a$  및  $Rb^a$ 는 제1항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 31**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{2a}$ 가  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^a$  또는  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(Ra^a)_2$ 이고, 여기서  $Ra^a$ 는 제1항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 32**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{2a}$ 가  $-S(=O)_2Ra^a$ 이고, 여기서  $Ra^a$ 는 제1항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

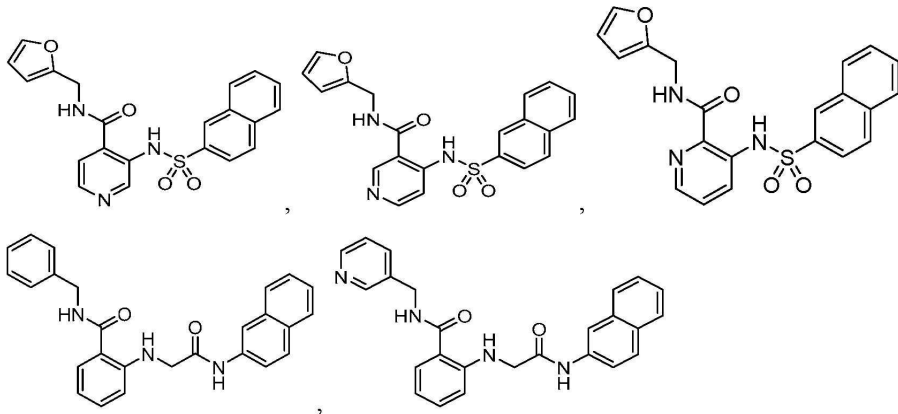
**청구항 33**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,  $Ra^a$ 가  $-C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3

개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되는 것인 방법.

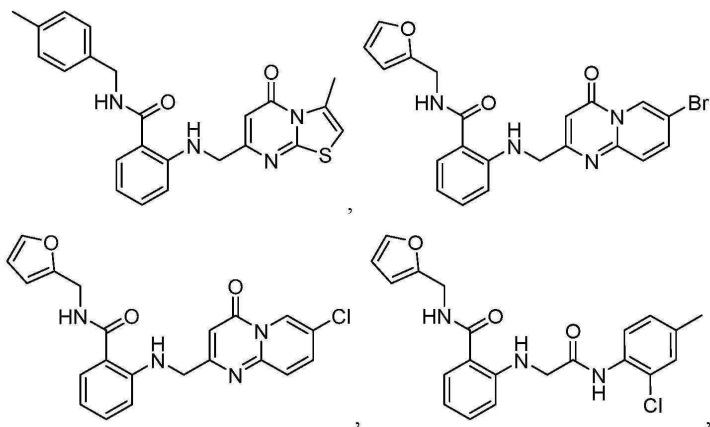
**청구항 34**

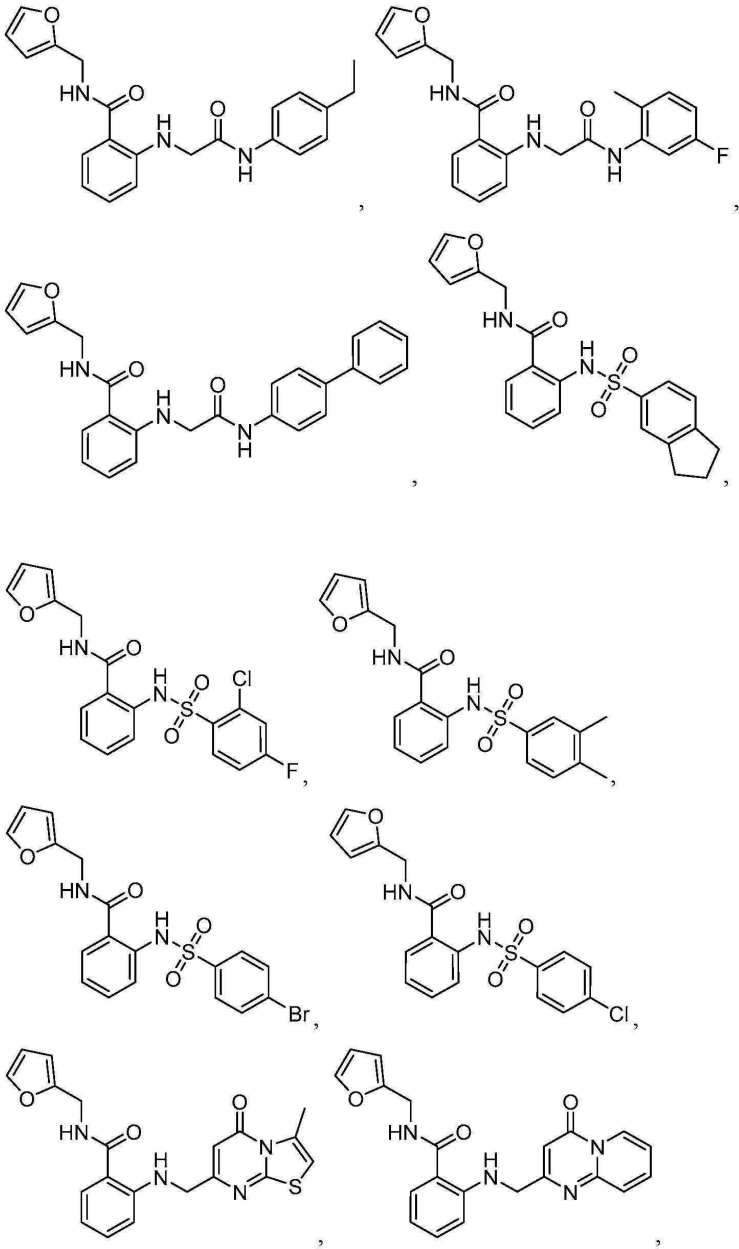
제16항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 방법:



**청구항 35**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (IA)의 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 방법:









으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{1b}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-C_{2-4}$  알킬렌- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{2-4}$  알킬렌- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{2-4}$  알케닐- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$ ,  $-\text{SR}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

$R^{2b}$ 는  $-C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{Ra}^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ , 또는  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$ ,  $-\text{SR}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ ,  $(=\text{O})$ , 및 할로젠,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$  및  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{3-10}$  사이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되거나; 또는

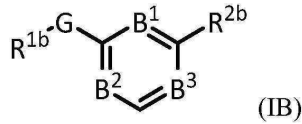
인접한 탄소 원자에 부착된  $R^{2b}$  및  $R^{3b}$ 는 함께  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ 로 치환된 1개의 N-원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

$\text{Ra}^b$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$ ,  $-\text{SR}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

각각의  $\text{R}^b$ 는 독립적으로 수소,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 또는 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

### 청구항 38

리소좀 축적 질환 또는  $\alpha$ -시누클레인병증의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 유효량의 하기 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 리소좀 축적 질환 또는  $\alpha$ -시누클레인병증의 치료 또는 예방 방법:



여기서,

G는 -C(=O)-NH- 또는 -NH-C(=O)-이고;

B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> 및 B<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 N, CH 및 C(R<sup>3b</sup>)로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

각각의 R<sup>3b</sup>는 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, 할로(C<sub>1-4</sub> 알킬), -OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 할로(C<sub>1-4</sub> 알콕시), 및 CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>1b</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>2-4</sub> 알킬렌-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>2-4</sub> 알킬렌-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>2-4</sub> 알케닐-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

R<sup>2b</sup>는 -C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C(=O)-NH-Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, 또는 -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -ORb<sup>b</sup>, -SRb<sup>b</sup>, -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, (=O), 및 할로젠, -CN, -ORb<sup>b</sup> 및 -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>3-10</sub> 사이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되거나; 또는

인접한 탄소 원자에 부착된 R<sup>2b</sup> 및 R<sup>3b</sup>는 함께 -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>로 치환된 1개의 N-원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

Ra<sup>b</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -ORb<sup>b</sup>, -SRb<sup>b</sup>, -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아

릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

각각의  $R^b$ 는 독립적으로 수소,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-(5원 내지 10원)-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 또는 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 리소좀 축적 질환이 치료되거나 예방되는 것인 방법.

**청구항 40**

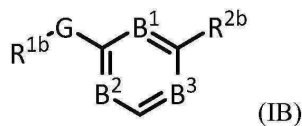
제38항 또는 제39항에 있어서, 리소좀 축적 질환이 크라베병인 방법.

**청구항 41**

제38항에 있어서,  $\alpha$ -시누클레인병증이 치료되거나 예방되는 것인 방법.

**청구항 42**

질환 또는 장애의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 유효량의 하기 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법:



여기서,

G는  $-C(=O)-NH-$  또는  $-NH-C(=O)-$ 이고;

$B^1$ ,  $B^2$  및  $B^3$ 은 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3b})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

각각의  $R^{3b}$ 는 할로젠,  $C_{1-4}$  알킬, 할로( $C_{1-4}$  알킬),  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  알콕시, 할로( $C_{1-4}$  알콕시), 및 CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{1b}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-C_{2-4}$  알킬렌- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5원 내지 10원)-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $-(5원 내지 10원)-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{2-4}$  알킬렌- $-(5원 내지 10원)-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5원 내지 10원)-C_{2-9}$  헤테로사이클릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $-(5원 내지 10원)-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{2-4}$  알케닐- $-(5원 내지 10원)-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5원 내지 10원)-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5원 내지 10원)-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

$R^{2b}$ 는  $-C_{6-10}$  아릴,  $-(5원 내지 10원)-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C(=O)-NH-Ra^b$ ,  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $-C(=O)Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $-S(=O)_2Ra^b$ , 또는  $-N(R^b)_2$ 이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $(=O)$ , 및 할로젠,  $-CN$ ,  $-OR^b$  및  $-N(R^b)_2$ 로 이루어지는 군으로부터

각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>3-10</sub> 사이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되거나; 또는

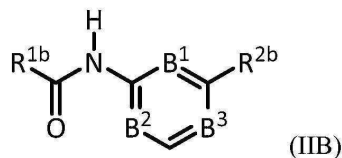
인접한 탄소 원자에 부착된 R<sup>2b</sup> 및 R<sup>3b</sup>는 함께 -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>로 치환된 1개의 N-원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

Ra<sup>b</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로겐, 하이드록시, -CN, -ORb<sup>b</sup>, -SRb<sup>b</sup>, -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

각각의 Rb<sup>b</sup>는 독립적으로 수소, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 또는 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

#### 청구항 43

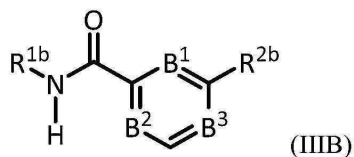
제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, G가 -C(=O)-NH-이고 하기 화학식 (IIB)의 구조를 갖는 화합물인 유효량의 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.



여기서, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, R<sup>1b</sup>, 및 R<sup>2b</sup>는 제37항에서 정의된 바와 같다.

#### 청구항 44

제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, G가 -NH-C(=O)-이고 하기 화학식 (IIIB)의 구조를 갖는 화합물인 유효량의 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.



여기서, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, R<sup>1b</sup>, 및 R<sup>2b</sup>는 제37항에서 정의된 바와 같다.

**청구항 45**

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,  $B^1$ ,  $B^2$ , 및  $B^3$ 이 CH인 방법.

**청구항 46**

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,  $B^1$ ,  $B^2$ , 및  $B^3$  중의 하나가  $C(R^{3b})$ 이고  $C(R^{3b})$ 가 아닌 것들은 CH인 방법.

**청구항 47**

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,  $B^1$ ,  $B^2$ , 및  $B^3$  중의 2개가  $C(R^{3b})$ 이고  $C(R^{3b})$ 가 아닌 것은 CH인 방법.

**청구항 48**

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,  $B^1$ ,  $B^2$ , 및  $B^3$  중의 하나가 N인 방법.

**청구항 49**

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,  $B^1$ ,  $B^2$ , 및  $B^3$  중의 2개가 N인 방법.

**청구항 50**

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,  $B^1$ ,  $B^2$ , 및  $B^3$ 이 N인 방법.

**청구항 51**

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,  $B^1$ 이 N이고  $B^2$  및  $B^3$ 이 각각 독립적으로 CH 및  $C(R^{3b})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 52**

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,  $B^2$ 가 N이고  $B^1$  및  $B^3$ 이 각각 독립적으로 CH 및  $C(R^{3b})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 53**

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,  $B^3$ 이 N이고  $B^1$  및  $B^2$ 가 각각 독립적으로 CH 및  $C(R^{3b})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 54**

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,  $B^1$  및  $B^2$ 가 모두 N이고  $B^3$ 이 CH 또는  $C(R^{3b})$ 인 방법.

**청구항 55**

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,  $B^1$  및  $B^3$ 이 모두 N이고  $B^2$ 가 CH 또는  $C(R^{3b})$ 인 방법.

**청구항 56**

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,  $B^2$  및  $B^3$ 이 모두 N이고  $B^1$ 이 CH 또는  $C(R^{3b})$ 인 방법.

**청구항 57**

제37항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{1b}$ 가  $-C_{6-10}$  아릴 또는  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴이고, 여기서 상기 아

틸 또는 알킬아틸은 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아틸, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클틸로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 R<sup>b</sup>는 제37항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 58**

제37항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1b</sup>가 비치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아틸, 또는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아틸, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클틸로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아틸이고; 여기서 R<sup>b</sup>는 제37항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 59**

제37항 내지 제56항 및 제58항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1b</sup>가 할로젠, 하이드록시, -CN, -O(C<sub>1-4</sub>)알킬, -S(C<sub>1-4</sub>)알킬, -N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아틸인 방법.

**청구항 60**

제37항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1b</sup>가 -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬 또는 -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬이고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 알킬사이클로알킬은 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아틸, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클틸로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 R<sup>b</sup>는 제35항에서 정의된 바와 같고; 상기 사이클로알킬은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되는 것인 방법.

**청구항 61**

제37항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1b</sup>가 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸, 또는 -C<sub>2-4</sub> 알케닐-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸이고, 여기서 상기 헤테로아틸, 알킬헤테로아틸, 또는 알케닐헤테로아틸은 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아틸, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클틸로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 R<sup>b</sup>는 제37항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 62**

제37항 내지 제57항 및 제61항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1b</sup>가 비치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸, 또는 할로젠, 하이드록시, -CN, -O(C<sub>1-4</sub>)알킬, -S(C<sub>1-4</sub>)알킬, -N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸인 방법.

**청구항 63**

제37항 내지 제56항 및 제61항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{1b}$ 가 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴이고, 여기서  $Rb^b$ 는 제37항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 64**

제37항 내지 제56항 및 제61항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{1b}$ 가 비치환된  $-C_{2-4}$  알케닐-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{2-4}$  알케닐-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴이고, 여기서  $Rb^b$ 는 제37항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 65**

제37항 내지 제56항, 제61항 및 제64항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{1b}$ 가 비치환된 푸란-2-일-에테닐인 방법.

**청구항 66**

제37항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{1b}$ 가 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^b$ ,  $-SRb^b$ ,  $-N(Rb^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬이고, 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고, 여기서  $Rb^b$ 는 제37항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 67**

제37항 내지 제56항 및 제66항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{1b}$ 가 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬인 방법.

**청구항 68**

제37항 내지 제56항 및 제66항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{1b}$ 가  $-ORb^b$ ,  $-SRb^b$ , 또는  $-N(Rb^b)_2$ 로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬이고, 여기서  $Rb^b$ 는 제37항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 69**

제37항 내지 제56항, 제66항 및 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의  $Rb^b$ 가 독립적으로 수소,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-6}$  사이클로알킬, -(5원 내지 6원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 또는 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴이고, 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자로 선택적으로 치환되는 것인 방법.

**청구항 70**

제37항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{2b}$ 가  $-C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C(=O)-NH-Ra^b$ ,  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2Ra^b$ , 또는  $-N(Rb^b)_2$ 이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^b$ ,  $-SRb^b$ ,  $-N(Rb^b)_2$ ,  $(=O)$ , 및 할로젠,  $-CN$ ,  $-ORb^b$  및  $-N(Rb^b)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{3-10}$  사이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제 2) 고리에 선택적으로 융합되는 것인 방법.

**청구항 71**

제37항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{2b}$ 가  $-C_{6-10}$  아릴 또는  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^b$ ,  $-SRb^b$ ,  $-N(Rb^b)_2$ ,  $(=O)$ , 및 할로젠,  $-CN$ ,  $-ORb^b$  및  $-N(Rb^b)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{3-10}$  사이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제 2) 고리에 선택적으로 융합되고;  $Rb^b$ 는 제37항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 72**

제37항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{2b}$ 가  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C(=O)-NH-Ra^b$ ,  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2Ra^b$ , 또는  $-N(Rb^b)_2$ 이고,  $Ra^b$  및  $Rb^b$ 는 제37항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 73**

제37항 내지 제69항 및 제72항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{2b}$ 가  $-C(=O)-NH-Ra^b$  또는  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ 이고, 여기서  $Ra^b$ 는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^b$ ,  $-SRb^b$ ,  $-N(Rb^b)_2$ , 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴인 방법.

**청구항 74**

제37항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 인접한 탄소 원자에 부착된  $R^{2b}$  및  $R^{3b}$ 가 함께 N-원자에서  $-S(=O)_2Ra^b$ 로 치환된 5원 또는 6원 N 함유 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; 여기서  $Ra^b$ 는 제37항에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

**청구항 75**

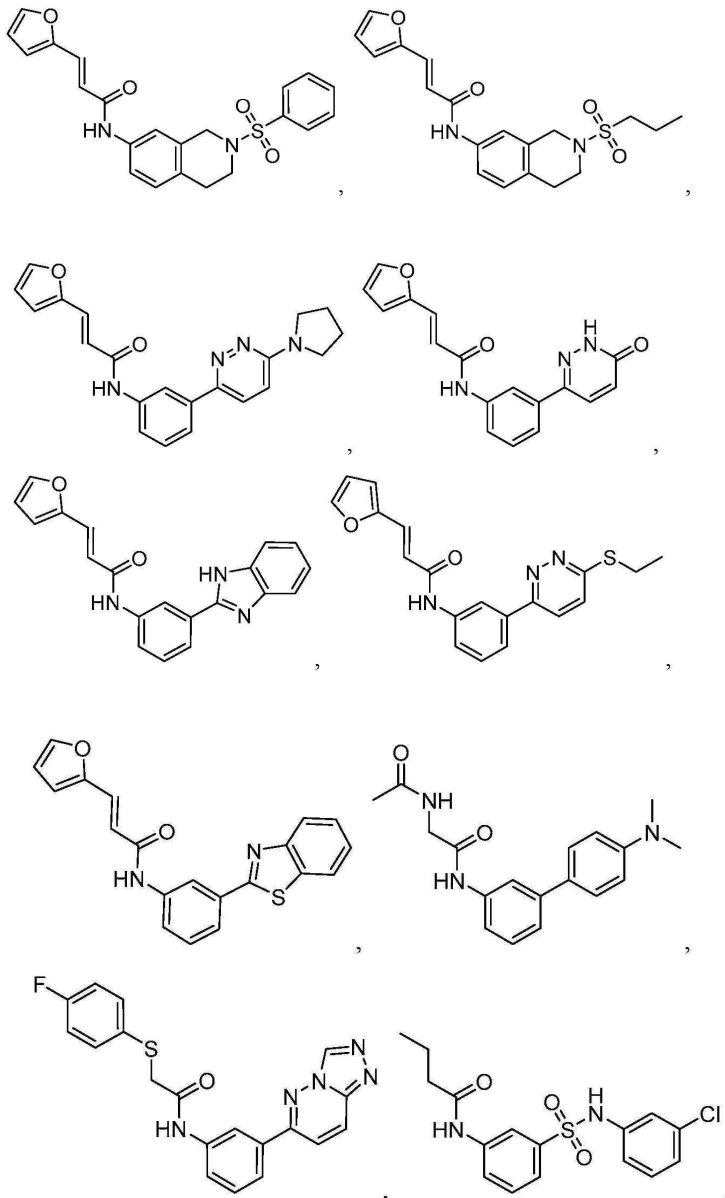
제37항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서,  $Rb^b$ 가 수소 또는  $-C_{1-4}$  알킬인 방법.

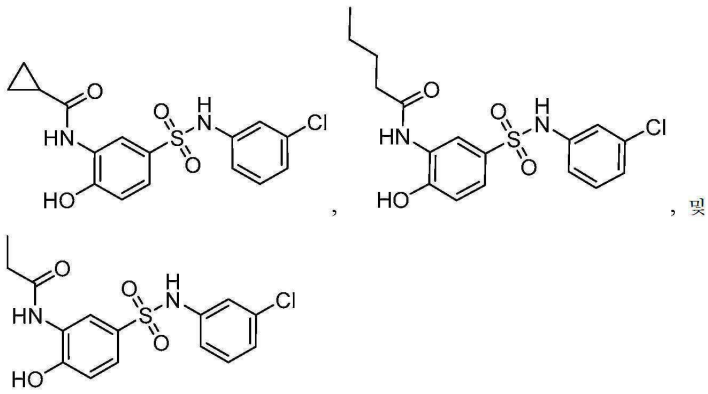
**청구항 76**

제37항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>b</sup>가 수소, -C(=O)R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, -(5원 내지 6원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 또는 할로젠, 하이드록시, -CN, -O(C<sub>1-4</sub> 알킬), -S(C<sub>1-4</sub> 알킬), -NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), -N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 및 1, 2 또는 3개의 불소 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴인 방법.

**청구항 77**

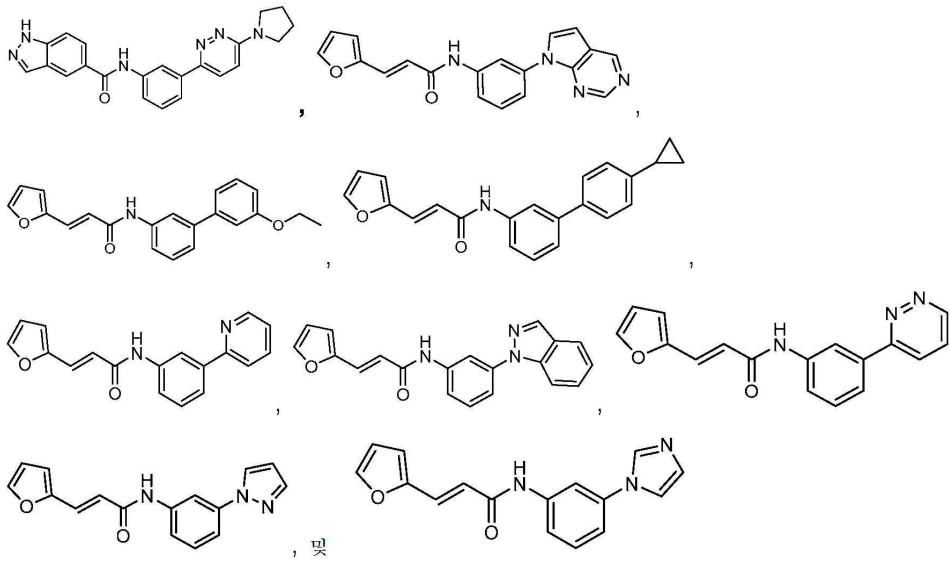
제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 방법:





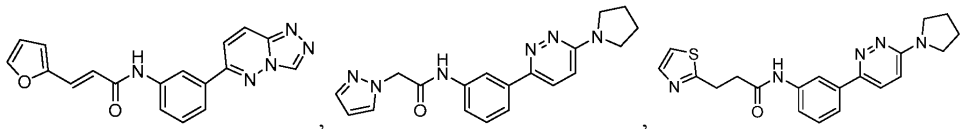
**청구항 78**

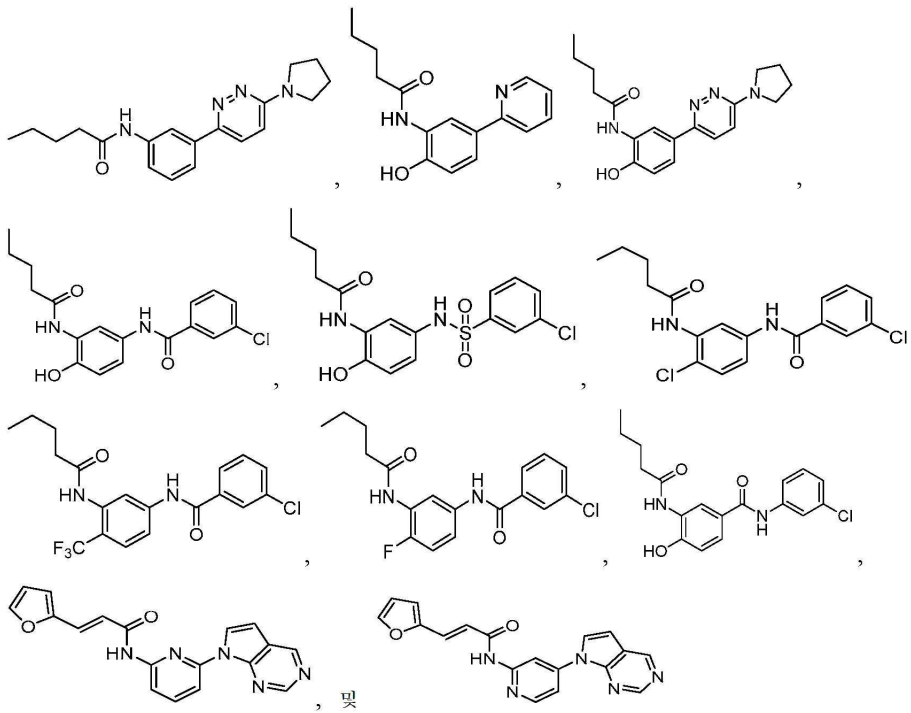
제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 방법:



**청구항 79**

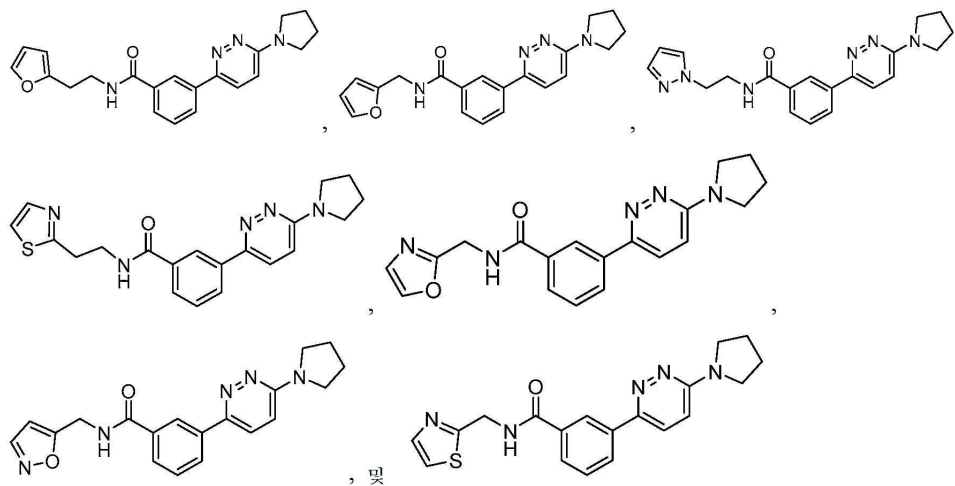
제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 방법:





**청구항 80**

제37항 내지 제42항 및 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 방법:



**청구항 81**

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 다른 치료제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 82**

제81항에 있어서, 치료제가 효소 대체 요법을 위한 유효량의 효소인 방법.

**청구항 83**

제82항에 있어서, 효소가 갈락토세레브로시다제 또는 그의 유사체인 방법.

**청구항 84**

제81항에 있어서, 치료제가 유효량의 소분자 샤페론인 방법.

**청구항 85**

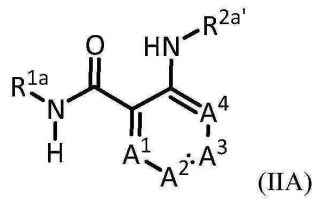
제84항에 있어서, 소분자 샤페론이 효소에 경쟁적으로 결합하는 것인 방법.

**청구항 86**

제84항 또는 제85항에 있어서, 소분자 샤페론이 이미노알디톨, 이미노당, 아미노당, 티오펜일글리코사이드, 글리코시다제, 설파타제, 글리코실 트랜스퍼라제, 포스파타제, 및 펩티다제 억제제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 87**

하기 화학식 (IIA)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



여기서,

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이때  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 하나 이하가 N이고;

각각의  $R^{3a}$ 는 할로젠, -OH,  $-C_{1-4}$  알킬, 할로( $C_{1-4}$  알킬),  $-C_{1-4}$  알콕시, 할로( $C_{1-4}$  알콕시), 및 -CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

$R^{2a'}$ 는  $-C(=O)Ra^{a'}$ ,  $-S(=O)_2Ra^{a'}$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^{a'}$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(Ra^{a'})_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2N(Ra^{a'})_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

$Ra^{a'}$ 는  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적

으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

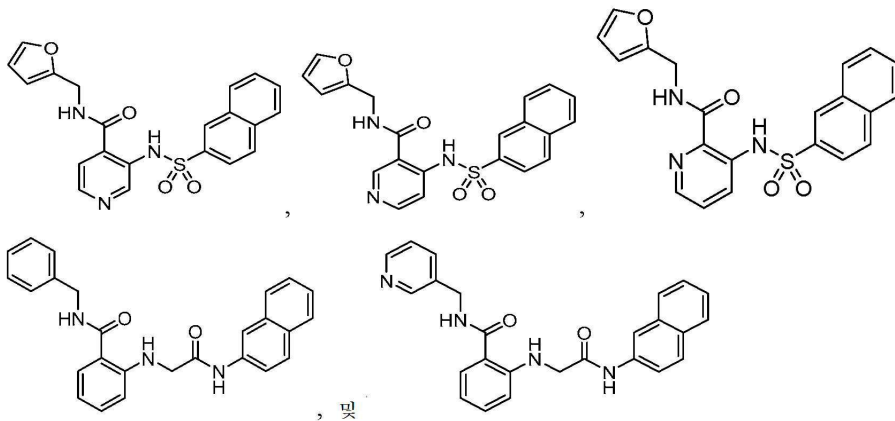
각각의 R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 또는 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

**청구항 88**

제87항에 있어서, 1) A<sup>1</sup>이 N이고 R<sup>2a'</sup>가 -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)NHR<sup>a'</sup>일 경우, R<sup>a'</sup>는 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴이 아니거나; 또는 2) A<sup>4</sup>가 N일 경우, R<sup>2a'</sup>는 -C(=O)R<sup>a'</sup>가 아닌 것인 화합물.

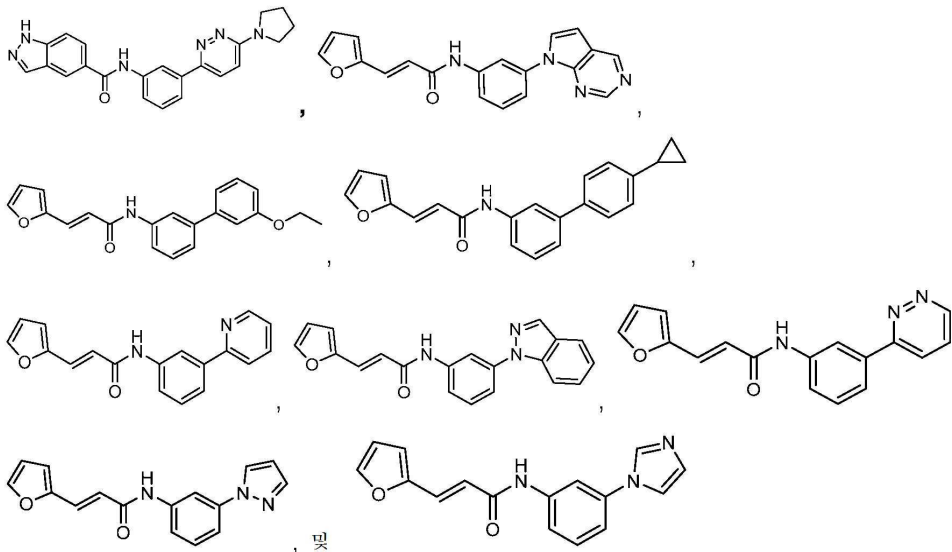
**청구항 89**

제87항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 화합물:



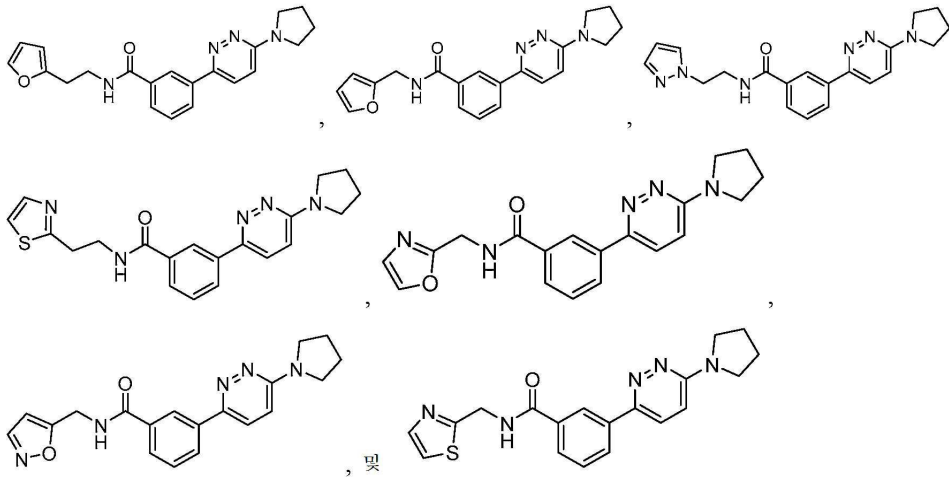
**청구항 90**

다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 화합물:



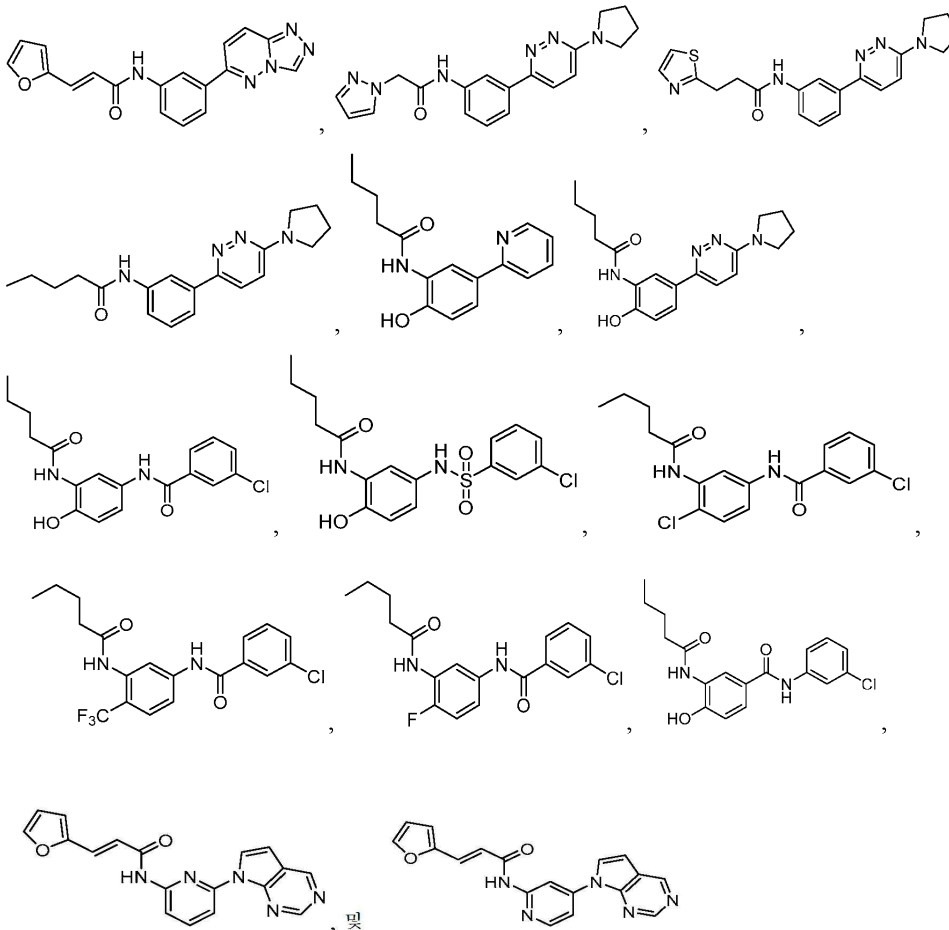
**청구항 91**

다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



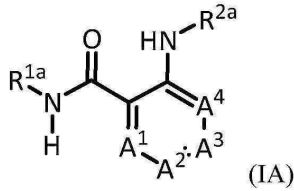
**청구항 92**

다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



**청구항 93**

유효량의 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물로서, 화학식 (IA)의 화합물이 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 약학 조성물:



여기서,

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

각각의  $R^{3a}$ 는 할로젠, -OH,  $-C_{1-4}$  알킬, 할로( $C_{1-4}$  알킬),  $-C_{1-4}$  알콕시, 할로( $C_{1-4}$  알콕시), 및 -CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

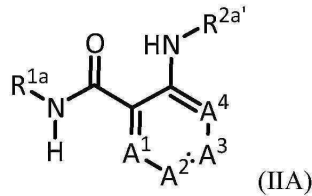
$R^{2a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-C(=O)NHRa^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, (5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , (=O), 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

$Ra^a$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

각각의  $Rb^a$ 는 독립적으로 수소,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬, 또는  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

**청구항 94**

제93항에 있어서, 화학식 (IA)의 화합물이 하기 구조를 갖는 화학식 (IIA)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 약학 조성물:



여기서,

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이때  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 하나 이하가 N이고;

각각의  $R^{3a}$ 는 할로젠,  $-OH$ ,  $-C_{1-4}$  알킬, 할로( $C_{1-4}$  알킬),  $-C_{1-4}$  알콕시, 할로( $C_{1-4}$  알콕시), 및  $-CN$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

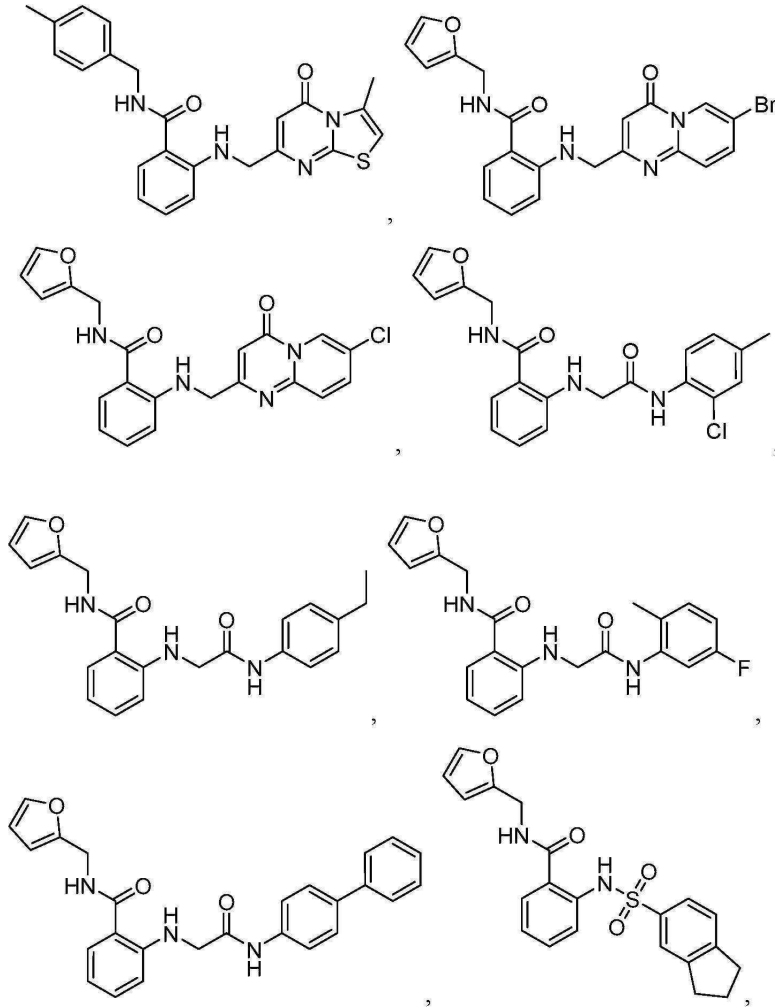
$R^{2a'}$ 는  $-C(=O)Ra^{a'}$ ,  $-S(=O)_2Ra^{a'}$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^{a'}$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(Ra^{a'})_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2-N(Ra^{a'})_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

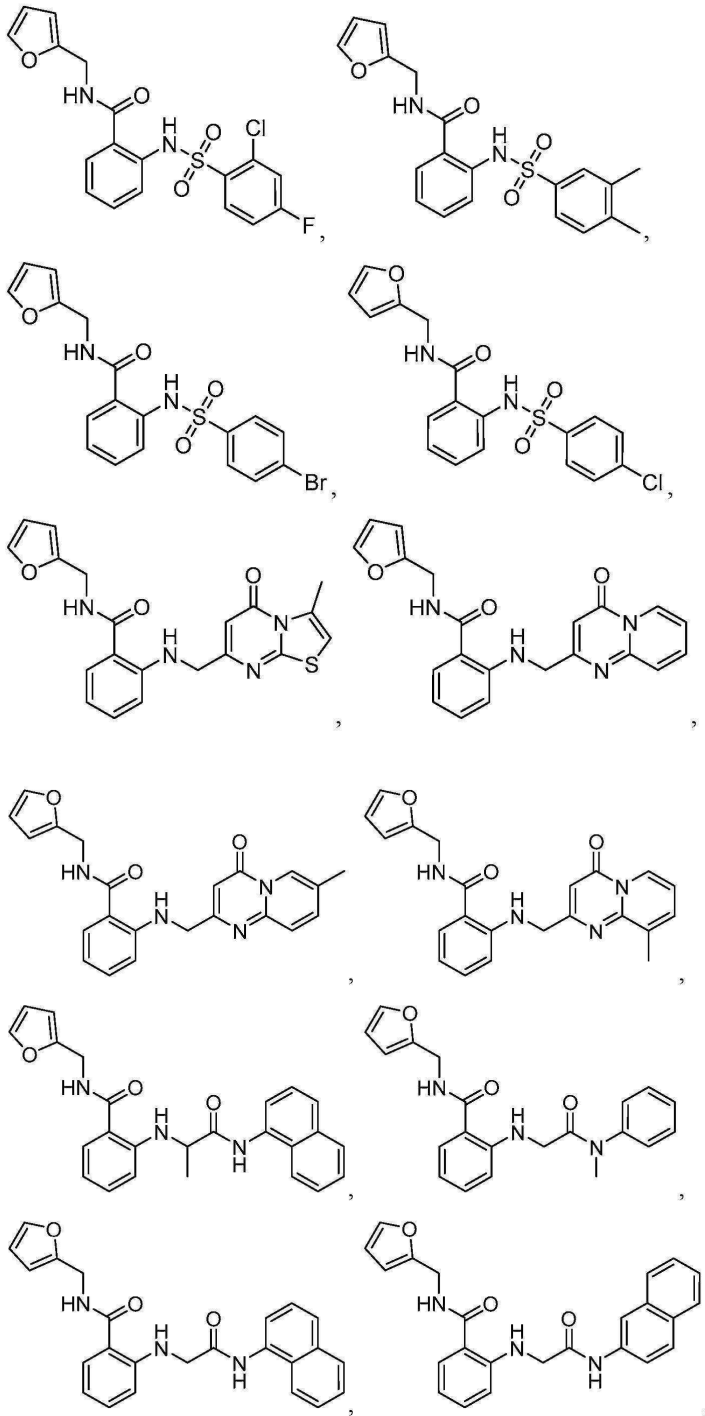
$Ra^{a'}$ 는  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

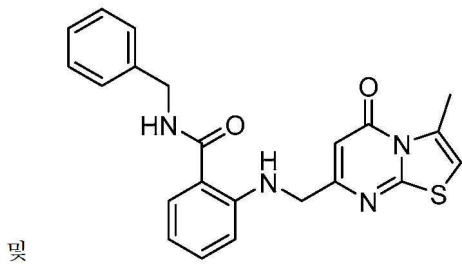
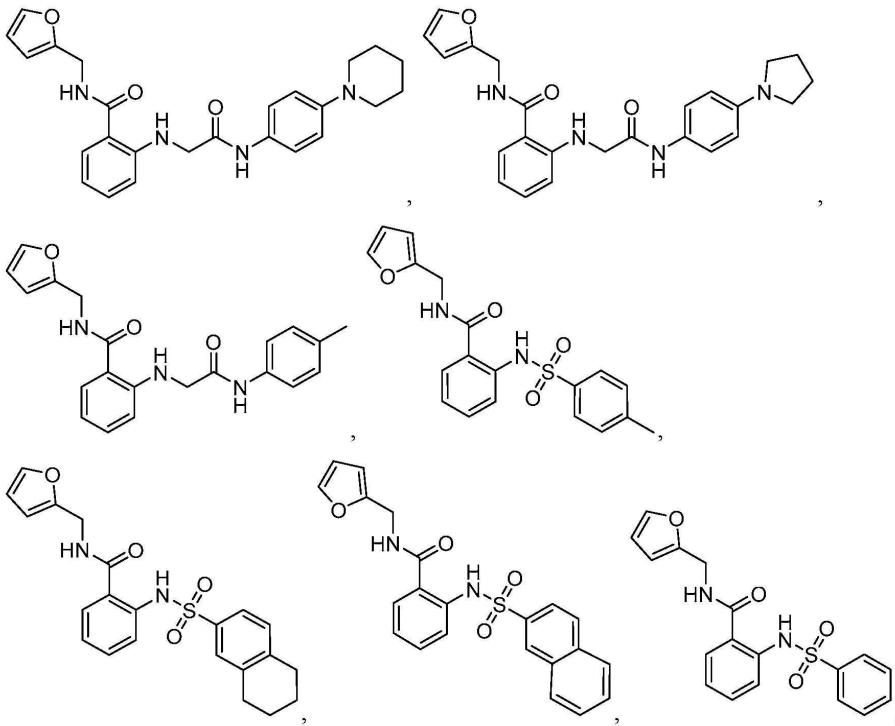
각각의 R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 또는 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

**청구항 95**

제93항에 있어서, 화학식 (IA)의 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 약학 조성물:

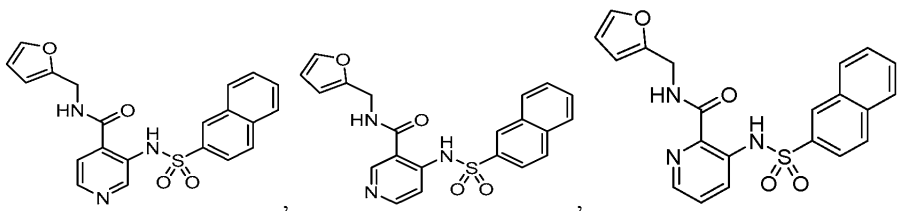






청구항 96

제93항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 약학 조성물:





헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$ ,  $-\text{SR}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

$\text{R}^{2b}$ 는  $-\text{C}_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$  헤테로아릴,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ , 또는  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$ ,  $-\text{SR}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ ,  $(=\text{O})$ , 및 할로젠,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$  및  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-\text{C}_{3-10}$  사이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되거나; 또는

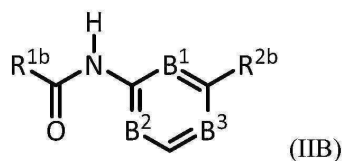
인접한 탄소 원자에 부착된  $\text{R}^{2b}$  및  $\text{R}^{3b}$ 는 함께  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ 로 치환된 1개의 N-원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

$\text{Ra}^b$ 는  $-\text{C}_{1-4}$  알킬,  $-\text{C}_{3-10}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $-\text{C}_{3-10}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{6-10}$  아릴,  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $-\text{C}_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$  헤테로아릴,  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$ ,  $-\text{SR}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

각각의  $\text{R}^b$ 는 독립적으로 수소,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  알킬,  $-\text{C}_{3-10}$  사이클로알킬,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$  헤테로사이클릴, 또는 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{6-10}$  아릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

**청구항 98**

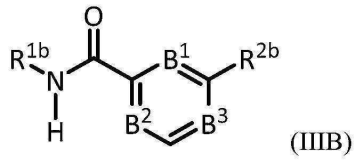
제97항에 있어서, G가  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 이고 하기 화학식 (IIB)의 구조를 갖는 화합물인 유효량의 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물:



여기서,  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$ ,  $\text{B}^3$ ,  $\text{R}^{1b}$ , 및  $\text{R}^{2b}$ 는 제97항에서 정의된 바와 같다.

**청구항 99**

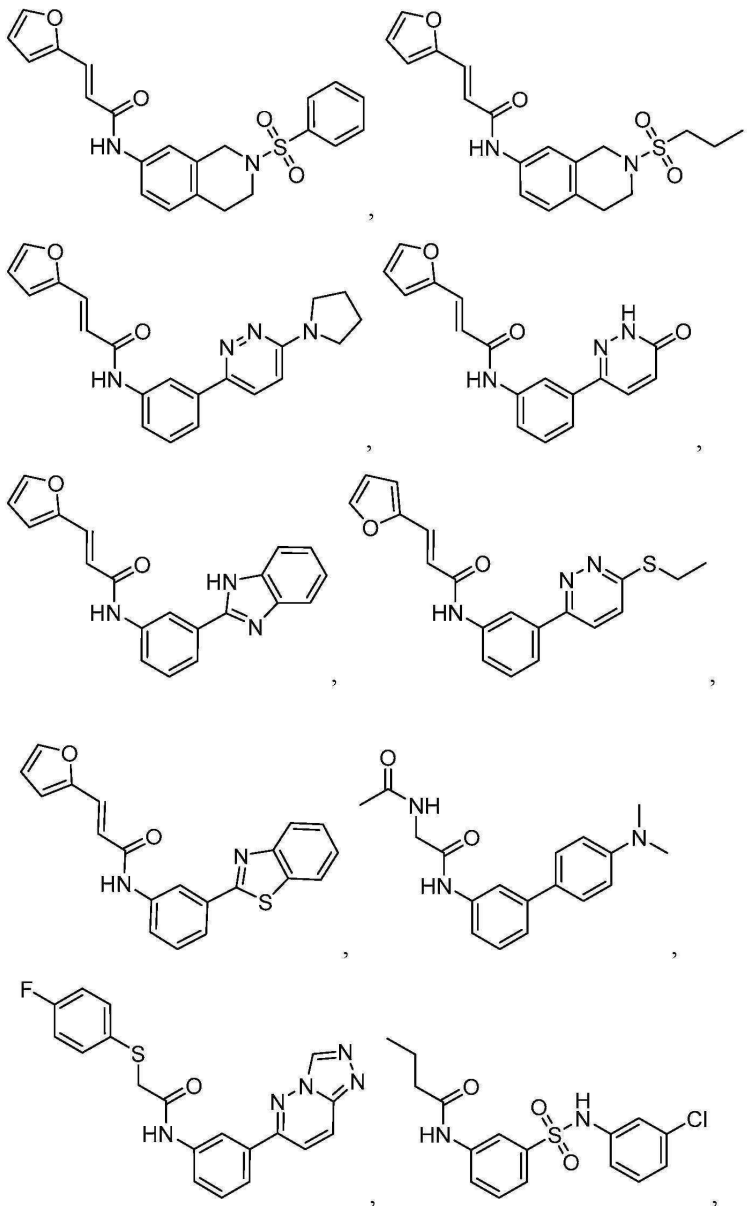
제97항에 있어서, G가 -NH-C(=O)-이고 하기 화학식 (IIIB)의 구조를 갖는 화합물인 유효량의 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물.

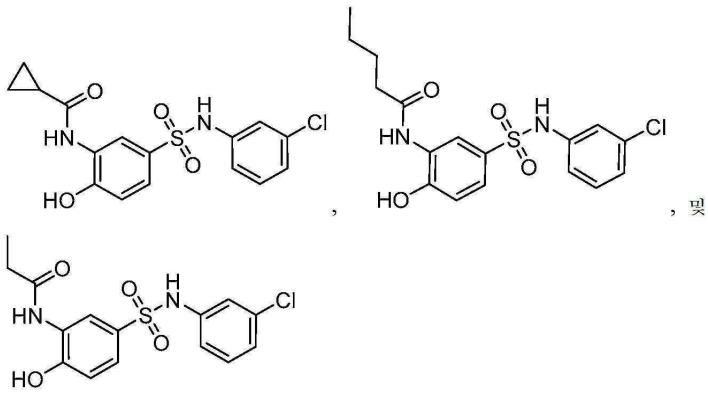


여기서, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, R<sup>1b</sup>, 및 R<sup>2b</sup>는 제97항에서 정의된 바와 같다.

**청구항 100**

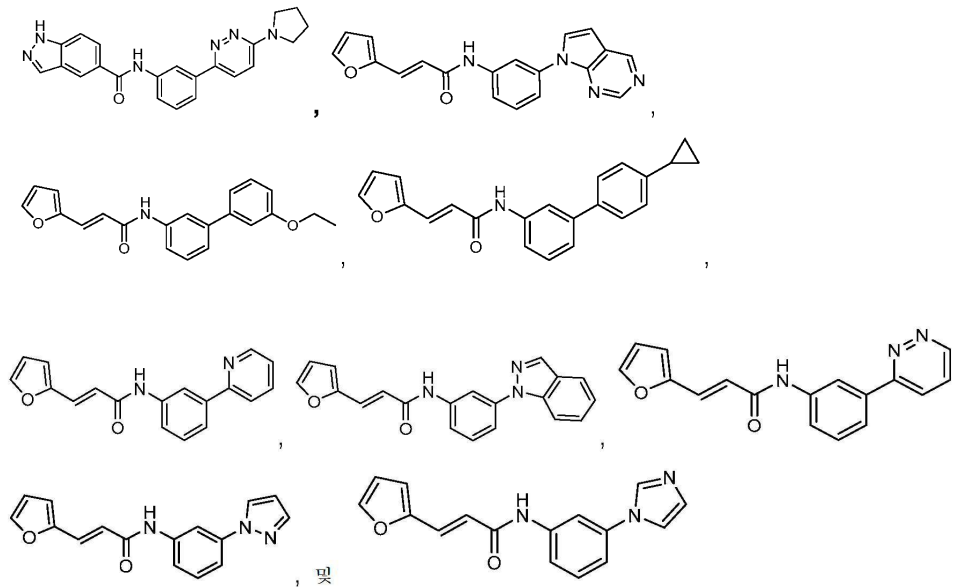
제97항 또는 제98항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 약학 조성물:





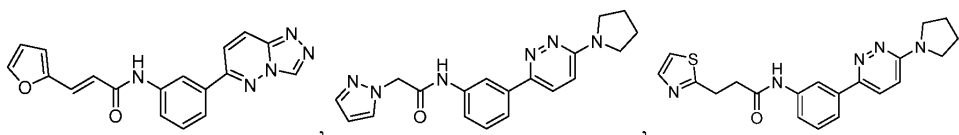
**청구항 101**

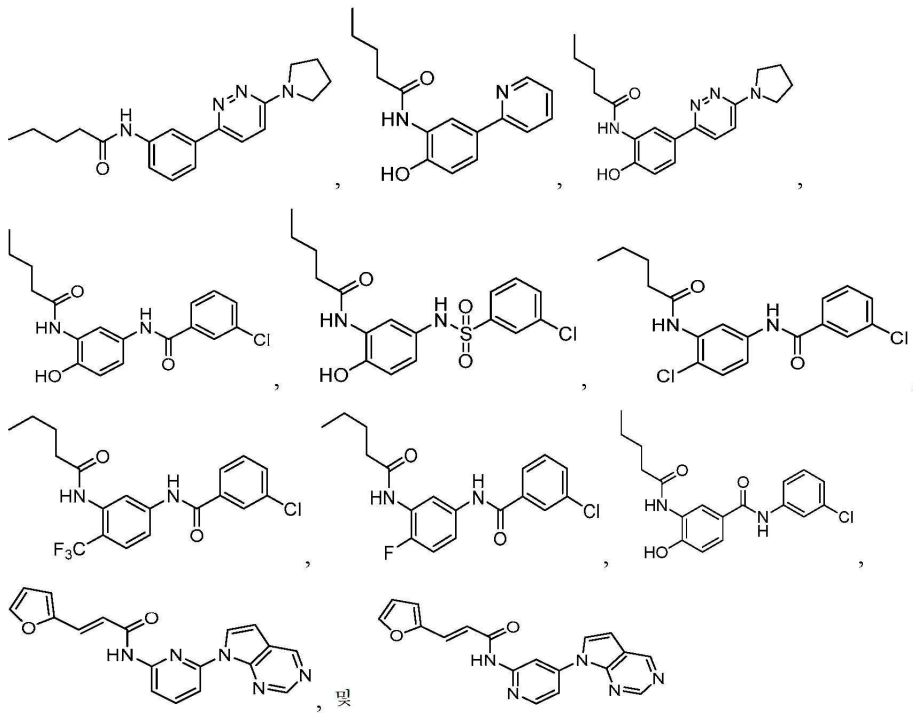
제97항 또는 제98항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 약학 조성물:



**청구항 102**

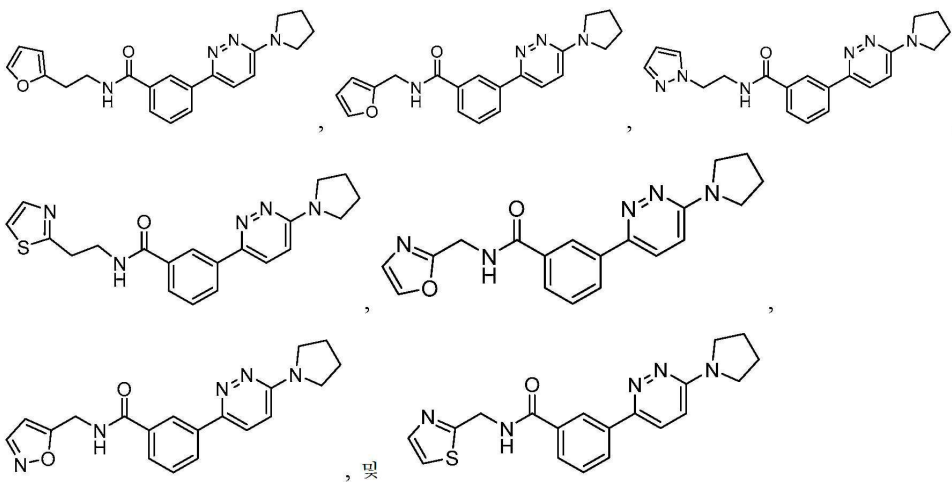
제97항 또는 제98항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 약학 조성물:





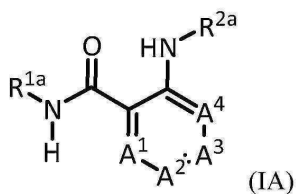
청구항 103

제97항 또는 제99항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 약학 조성물:



청구항 104

의약으로서 사용하기 위한 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



여기서,

$A^1, A^2, A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

각각의  $R^{3a}$ 는 할로젠, -OH,  $-C_{1-4}$  알킬, 할로( $C_{1-4}$  알킬),  $-C_{1-4}$  알콕시, 할로( $C_{1-4}$  알콕시), 및 -CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

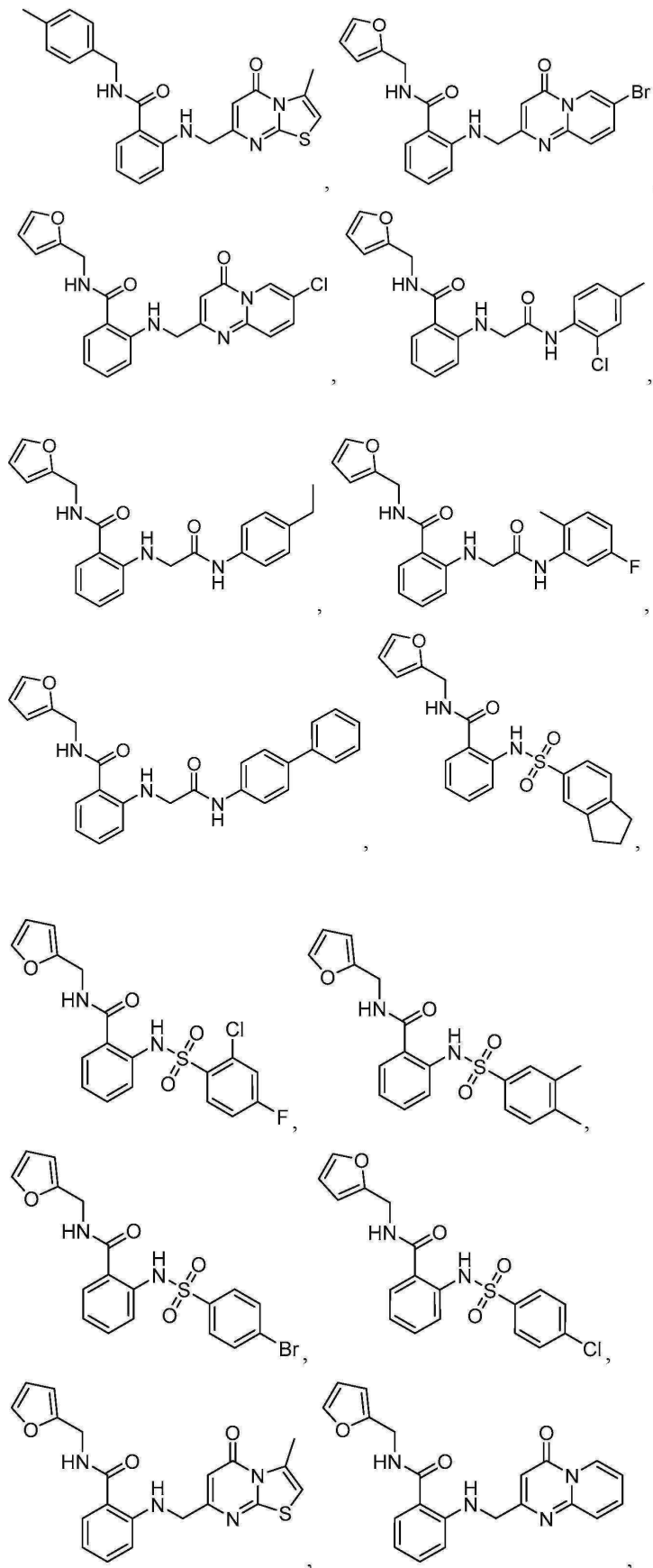
$R^{2a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-C(=O)NHRa^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, (5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , (=O), 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

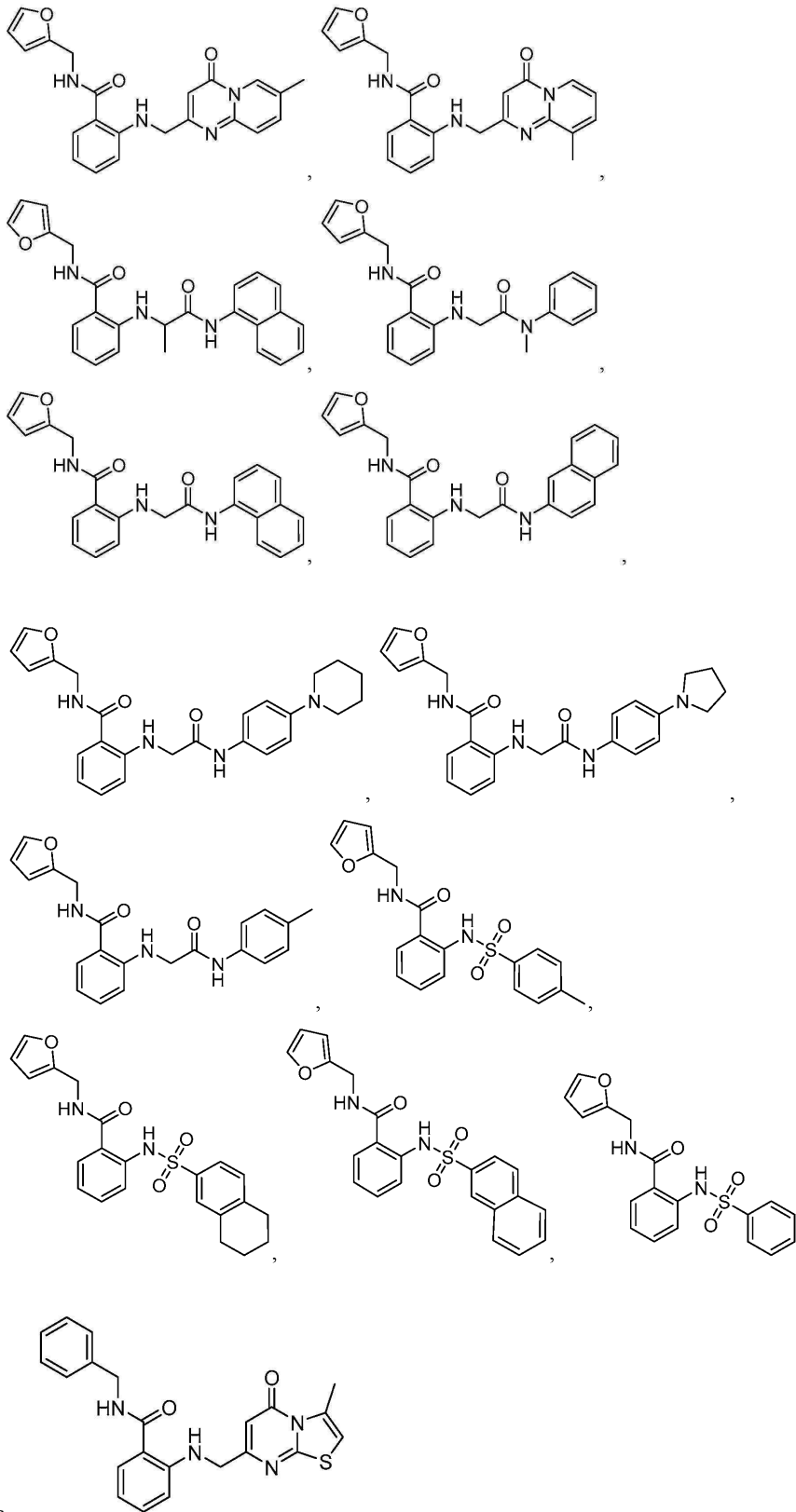
$Ra^a$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

각각의  $Rb^a$ 는 독립적으로 수소,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬, 또는 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

### 청구항 105

제104항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 화합물:

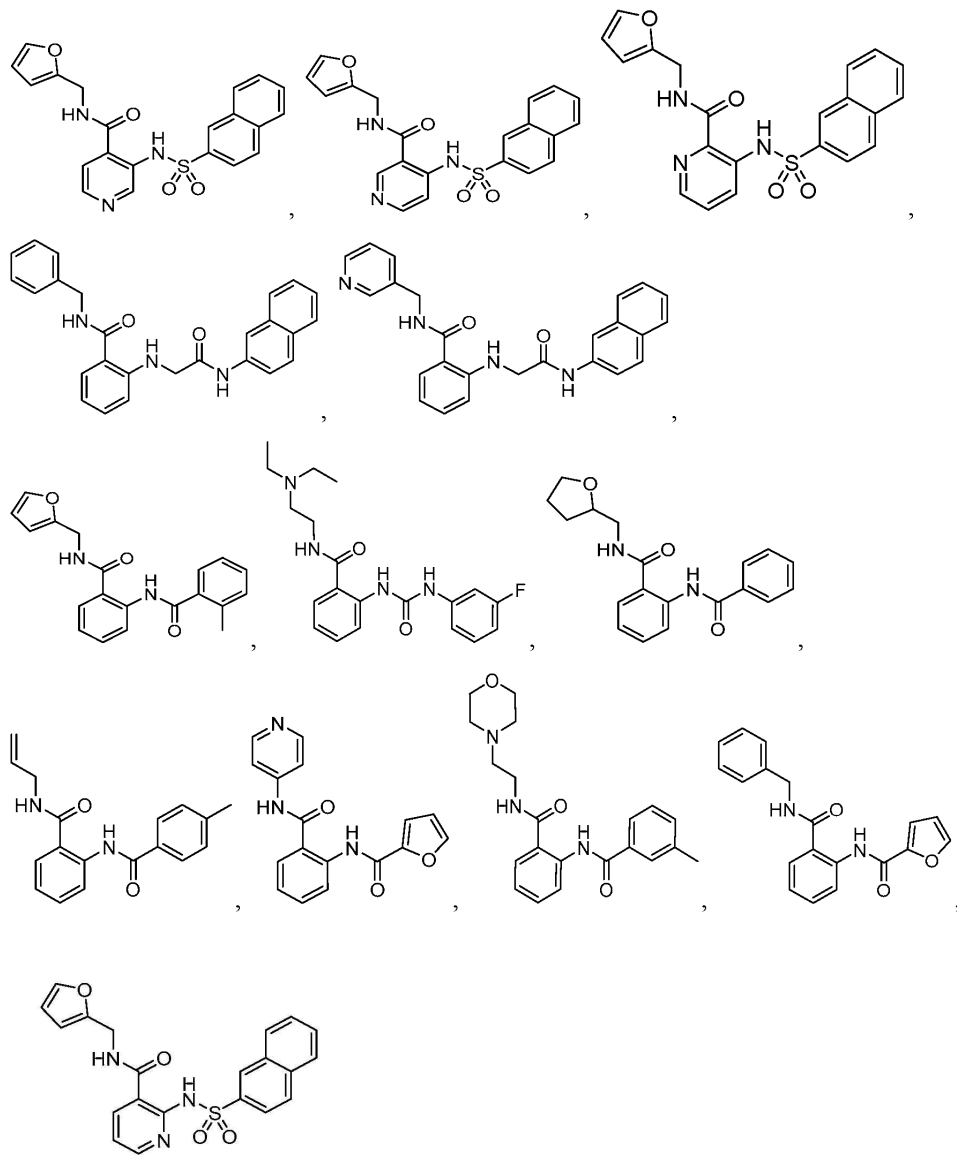




및

**청구항 106**

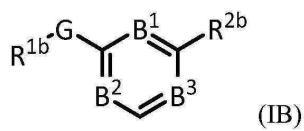
제104항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 화합물:



및

**청구항 107**

의약으로서 사용하기 위한 하기 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



여기서,

G는 -C(=O)-NH- 또는 -NH-C(=O)-이고;

B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> 및 B<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 N, CH 및 C(R<sup>3b</sup>)로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

각각의 R<sup>3b</sup>는 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, 할로(C<sub>1-4</sub> 알킬), -OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 할로(C<sub>1-4</sub> 알콕시), 및 CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>1b</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>2-4</sub> 알킬렌-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>2-4</sub> 알킬렌-

(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>2-4</sub> 알케닐-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

R<sup>2b</sup>는 -C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C(=O)-NH-Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, 또는 -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, (=O), 및 할로젠, -CN, -OR<sup>b</sup> 및 -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>3-10</sub> 사이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되거나; 또는

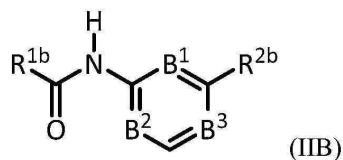
인접한 탄소 원자에 부착된 R<sup>2b</sup> 및 R<sup>3b</sup>는 함께 -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>로 치환된 1개의 N-원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

Ra<sup>b</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

각각의 R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 또는 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

**청구항 108**

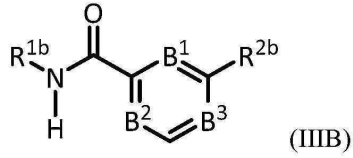
제107항에 있어서, 하기 화학식 (IIB)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물인 화합물:



여기서, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, R<sup>1b</sup>, 및 R<sup>2b</sup>는 제107항에서 정의된 바와 같다.

**청구항 109**

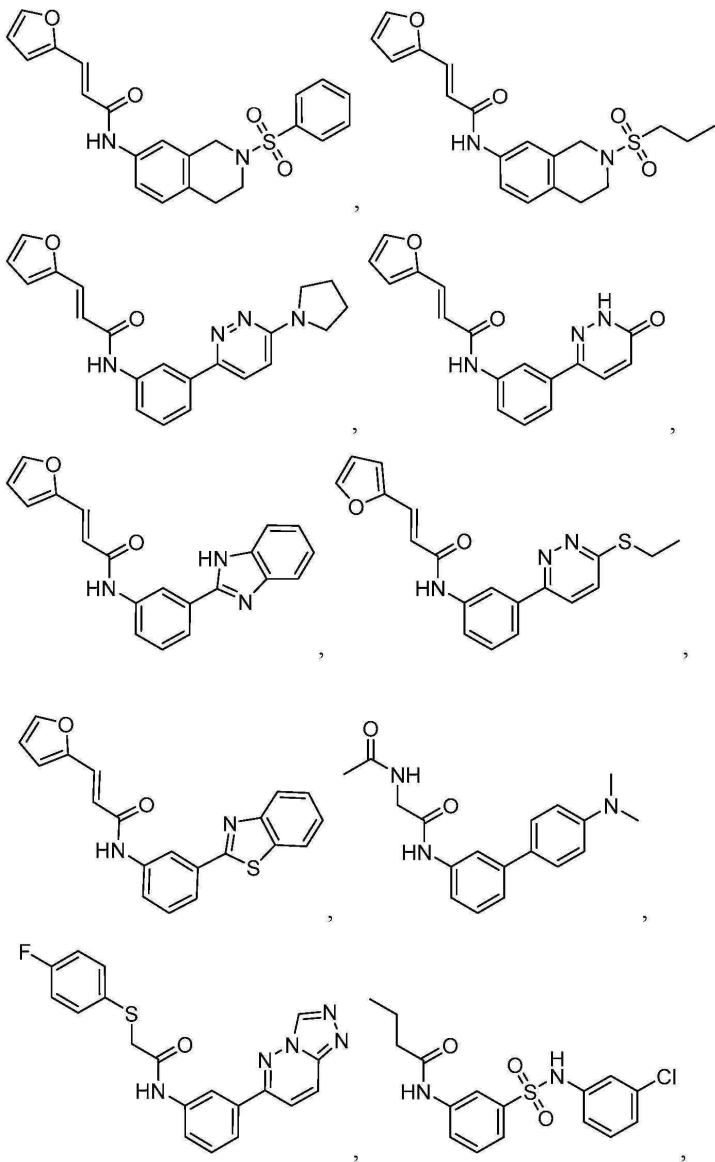
제107항에 있어서, 하기 화학식 (IIIB)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물인 화합물:

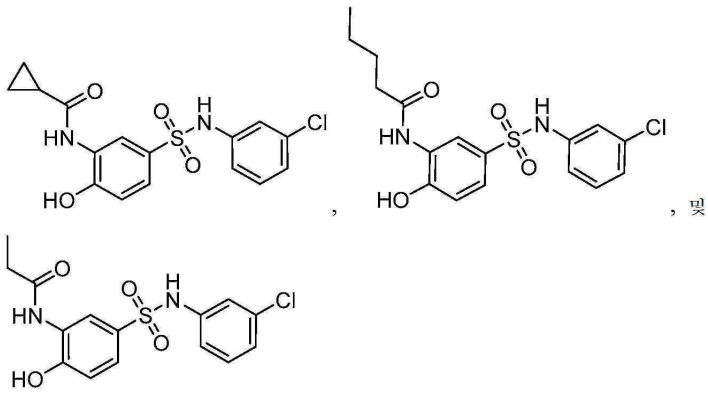


여기서, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, R<sup>1b</sup>, 및 R<sup>2b</sup>는 제107항에서 정의된 바와 같다.

**청구항 110**

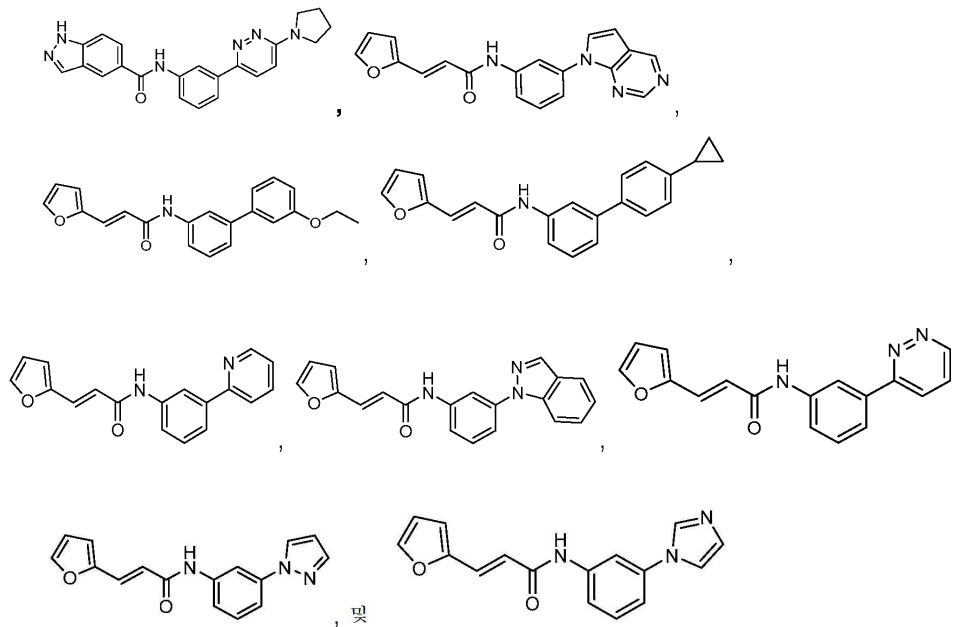
제107항 또는 제108항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 화합물:





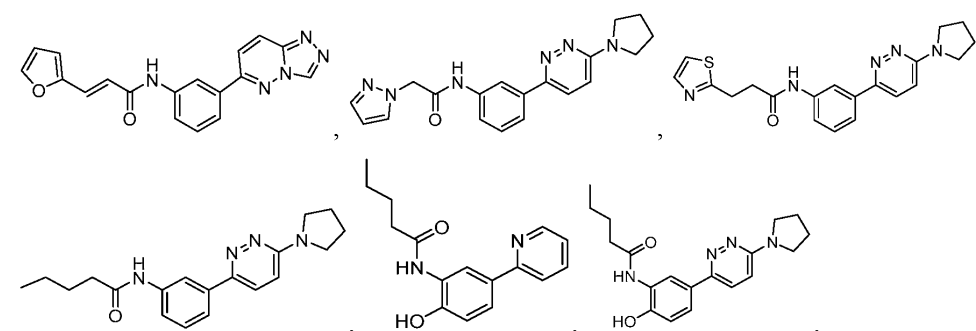
**청구항 111**

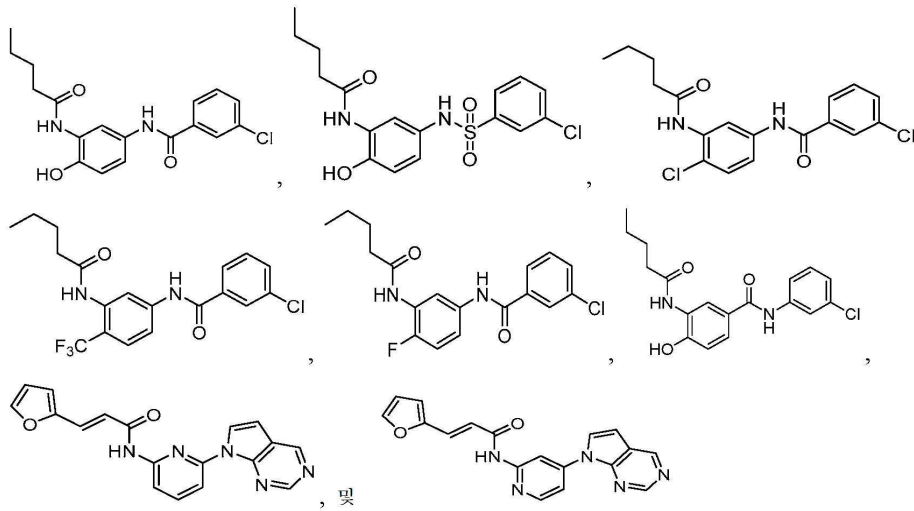
제107항 또는 제108항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 화합물:



**청구항 112**

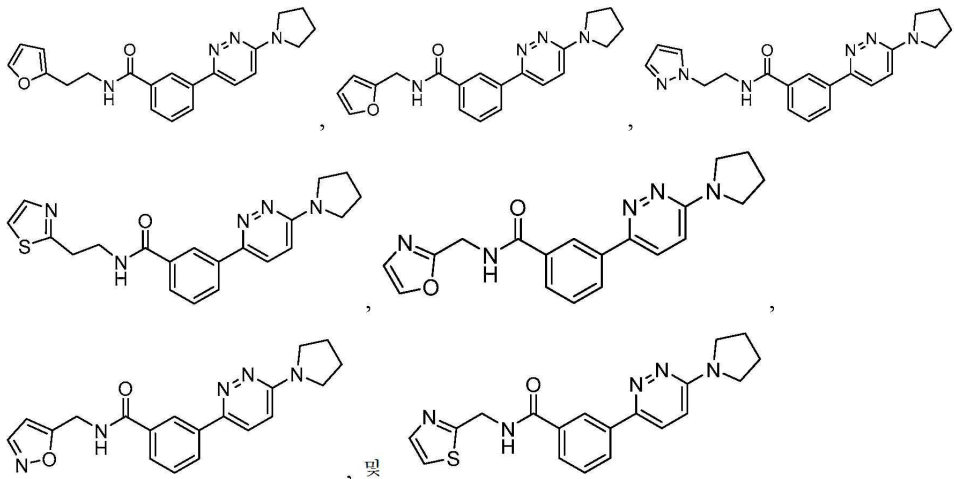
제107항 또는 제108항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 화합물:





**청구항 113**

제107항 또는 제109항에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 화합물:



**청구항 114**

제104항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 의약이 리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것인 화합물.

**청구항 115**

제114항에 있어서, 리소좀 축적 질환이 크라베병인 화합물.

**청구항 116**

제104항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 의약이  $\alpha$ -시누클레인병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것인 화합물.

**청구항 117**

제104항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 의약이 크라베병, 탈수초화 장애, 갈락토실스핑고신 관련 장애, 구상 세포 백색질 형성 장애, 다발성 경화증(MS), 파킨슨병, 말초 신경병증, 진행성 다발성 경화증, COPD의 폐동맥 비대, 개방각 녹내장, 루이소체 치매 및 다계통 위축(MSA)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것인 화합물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2019년 11월 25일에 출원된 유럽 특허 출원 제EP19383031.1호에 기초한 우선권을 주장하며, 상기 출원은 그 전체가 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0003] 개시내용의 분야
- [0004] 본 개시내용은 아틸 및 헤테로아틸 화합물, 및 예를 들어 리소좀 축적 질환 및  $\alpha$ -시누클레인병증 (synucleinopathy)과 같은, 환자에서 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 상태의 치료 및/또는 예방에서의 아틸 및 헤테로아틸 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 환자의 의학적 장애, 예를 들어 크라베(Krabbe) 병, 탈수초화 장애, 갈락토실스핑고신 관련 장애, 구상 세포 백색질 형성 장애, 다발성 경화증 (MS), 파킨슨(Parkinson) 병, 말초 신경병증, 진행성 다발성 경화증, COPD의 폐동맥 비대, 개방각 녹내장, 루이 소체(Lewy body) 치매 및 다계통 위축(MSA)의 치료 및/또는 예방에서의 본원에서 설명되는 아틸 및 헤테로아틸 화합물의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

- [0005] 갈락토세레브로시다제 효소 결핍으로 인해 발생하는 것으로 제안된 크라베병은 매우 드문 리소좀 축적 질환이다. 갈락토세레브로시다제와 관련된 병태는 유전자 돌연변이로 인한 갈락토세레브로시다제 효소의 결핍으로 인해 발생하는 것으로 알려져 있다.
- [0006] 갈락토세레브로시다제는 인간에서 GALC 유전자에 의해 코딩되는 효소이며, 세라마이드 유도체(갈락토세레브로사이드)로부터 갈락토스를 제거한다. GALC 유전자의 돌연변이는 크라베병과 같은 많은 리소좀 장애와 관련이 있다. 갈락토세레브로시다제 효소의 기능 상실은 그의 소화되지 않은 기질, 가장 독성이 강한 스펅고지질 사이코신의 축적 및 증추 및 말초 신경계의 점진적 탈수초화를 초래한다. 또한, GALC 유전자의 상기 돌연변이는 파킨슨병 및 루이소체 치매와 같은  $\alpha$ -시누클레인병증과 관련된 것으로 제안되었다. 예를 들어, 문헌 [Marshall and Bongarzone, *J. Neurosci. Res.* 94(11):1328-1332 (2016)]; [Scott-Hewitt et al., *Neural Regeneration Research*13(3):393-401 (2018)]; [Abdelkarim et al., *Scientific Reports* 8:12462 (2018)]; 및 [Smith et al., *ASN Neuro* 3(4): 213-222 (2011)]을 참조한다.
- [0007] 크라베병은 구상 세포 백색질 형성 장애 또는 갈락토실세라마이드 지질증으로도 알려진, 신경계에 대한 진행성 손상을 초래하는 드물고 종종 치명적인 리소좀 축적 질환이다. 크라베병은 스펅고지질의 기능 이상 대사를 포함하고, 상염색체 열성 패턴으로 유전된다. 크라베병이 있는 유아는 태어날 때 정상이다. 증상은 생후 3개월에서 6개월 사이에 과민성, 발열, 사지 경직, 발작, 섭식 곤란, 구토, 정신 및 운동 발달 둔화로 시작된다. 다른 증상으로는 근육 약화, 경련, 난청, 시신경 위축, 시신경 비대, 실명, 마비, 삼키기 어려움 등이 있다. 장기간 체중 감소가 발생할 수도 있다. 크라베병의 청소년 및 성인 발병 사례도 발생하며, 이 경우 증상은 비슷하지만, 진행이 더 느리다. 크라베병은 상염색체 열성 방식으로 유전되는 14번 염색체(14q31)에 위치한 GALC 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다. GALC 유전자의 돌연변이는 갈락토실세라미다제라로 불리는 효소의 결핍을 유발한다. 드문 경우지만, 활성 사포신 A(프로사포신의 유도체)의 부족으로 인해 발생할 수 있다. 대사되지 않은 지질의 축적은 신경의 보호 수초막(많은 신경을 보호하는 외피)의 성장에 부정적인 영향을 주어, 탈수초화 및 운동 능력의 심각한 점진적 퇴행을 초래한다.
- [0008] 갈락토세레브로시다제를 코딩하는 유전자의 돌연변이는 또한 파킨슨병 및 미만성 루이소체 질환과 같은 시누클레인병증의 위험 인자이다. 파킨슨병은 중뇌 영역에서 도파민 함유 세포의 죽음과 관련된 증추 신경계의 퇴행성 장애이다. 미만성 루이소체 질환은 때때로 알츠하이머(Alzheimer) 병과 혼동되는 치매이다.
- [0009] 돌연변이된 갈락토세레브로시다제 효소에 알로스테리 방식으로(allosterically) 또는 경쟁적으로 결합하여 분해에 대해 효소를 안정화시킬 수 있는 소분자(샤페론)는 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태에서 중요한 치료 표적을 구성한다. 돌연변이체 단백질에 결합하고 이를 안정화함으로써, 이러한 화학적 샤페론은 단백질 접힘을 용이하게 하고, 결국에는 리소좀으로의 수송을 증가시킨다. ER로부터 리소좀으로의 돌연변이체 단백질의 향상된 수송은 리소좀 크기를 줄이고, 축적을 바로잡는다. 이러한 샤페론은 또한 리소좀에서 분해에 대한 돌연변이체 효소의 안정성을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Patniak et al., *Journal of Medicinal*

*Chemistry* 55(12):5734-5748 (2012)]을 참조한다.

[0010] 화학식 (IA) 및 (IB)의 화합물이 갈락토세레브로시다제에 결합하여 효소를 변성에 대해 안정화시킬 수 있다는 것이 놀랍게도 발견되었다.

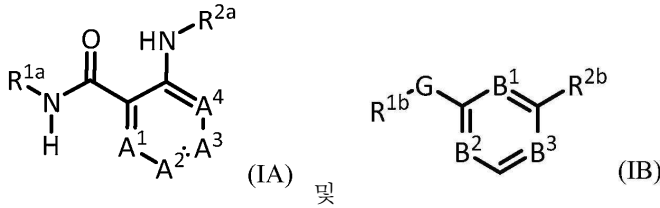
**발명의 내용**

- [0011] 개시내용의 간단한 요약
- [0012] 본 개시내용은 화학식 (IA), (IIA), (IB), (IIB), 및 (IIIB)로 표시되는 아릴 및 헤테로아릴 화합물이 갈락토세레브로시다제(돌연변이되거나 되지 않은)에 결합할 수 있고, 따라서 예를 들어 크라베병과 같은 리소좀 축적 질환, 또는 파킨슨병과 같은  $\alpha$ -시누클레인병증, 또는 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 기타 병태의 치료 또는 예방에 유용하다는 발견에 관한 것이다.
- [0013] 한 측면에서, 본 개시내용은 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 상기 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에서 설명되는 유효량의 화학식 (IA) 또는 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함한다. 화학식 (IA) 및 (IIA), 및 화학식 (IB), (IIB) 및 (IIIB)로 표시되는 화합물, 및 그의 염 및 용매화물은 본원에서 집합적으로 "본 개시내용의 화합물"(각각 개별적으로 "본 개시내용의 화합물"로 지칭됨)으로 지칭된다.
- [0014] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 유효량의 본 개시내용의 화합물을 투여함으로써 크라베병과 같은 리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 상기 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0015] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 유효량의 본 개시내용의 화합물을 투여함으로써 파킨슨병과 같은  $\alpha$ -시누클레인병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 상기 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0016] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 유효량의 본 개시내용의 화합물을 크라베병, 탈수초화 장애, 갈락토실스핑고신 관련 장애, 구상 세포 백색질 형성 장애, 다발성 경화증(MS), 파킨슨병, 말초 신경병증, 진행성 다발성 경화증, COPD의 폐동맥 비대, 개방각 녹내장, 루이소체 치매 및 다계통 위축(MSA)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 상기 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0017] 또 다른 측면에서, 본 명세서에서 설명되는 방법은 환자에게 적어도 하나의 다른 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 치료제는 효소 대체 요법을 위한 유효량의 효소이다. 또 다른 측면에서, 효소는 갈락토세레브로시다제 또는 그의 유사체이다. 또 다른 측면에서, 치료제는 유효량의 소분자 샤페론이다. 또 다른 측면에서, 소분자 샤페론은 효소에 경쟁적으로 결합한다. 또 다른 측면에서, 소분자 샤페론은 이미노알디톨, 이미노당, 아미노당, 티오펜일글리코사이드, 글리코시다제, 설파타제, 글리코실 트랜스퍼라제, 포스파타제, 및 펩티다제 억제제로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0018] 또 다른 측면에서, 치료제는 기질 감소 요법을 위한 유효량의 기질 감소제이다.
- [0019] 본 개시내용의 치료 또는 예방에 유용한 다수의 화합물은 지금까지 보고되지 않았다. 따라서, 본 개시내용의 한 측면은 화학식 (IA), (IIA), (IB), (IIB), 및 (IIIB)의 신규 화합물, 및 그의 염 및 용매화물에 관한 것이다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 이들 화학식 (IA), (IIA), (IB), (IIB), 및 (IIIB)의 신규 화합물, 및 그의 염 및 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0020] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 하나 이하가 N인 화학식 (IA)의 화합물, 그의 염 및 용매화물을 제공한다.
- [0021] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (IIA)의 화합물, 및 그의 염 및 용매화물을 제공한다.
- [0022] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 1)  $A^1$ 이 N이고  $R^{2a'}$ 가  $-C_{1-4}$  알킬-C(=O)NHRa<sup>a'</sup>일 경우, Ra<sup>a'</sup>는 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴이 아니거나; 또는 2)  $A^4$ 가 N일 경우,  $R^{2a'}$ 는 -C(=O)Ra<sup>a'</sup>가 아닌 화학식 (IIA)의 화합물, 그의 염 및 용매화물을 제공한다.
- [0023] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은  $B^1$ ,  $B^2$  또는  $B^3$  중 하나 이하가 N인 화학식 (IB)의 화합물, 및 그의 염 및 용매화물을 제공한다.

- [0024] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> 또는 B<sup>3</sup> 중 하나 이하가 N인 화학식 (IIB) 또는 (IIIB)의 화합물, 및 그의 염 및 용매화물을 제공한다.
- [0025] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 병태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0026] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 크라베병과 같은 리소좀 축적 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0027] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 파킨슨병과 같은 α-시누클레인병증의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0028] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 크라베병, 탈수초화 장애, 갈락토실스핑고신 관련 장애, 구상 세포 백색질 형성 장애, 다발성 경화증(MS), 파킨슨병, 말초 신경병증, 진행성 다발성 경화증, COPD의 폐동맥 비대, 개방각 녹내장, 루이소체 치매 및 다계통 위축(MSA)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0029] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 또한 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태, 예를 들어 본 명세서에서 설명되는 리소좀 축적 질환 및 α-시누클레인병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 상기 병태의 치료 또는 예방을 위한, 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0030] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0031] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 의약으로서 사용하기 위한, 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0032] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태, 예를 들어 본 명세서에서 설명되는 리소좀 축적 질환 및 α-시누클레인병증의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0033] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태, 예를 들어 본 명세서에서 설명되는 리소좀 축적 질환 및 α-시누클레인병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 상기 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0034] 본 개시내용의 다른 측면 및 이점은 본 개시내용의 하기 상세한 설명으로부터 용이하게 명백할 것이다. 본 개시내용의 실시예 및 이점은 첨부된 청구범위에서 특히 지적된 요소 및 조합에 의해 실현되고 달성될 것이다.
- [0035] 전술한 요약 및 다음의 상세한 설명은 모두 예시적이고 설명하기 위한 것일 뿐이며, 특히 청구된 바와 같은 개시내용을 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0036] 공개의 상세한 설명
- [0037] 본 개시내용의 한 측면은 돌연변이된 갈락토세레브로시다제에 대한 결합을 위한 본 개시내용의 화합물의 용도에 기초한다. 이러한 특성의 관점에서, 본 개시내용의 화합물은 예를 들어 크라베병 및 본 명세서에서 설명되는 기타 질병 또는 병태를 치료 또는 예방하는데 유용할 것으로 예상된다.
- [0038] 본 개시내용의 상기 측면에서 유용한 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식 (IA) 및 화학식 (IB)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다:



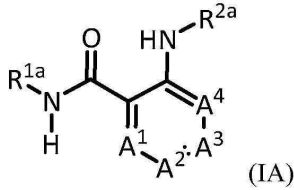
[0039]

[0040]

[0041]

여기서,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $G$ ,  $R^{1b}$ , 및  $R^{2b}$ 는 아래에서 정의되는 바와 같다.

또 다른 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식 (IA)의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매 화물이다:



[0042]

[0043]

여기서,

[0044]

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0045]

각각의  $R^{3a}$ 는 할로젠, -OH,  $-C_{1-4}$  알킬, 할로( $C_{1-4}$  알킬),  $-C_{1-4}$  알콕시, 할로( $C_{1-4}$  알콕시), 및 -CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0046]

$R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[0047]

$R^{2a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-C(=O)NHRa^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, (5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , (=O), 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[0048]  $Ra^a$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5$ 원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $(5$ 원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[0049] 각각의  $Rb^a$ 는 독립적으로 수소,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬, 또는  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

[0050] 본 개시내용의 상기 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{2a}$ 가  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5$ 원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $(5$ 원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $(5$ 원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $(=O)$ , 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되는 것인 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0051] 본 개시내용의 상기 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 각각의  $R^{3a}$ 가 할로겐,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{1-4}$  알콕시 및  $-CN$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것인 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0052] 본 개시내용의 상기 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 가 CH인 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0053] 본 개시내용의 상기 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 하나가  $C(R^{3a})$ 이고  $C(R^{3a})$ 가 아닌 것들은 CH인 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는  $-OH$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 트리플루오로메틸과 같은 할로( $C_{1-4}$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 F 또는 Cl과 같은 할로겐이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는  $-OCF_3$ 과 같은 할로( $C_{1-4}$  알콕시)이다.

[0054] 본 개시내용의 상기 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 2개가  $C(R^{3a})$ 이고  $C(R^{3a})$ 가 아닌 것들은 CH인 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는  $-OH$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 트리플루오로메틸과 같은 할로( $C_{1-4}$  알킬)이다. 일부 실

시양태에서,  $R^{3a}$ 는 F 또는 Cl과 같은 할로젠이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는  $-OCF_3$ 과 같은 할로( $C_{1-4}$  알콕시)이다.

[0055] 본 개시내용의 상기 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $A^1$ 이 N이고,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 것인 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 -OH이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 트리플루오로메틸과 같은 할로( $C_{1-4}$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 F 또는 Cl과 같은 할로젠이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는  $-OCF_3$ 과 같은 할로( $C_{1-4}$  알콕시)이다. 또 다른 실시양태에서,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 CH이다.

[0056] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $A^2$ 가 N이고,  $A^1$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 것인 화학식 (IA)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 -OH이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 트리플루오로메틸과 같은 할로( $C_{1-4}$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 F 또는 Cl과 같은 할로젠이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는  $-OCF_3$ 과 같은 할로( $C_{1-4}$  알콕시)이다. 또 다른 실시양태에서,  $A^1$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 CH이다.

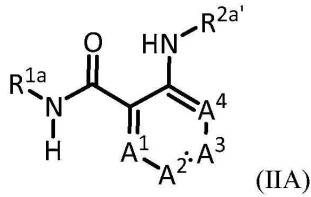
[0057] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $A^3$ 가 N이고,  $A^1$ ,  $A^2$ , 및  $A^4$ 는 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 것인 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 -OH이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 트리플루오로메틸과 같은 할로( $C_{1-4}$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 F 또는 Cl과 같은 할로젠이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는  $-OCF_3$ 과 같은 할로( $C_{1-4}$  알콕시)이다. 또 다른 실시양태에서,  $A^1$ ,  $A^2$ , 및  $A^4$ 는 각각 CH이다.

[0058] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $A^4$ 가 N이고,  $A^1$ ,  $A^2$ , 및  $A^3$ 는 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 것인 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 -OH이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 트리플루오로메틸과 같은 할로( $C_{1-4}$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 F 또는 Cl과 같은 할로젠이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는  $-OCF_3$ 과 같은 할로( $C_{1-4}$  알콕시)이다. 또 다른 실시양태에서,  $A^1$ ,  $A^2$ , 및  $A^3$ 는 각각 CH이다.

[0059] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 2개가 N이고 N이 아닌 것들은 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 것인 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 -OH이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 트리플루오로메틸과 같은 할로( $C_{1-4}$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 F 또는 Cl과 같은 할로젠이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는  $-OCF_3$ 과 같은 할로( $C_{1-4}$  알콕시)이다.

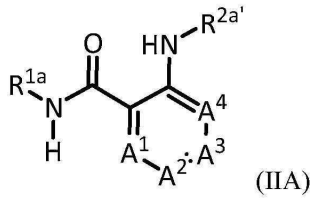
[0060] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 3개가 N이고 N이 아닌 것은 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 -OH이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 트리플루오로메틸과 같은 할로( $C_{1-4}$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는 F 또는 Cl과 같은 할로젠이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3a}$ 는  $-OCF_3$ 과 같은 할로( $C_{1-4}$  알콕시)이다.

[0061] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식 (IIA)의 구조를 갖는 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다:



- [0062]
- [0063] 여기서,
- [0064]  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이때  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 하나 이하가 N이고;
- [0065] 각각의  $R^{3a}$ 는 할로젠, -OH,  $-C_{1-4}$  알킬, 할로( $C_{1-4}$  알킬),  $-C_{1-4}$  알콕시, 할로( $C_{1-4}$  알콕시), 및 -CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0066]  $R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;
- [0067]  $R^{2a'}$ 는  $-C(=O)Ra^{a'}$ ,  $-S(=O)_2Ra^{a'}$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^{a'}$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(Ra^{a'})_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2N(Ra^{a'})_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0068]  $Ra^{a'}$ 는  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;
- [0069] 각각의  $Rb^a$ 는 독립적으로 수소,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬, 또는 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.
- [0070] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 1)  $A^1$ 이 N이고  $R^{2a'}$ 가  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^{a'}$ 일 경우,  $Ra^{a'}$ 는 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴이 아니거나; 또는 2)  $A^4$ 가 N일 경우,  $R^{2a'}$ 는  $-C(=O)Ra^{a'}$ 가 아닌, 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IIA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0071] 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식 (IIA)의 구조를 갖는 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다:



[0072]

[0073] 여기서,

[0074] A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, 및 A<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 N, CH 및 C(R<sup>3a</sup>)로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이때 A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, 및 A<sup>4</sup> 중 적어도 하나는 N이고;

[0075] 각각의 R<sup>3a</sup>는 할로젠, -OH, -C<sub>1-4</sub> 알킬, 할로(C<sub>1-4</sub> 알킬), -C<sub>1-4</sub> 알콕시, 할로(C<sub>1-4</sub> 알콕시), 및 -CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0076] R<sup>1a</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[0077] R<sup>2a'</sup>는 -C(=O)Ra<sup>a'</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>a'</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)NHRa<sup>a'</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)N(Ra<sup>a'</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-S(=O)<sub>2</sub>N(Ra<sup>a'</sup>)<sub>2</sub>로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0078] Ra<sup>a'</sup>는 -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[0079] 각각의 R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 또는 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

[0080] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 R<sup>1a</sup>가 -C<sub>6-10</sub> 아릴 또는 -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴이고, 여기서 상기 아

틸 또는 알킬아틸은 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{6-10}$  아틸, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$  헤테로아틸, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서  $\text{Rb}^a$ 는 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0081]

또 다른 실시양태에서,  $\text{R}^{1a}$ 는 비치환된  $-\text{C}_{6-10}$  아틸, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{6-10}$  아틸, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$  헤테로아틸 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된  $\text{C}_{6-10}$  아틸이다. 또 다른 측면에서,  $\text{R}^{1a}$ 는 비치환된  $-\text{C}_{6-10}$  아틸, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 알킬,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $\text{C}_{6-10}$  아틸이다. 또 다른 실시양태에서,  $\text{R}^{1a}$ 는 비치환된 페닐이다. 또 다른 실시양태에서,  $\text{R}^{1a}$ 는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 알킬,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  알킬), 및 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $\text{C}_{6-10}$  아틸이다. 또 다른 실시양태에서,  $\text{R}^{1a}$ 는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 알킬,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  알킬), 및  $-\text{C}_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 페닐이다. 또 다른 실시양태에서,  $\text{R}^{1a}$ 는 메틸 또는 에틸로 치환된 페닐이다. 또 다른 실시양태에서,  $\text{R}^{1a}$ 는 오르토 위치에서 치환된 페닐이다. 또 다른 실시양태에서,  $\text{R}^{1a}$ 는 메타 위치에서 치환된 페닐이다. 또 다른 실시양태에서,  $\text{R}^{1a}$ 는 파라 위치에서 치환된 페닐이다.

[0082]

또 다른 실시양태에서,  $\text{R}^{1a}$ 는 비치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $\text{C}_{6-10}$  아틸, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,  $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{6-10}$  아틸, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$  헤테로아틸 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $\text{C}_{6-10}$  아틸이다. 또 다른 실시양태에서,  $\text{R}^{1a}$ 는 비치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $\text{C}_{6-10}$  아틸, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 알킬,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $\text{C}_{6-10}$  아틸이다. 또 다른 실시양태에서,  $\text{R}^{1a}$ 는 비치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $\text{C}_{6-10}$  아틸이다. 또 다른 실시양태에서,  $\text{R}^{1a}$ 는 비치환된 벤질 또는 비치환된 페네틸이다. 또 다른 측면에서,  $\text{R}^{1a}$ 는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 알킬,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $\text{C}_{6-10}$  아틸이다. 또 다른 실시양태에서,  $\text{R}^{1a}$ 는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬,  $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 알킬,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 벤질 또는 페네틸이다.

[0083]

또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $\text{R}^{1a}$ 가  $-\text{C}_{3-10}$  사이클로알킬 또는  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $\text{C}_{3-10}$  사이클로알킬이고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 알킬사이클로알킬은 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{ORb}^a$ ,  $-\text{SRb}^a$ ,

$-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서  $Rb^a$ 는 상기 정의된 바와 같고; 상기 사이클로알킬은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되는 것인 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 페닐 고리에 융합된 비치환된  $-C_{3-10}$  사이클로알킬이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 페닐 고리에 융합된 비치환된 펜틸 또는 헥실 고리이다.

[0084]

또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{1a}$ 가  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴 또는  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이고, 여기서 상기 헤테로아릴 또는 알킬헤테로아릴은 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서  $Rb^a$ 는 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0085]

또 다른 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 비치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 비치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4})$ 알킬 $_2$ ,  $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 비치환된  $-(5\text{원 또는 } 6\text{원})-C_{1-3}$  헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 비치환된 푸라닐이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 비치환된 푸란-2-일이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4})$ 알킬 $_2$ ,  $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-(5\text{원 또는 } 6\text{원})-C_{1-3}$  헤테로아릴이다.

[0086]

또 다른 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4})$ 알킬 $_2$ ,  $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 또는 } 6$

원) $-C_{1-3}$  헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 비치환된 푸란-2-일메틸이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1a}$ 는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4})$ 알킬 $_2$ ,  $-NH(C_{1-4})$ 알킬, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$ 알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-C_{1-4}$ 알킬-(5원 또는 6원) $-C_{1-3}$ 헤테로아릴이다.

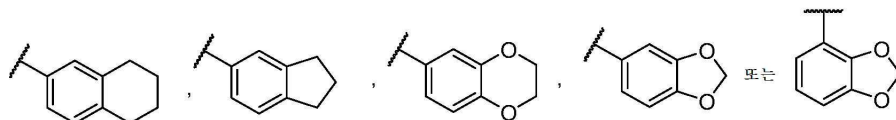
[0087] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $Rb^a$ 가 수소 또는  $-C_{1-4}$ 알킬인 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0088] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{2a}$ 가  $-C_{1-4}$ 알킬-(5원 내지 10원) $-C_{1-9}$ 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $(=O)$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$ 알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$ 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원) $-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원) $-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고,  $Ra^a$  및  $Rb^a$ 는 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0089] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{2a}$ 가  $-C(=O)NHRa^a$ 이고, 여기서  $Ra^a$ 는 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 (IA)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0090] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{2a}$ 가  $-C_{1-4}$ 알킬 $-C(=O)NHRa^a$  또는  $-C_{1-4}$ 알킬 $-C(=O)N(Ra^a)_2$ 이고, 여기서  $Ra^a$ 는 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 (IA)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

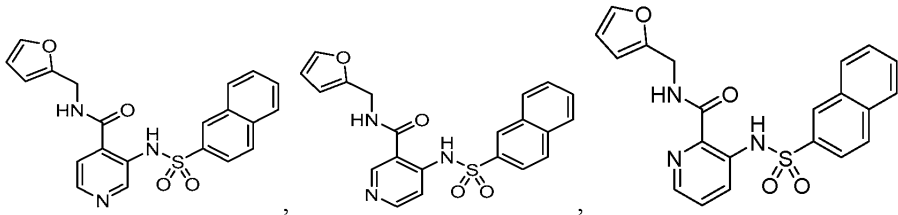
[0091] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{2a}$ 가  $-S(=O)_2Ra^a$ 이고, 여기서  $Ra^a$ 는 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 (IA)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서,  $Ra^a$ 는  $-C_{6-10}$ 아릴, -(5원 내지 10원) $-C_{1-9}$ 헤테로아릴,  $-C_{3-10}$ 사이클로알킬, 및 -(5원 내지 10원) $-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$ 알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$ 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원) $-C_{1-9}$ 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원) $-C_{2-9}$ 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합된다. 또 다른 실시양태에서,  $Ra^a$ 는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴에 융합되어, 바이사이클릭 고리 시스템, 예를 들어



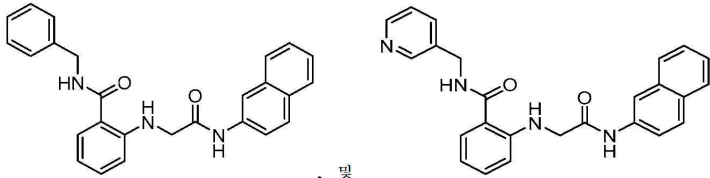
템, 예를 들어 페닐이다.

을 제공하는

[0092] 일부 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 (IA) 또는 (IIA) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다:

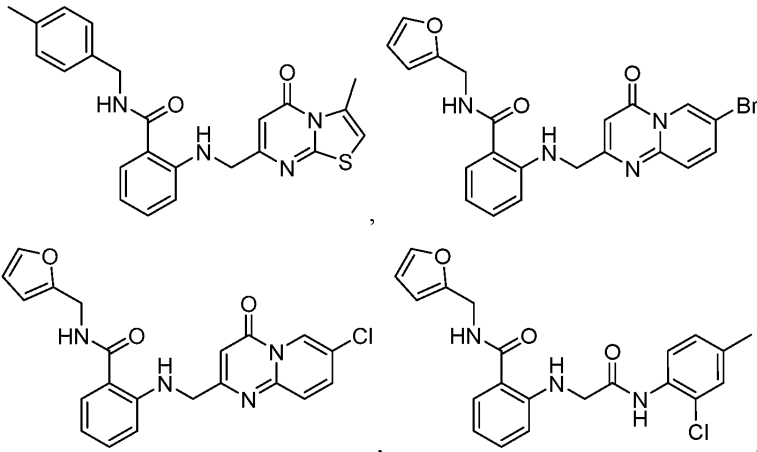


[0093]

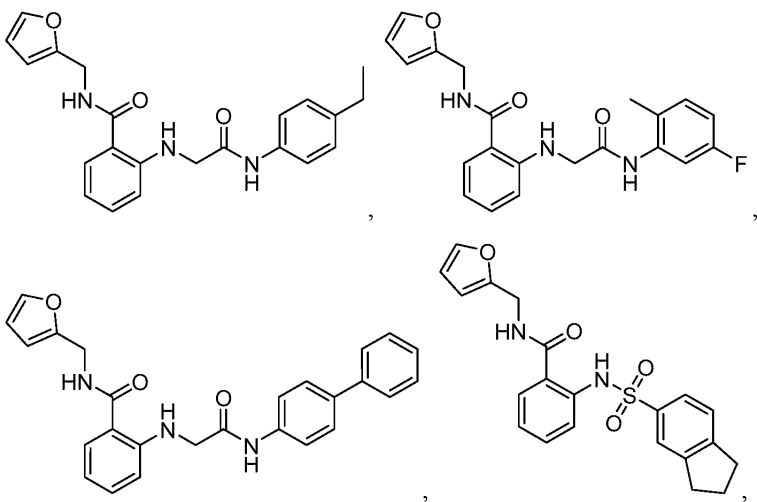


[0094]

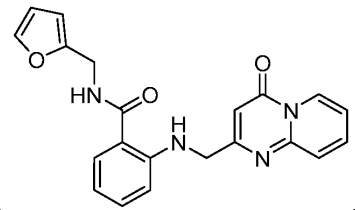
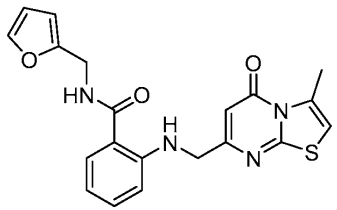
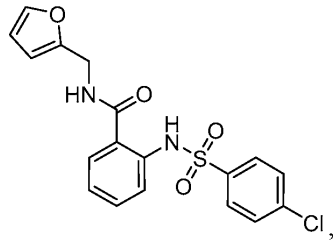
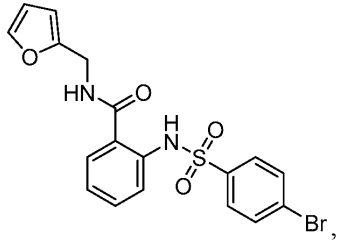
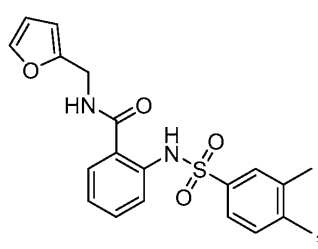
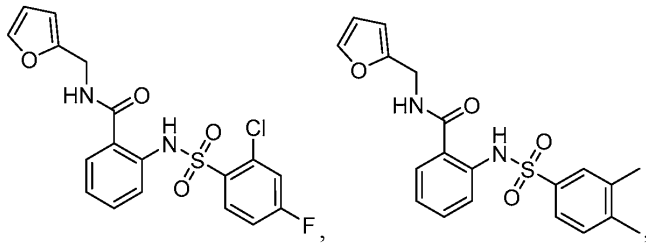
[0095] 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 본 개시내용의 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함한다:



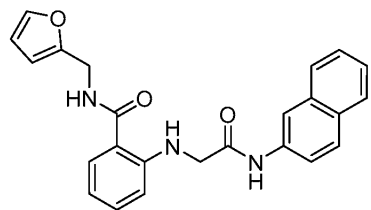
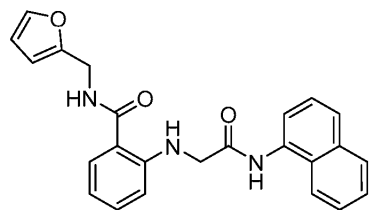
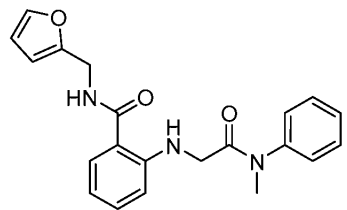
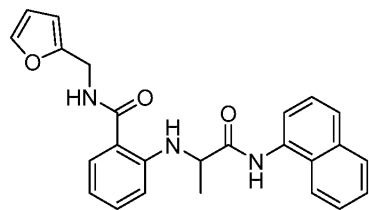
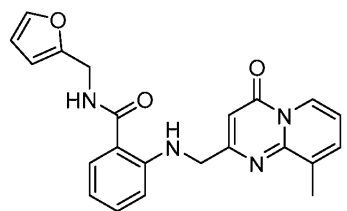
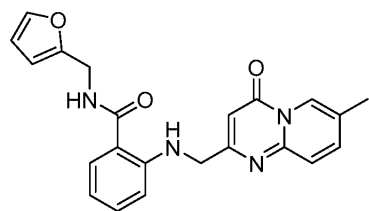
[0096]



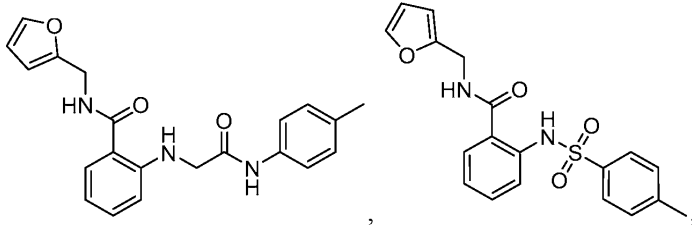
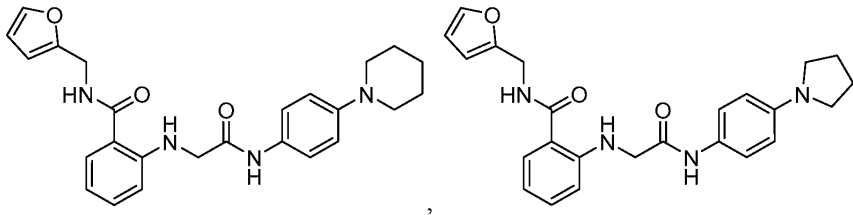
[0097]



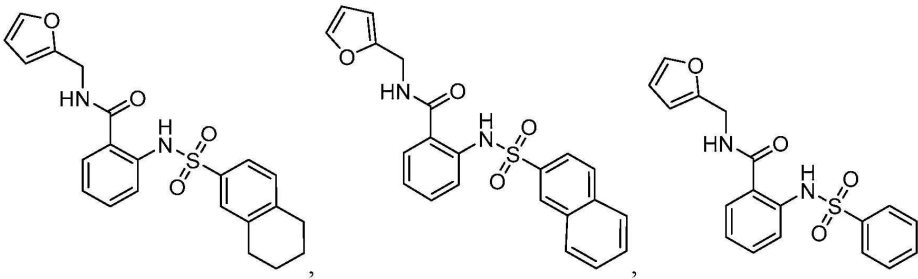
[0098]



[0099]

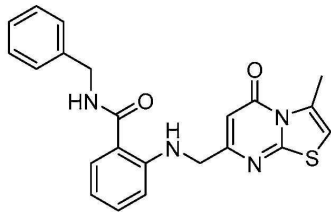


[0100]



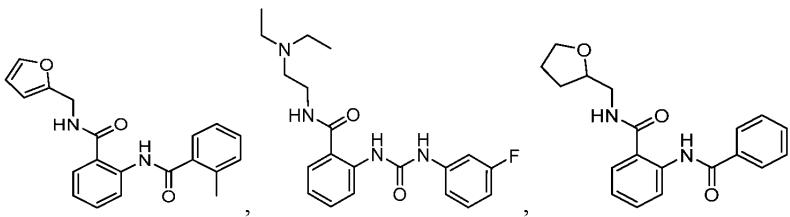
[0101]

및

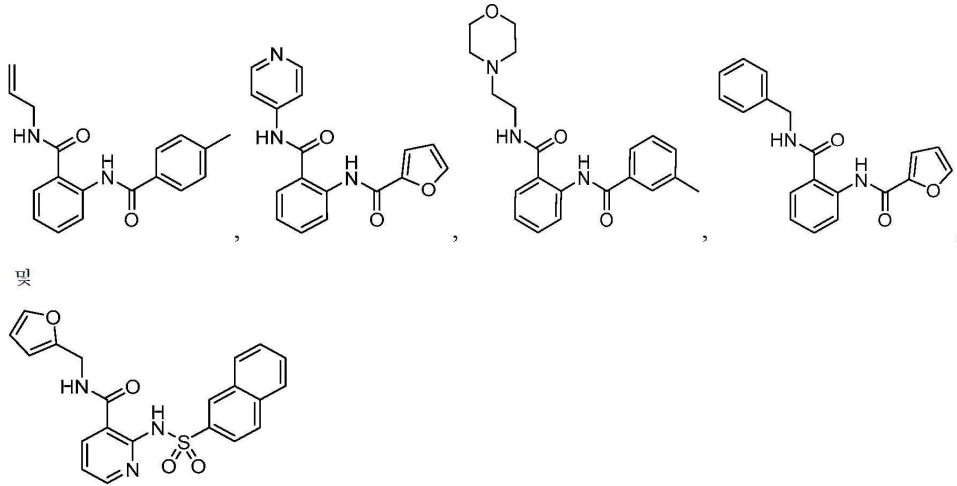


[0102]

또 다른 측면에서, 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 본 개시내용의 화합물은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 (IA)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함한다:



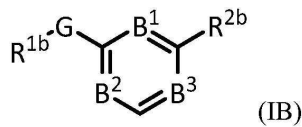
[0103]



[0104]

[0105]

또 다른 측면에서, 본 명세서에서 설명되는 방법에 유용한 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식 (IB)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다:



[0106]

[0107]

여기서,

[0108]

G는 -C(=O)-NH- 또는 -NH-C(=O)-이고;

[0109]

B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> 및 B<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 N, CH 및 C(R<sup>3b</sup>)로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

[0110]

각각의 R<sup>3b</sup>는 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, 할로(C<sub>1-4</sub> 알킬), -OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 할로(C<sub>1-4</sub> 알콕시), 및 CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0111]

R<sup>1b</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>2-4</sub> 알킬렌-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>2-4</sub> 알킬렌-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>2-4</sub> 알케닐-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[0112]

R<sup>2b</sup>는 -C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C(=O)-NH-Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, 또는 -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, (=O), 및 할로젠, -CN, -OR<sup>b</sup> 및 -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>3-10</sub> 사

이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되거나; 또는

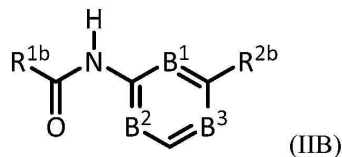
[0113] 인접한 탄소 원자에 부착된  $R^{2b}$  및  $R^{3b}$ 는 함께  $-S(=O)_2Ra^b$ 로 치환된 1개의 N-원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0114]  $Ra^b$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $-C_{6-10}$  아릴,  $-(5원 내지 10원)-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $-(5원 내지 10원)-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5원 내지 10원)-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $-(5원 내지 10원)-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^b$ ,  $-SRb^b$ ,  $-N(Rb^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5원 내지 10원)-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5원 내지 10원)-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[0115] 각각의  $Rb^b$ 는 독립적으로 수소,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-(5원 내지 10원)-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 또는 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

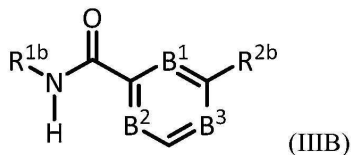
[0116] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 각각의  $R^{3b}$ 가 할로젠,  $C_{1-4}$  알킬,  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $CN$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것인 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IB)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0117] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 G가  $-C(=O)-NH-$ 이고 하기 화학식 (IIB)의 구조를 갖는 화학식 (IB)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다:



[0118] 여기서,  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^{1b}$ , 및  $R^{2b}$ 는 화학식 (IB)에 대해 정의된 바와 같다.

[0120] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 G가  $-NH-C(=O)-$ 이고 하기 화학식 (IIIB)의 구조를 갖는 화학식 (IB)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다:



[0121] 여기서,  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^{1b}$ , 및  $R^{2b}$ 는 화학식 (IB)에 대해 정의된 바와 같다.

[0123] 본 개시내용의 상기 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $B^1$ ,  $B^2$ , 및  $B^3$ 이 CH인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0124] 본 개시내용의 상기 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $B^1$ ,  $B^2$ , 및  $B^3$  중의 하나가  $C(R^{3b})$ 이

고  $C(R^{3b})$ 가 아닌 것들은 CH인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 -OH이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 트리플루오로메틸과 같은 할로( $C_{1-4}$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 F 또는 Cl과 같은 할로젠이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는  $-OCF_3$ 과 같은 할로( $C_{1-4}$  알콕시)이다.

[0125] 본 개시내용의 상기 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $B^1$ ,  $B^2$ , 및  $B^3$  중 2개가  $C(R^{3b})$ 이고  $C(R^{3b})$ 가 아닌 것은 CH인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 -OH이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 트리플루오로메틸과 같은 할로( $C_{1-4}$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 F 또는 Cl과 같은 할로젠이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는  $-OCF_3$ 과 같은 할로( $C_{1-4}$  알콕시)이다.

[0126] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $B^1$ ,  $B^2$  및  $B^3$  중의 하나가 N인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0127] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $B^1$ ,  $B^2$  및  $B^3$  중 2개가 N인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0128] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $B^1$ ,  $B^2$  및  $B^3$ 이 N인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0129] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $B^1$ 이 N이고  $B^2$  및  $B^3$ 이 각각 독립적으로 CH 및  $C(R^{3b})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 -OH이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 트리플루오로메틸과 같은 할로( $C_{1-4}$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 F 또는 Cl과 같은 할로젠이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는  $-OCF_3$ 과 같은 할로( $C_{1-4}$  알콕시)이다. 또 다른 실시양태에서,  $B^2$  및  $B^3$ 은 둘 모두 CH이다.

[0130] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $B^2$ 가 N이고  $B^1$  및  $B^3$ 이 각각 독립적으로 CH 및  $C(R^{3b})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 -OH이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 트리플루오로메틸과 같은 할로( $C_{1-4}$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 F 또는 Cl과 같은 할로젠이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는  $-OCF_3$ 과 같은 할로( $C_{1-4}$  알콕시)이다. 또 다른 실시양태에서,  $B^1$  및  $B^3$ 은 둘 모두 CH이다.

[0131] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $B^3$ 이 N이고  $B^1$  및  $B^2$ 가 각각 독립적으로 CH 및  $C(R^{3b})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 -OH이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 트리플루오로메틸과 같은 할로( $C_{1-4}$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 F 또는 Cl과 같은 할로젠이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는  $-OCF_3$ 과 같은 할로( $C_{1-4}$  알콕시)이다. 또 다른 실시양태에서,  $B^1$  및  $B^2$ 는 둘 모두 CH이다.

[0132] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $B^1$  및  $B^2$  둘 모두가 N이고  $B^3$ 이 CH 또는  $C(R^{3b})$ 인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 -OH이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 트리플루오로메틸과 같은 할로( $C_{1-4}$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 F 또는 Cl과 같은 할로젠이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는  $-OCF_3$ 과 같은 할로( $C_{1-4}$  알콕시)이다. 또 다른 실

시양태에서,  $B^3$ 은 CH이다.

[0133] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $B^1$  및  $B^3$  둘 모두가 N이고  $B^2$ 가 CH 또는  $C(R^{3b})$ 인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 -OH이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 트리플루오로메틸과 같은 할로( $C_{1-4}$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 F 또는 Cl과 같은 할로젠이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는  $-OCF_3$ 과 같은 할로( $C_{1-4}$  알콕시)이다. 또 다른 실시양태에서,  $B^2$ 는 CH이다.

[0134] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $B^2$  및  $B^3$  둘 모두가 N이고  $B^1$ 이 CH 또는  $C(R^{3b})$ 인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 -OH이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 트리플루오로메틸과 같은 할로( $C_{1-4}$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는 F 또는 Cl과 같은 할로젠이다. 일부 실시양태에서,  $R^{3b}$ 는  $-OCF_3$ 과 같은 할로( $C_{1-4}$  알콕시)이다. 또 다른 실시양태에서,  $B^1$ 은 CH이다.

[0135] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{1b}$ 가  $-C_{6-10}$  아릴 또는  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴이고, 여기서 상기 아릴 또는 알킬아릴은 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서  $R^b$ 는 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0136] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{1b}$ 가 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1b}$ 는 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴이다.

[0137] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{1b}$ 가  $-C_{3-10}$  사이클로알킬 또는  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬이고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 알킬사이클로알킬은 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서  $R^b$ 는 상기 정의된 바와 같고; 상기 사이클로알킬은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되는 것인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0138] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{1b}$ 가  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는  $-C_{2-4}$  알케닐- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이고, 여기서 상기 헤테로아릴, 알킬 헤테로아릴, 또는 알케닐헤테로아릴은 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로

겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서  $R^b$ 는 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0139] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{1b}$ 가 비치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1b}$ 는 비치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이다. 또 다른 측면에서,  $R^{1b}$ 는 비치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1b}$ 는 비치환된 푸라닐이다. 또 다른 측면에서,  $R^{1b}$ 는 비치환된 푸란-2-일이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1b}$ 는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이다.

[0140] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{1b}$ 가 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1b}$ 는 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이다. 또 다른 측면에서,  $R^{1b}$ 는 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1b}$ 는 비치환된 푸란-2-일- $(C_{1-4}$  알킬)-이다.

[0141] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{1b}$ 가 비치환된  $-C_{2-4}$  알케닐- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{2-4}$  알케닐- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1b}$ 는 비치환된  $-C_{2-4}$  알케닐- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각

독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-C_{2-4}$  알케닐-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1b}$ 는 비치환된  $-C_{2-4}$  알케닐-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1b}$ 는 비치환된 푸란-2-일-에테닐이다.

[0142] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{1b}$ 가 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬이고, 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고,  $R^b$ 는 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1b}$ 는 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1b}$ 는  $-OR^b$ ,  $-SR^b$  또는  $-N(R^b)_2$ 로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬이고, 여기서  $R^b$ 는 본원에서 설명되는 바와 같다. 또 다른 실시양태에서,  $R^{1b}$ 는  $-OR^b$ ,  $-SR^b$  또는  $-N(R^b)_2$ 로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬 이고, 여기서 각각의  $R^b$ 는 독립적으로 수소,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 또는 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자로 선택적으로 치환된다.

[0143] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{2b}$ 가  $-C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C(=O)-NH-Ra^b$ ,  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $-C(=O)Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $-S(=O)_2Ra^b$ , 또는  $-N(R^b)_2$ 이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , (=O), 및 할로젠,  $-CN$ ,  $-OR^b$  및  $-N(R^b)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{3-10}$  사이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;  $Ra^b$  및  $R^b$ 는 본원에서 설명되는 바와 같은 것인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0144] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{2b}$ 가  $-C_{6-10}$  아릴 또는 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , (=O), 및 할로젠,  $-CN$ ,  $-OR^b$  및  $-N(R^b)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{3-10}$  사이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;  $R^b$ 는 본원에서 설명되는 바와 같은 것인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0145] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^{2b}$ 가  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C(=O)-NH-Ra^b$ ,  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $-C(=O)Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $-S(=O)_2Ra^b$ , 또는  $-N(R^b)_2$ 이고,  $Ra^b$  및  $R^b$ 는 본원에서 설명되는 바와 같은 것인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다. 또 다른 측면에서,  $R^{2b}$ 는  $-C(=O)-NH-Ra^b$  또는  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ 이고, 여기서  $Ra^b$ 는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,

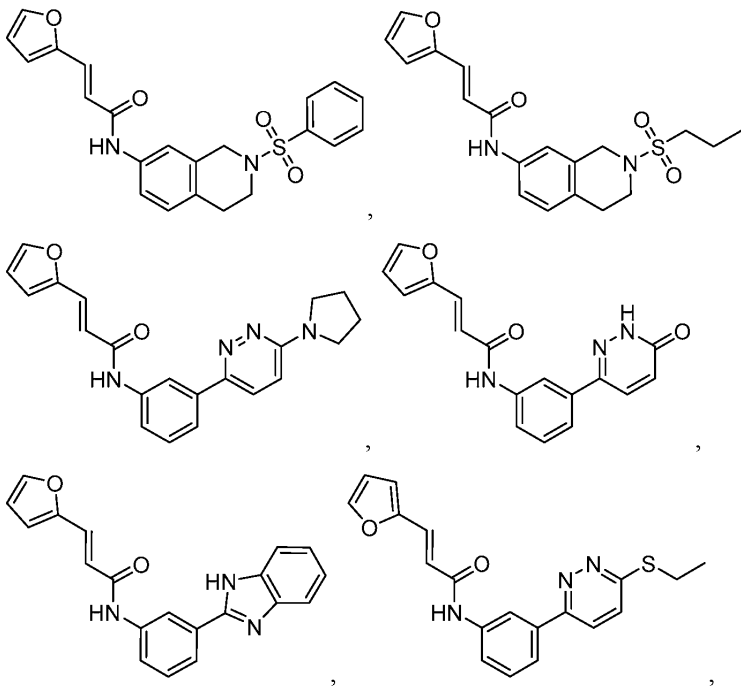
$-N(R^b)_2$ , 및 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴이다.

[0146] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 인접한 탄소 원자에 부착된  $R^{2b}$  및  $R^{3b}$ 가 함께 N-원자에서  $-S(=O)_2Ra^b$ 로 치환된 5원 또는 6원 N 함유 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; 여기서  $Ra^b$ 는 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 것인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

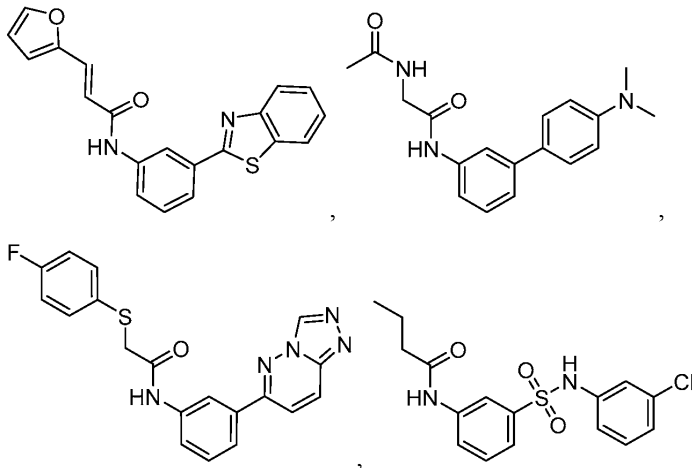
[0147] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^b$ 가 수소 또는  $-C_{1-4}$  알킬인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

[0148] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은  $R^b$ 가 수소,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-6}$  사이클로 알킬,  $-(5\text{원 내지 } 6\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 또는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4}$  알킬),  $-S(C_{1-4}$  알킬),  $-NH(C_{1-4}$  알킬),  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ , 및 1, 2 또는 3개의 불소 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴인 화학식 (IB), (IIB), 및 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물이다.

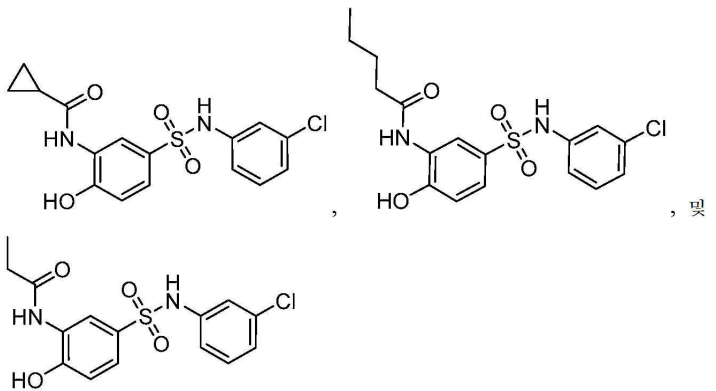
[0149] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 본 개시내용의 화합물은 G가  $-C(=O)-NH-$ 이고 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 (IIB)의 구조를 갖는 화학식 (IB)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함한다:



[0150]



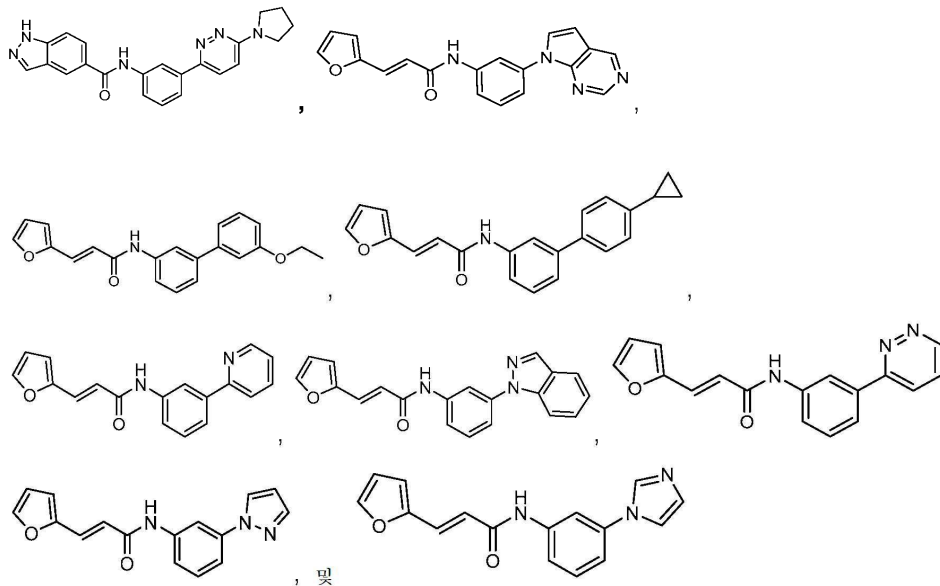
[0151]



[0152]

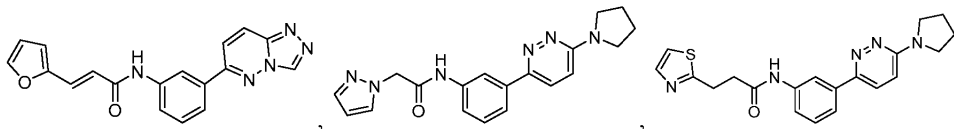
[0153] 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 G가 -C(=O)-NH-이고 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 (IIB)의 구조를 갖는 화학식 (IB)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함한다:

[0154]

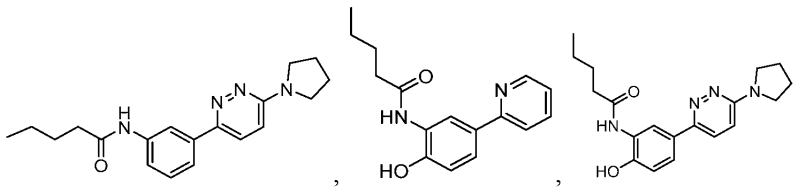


[0155]

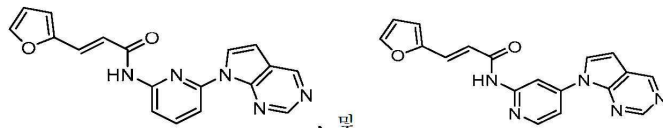
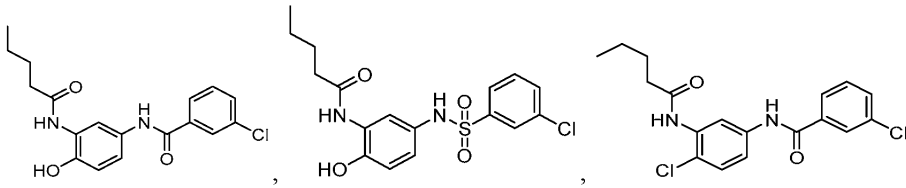
[0156] 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 G가 -C(=O)-NH-이고 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 (IIB)의 구조를 갖는 화학식 (IB)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함한다:



[0157]



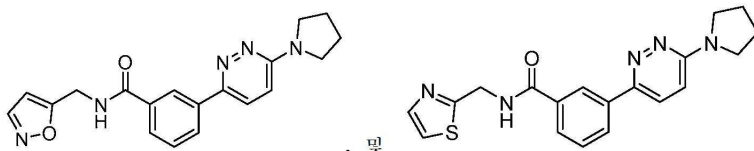
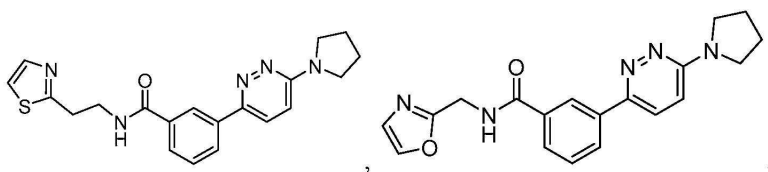
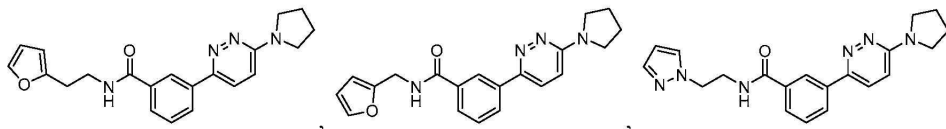
[0158]



[0159]

[0160]

또 다른 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 G가 -NH-C(=O)-이고 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 (IIIB)의 구조를 갖는 화학식 (IB)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함한다:



[0161]

[0162]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 -F, -Cl, -Br, 또는 -I를 지칭한다.

[0163]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "하이드록실" 또는 "하이드록시"는 -OH 기를 지칭한다.

[0164]

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되고 불포화 결합을 함유하지 않는 탄소 및 수소 원자로 이루어지는 선형 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭하고, 달리 명시되지 않는 한, 라디칼은 전형적으로 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다(즉, C<sub>1-4</sub> 알킬). 예시적인 C<sub>1-4</sub> 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, tert-부틸, i-부틸 및 sec-부틸일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 알킬은 C<sub>1-2</sub> 알킬(메틸 또는 에틸)이다.

- [0165] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알케닐"은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된, 하나의 이중 결합을 함유하는 탄소 및 수소 원자로 이루어지는 선형 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 유용한 알케닐 기는 직쇄 및 분지쇄 C<sub>2-4</sub> 알케닐 기로부터 선택된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 그 자체로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "C<sub>2-4</sub> 알케닐"은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖고 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 및 분지쇄 비사이클릭 탄화수소를 지칭한다. 대표적인 C<sub>2-4</sub> 알케닐 기는 에테닐(즉, 비닐), 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐 및 sec-부테닐을 포함한다.
- [0166] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C<sub>1-4</sub> 알콕시"는 상기 언급된 C<sub>1-4</sub> 알킬 기 중 하나, 예를 들어 C<sub>1-2</sub> 알킬 기 중 하나에 의해 치환된 산소(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소-프로폭시, 부톡시, tert-부톡시, 이소-부톡시, 및 sec-부톡시)를 지칭한다.
- [0167] 유용한 "할로(C<sub>1-4</sub> 알킬)" 기는 하나 이상의 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자에 의해 치환된 임의의 상기 언급된 C<sub>1-4</sub> 알킬기, 바람직하게는 임의의 상기 언급된 C<sub>1-2</sub> 알킬 기(예를 들어, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 디플루오로클로로메틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸, 및 트리클로로메틸 기)를 포함한다.
- [0168] 유용한 "할로(C<sub>1-4</sub> 알콕시)" 기는 하나 이상의 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자에 의해 치환된 임의의 상기 언급된 C<sub>1-4</sub> 알콕시 기, 바람직하게는 임의의 상기 언급된 C<sub>1-2</sub> 알콕시 기(예를 들어, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 디플루오로클로로메톡시, 트리플루오로메톡시, 펜타플루오로에톡시, 1,1-디플루오로에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 3,3,3-트리플루오로프로폭시, 4,4,4-트리플루오로부톡시, 및 트리클로로메톡시 기)를 포함한다.
- [0169] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "사이클로알킬"은 포화 카르보사이클릭 라디칼을 포함하고, 달리 명시되지 않는 한, 사이클로알킬 라디칼은 전형적으로 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다. 예를 들어, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실이다. 또 다른 실시양태에서, 사이클로알킬 기는 C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬이다.
- [0170] 본원에서 사용되는 바와 같이, 치환기의 정의에 사용될 때 용어 "알킬사이클로알킬"은 그것이 치환하는 코어 구조와 C<sub>1-4</sub> 알킬렌과 같은 알킬렌 라디칼을 통해 연결되는 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, 사이클로펜틸에틸 치환기는 에틸렌 기를 통해 그것이 치환하는 코어 구조와 연결된 사이클로펜틸 기로 이루어지는 치환기이다.
- [0171] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭 기"는 전형적으로 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭, 비방향족, 포화 또는 불포화 C<sub>2-10</sub> 카르보사이클릭 고리, 예를 들어 5원 내지 10원 라디칼을 포함하며, 여기서 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자, 예를 들어 1 또는 2개의 탄소 원자가 N, O 및 S로부터 선택되는 헤테로원자로 대체된다. 한 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 C<sub>3-7</sub> 헤테로사이클릴, 즉, 3-7개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 헤테로사이클이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 (5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 즉, 2-9개의 구성원이 탄소인 5원 내지 10원의 헤테로사이클이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로원자는 N이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로원자는 O이다.
- [0172] 또 다른 실시양태에서, 헤테로사이클릴 라디칼은 포화된다. 헤테로사이클릭 라디칼은 단일 고리이거나, 또는 적어도 하나의 고리가 헤테로원자를 함유하는 2개 이상의 융합 고리일 수 있다. 헤테로사이클릴 라디칼이 하나 이상의 치환기를 보유하는 경우, 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0173] 상기 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴은 전형적으로 비치환되거나, 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된다. 헤테로사이클릭 라디칼의 예는 피페리딜, 피롤리딜, 피롤리닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라졸릴, 크로마닐, 이소크로마닐, 이미다졸리디닐, 옥시라닐, 아자리디닐, 4,5-디하이드로-옥사졸릴 및 3-아자-테트라하이드로푸라닐을 포함한다. 치환기는 예를 들어 할로겐 원자, 예를 들어 불소 또는 염소 원자, 하이드록시 기, 알킬 모이어티가 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐 기, 하이드록시카르보닐 기, 카르바모일 기, 니트로 기, 시아노 기, 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 선택적으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬 기, C<sub>1-4</sub> 알콕시 기, 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 선택적으로

치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시 기 및 C<sub>1-4</sub> 하이드록시알킬 기로부터 선택된다.

- [0174] 본원에서 사용되는 바와 같이, 치환기의 정의에 사용될 때 용어 "알킬헤테로사이클릴"은 그것이 치환하는 코어 구조와 알킬렌 라디칼을 통해 연결되는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 기를 지칭한다. 한 실시양태에서, 알킬헤테로사이클릴은 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴이다.
- [0175] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 일반적으로 페닐 및 나프틸과 같은 C<sub>6-10</sub> 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 아릴 라디칼을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, 아릴은 페닐이다. 상기 선택적으로 치환된 아릴 라디칼은 전형적으로 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나, 비치환된다. 치환기는 예를 들어 할로겐 원자, 예를 들어 불소 또는 염소 원자, 하이드록시 기, 알킬 모이어티가 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐 기, 하이드록시카르보닐 기, 카르바모일 기, 니트로 기, 시아노 기, 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 선택적으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬 기, 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 선택적으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시 기 및 C<sub>1-4</sub> 하이드록시알킬 기로부터 선택된다. 아릴 라디칼이 2개 이상의 치환기를 갖는 경우, 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 아릴 기 상의 치환기는 일반적으로 그 자체가 비치환된다.
- [0176] 본원에서 사용되는 바와 같이, 치환기의 정의에 사용될 때 용어 "알킬아릴"은 그것이 치환하는 코어 구조와 C<sub>1-4</sub> 알킬렌과 같은 알킬렌 라디칼을 통해 연결되는 상기 정의된 바와 같은 아릴 기를 지칭한다.
- [0177] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 일반적으로 적어도 하나의 헤테로방향족 고리를 포함하고 O, S 및 N으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자, 전형적으로 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 10원 고리 시스템을 지칭한다.
- [0178] 헤테로아릴 기는 단일 고리, 또는 적어도 하나의 고리가 헤테로원자를 함유하는 2개 이상의 융합된 고리를 포함할 수 있다. 상기 선택적으로 치환된 헤테로아릴 기는 전형적으로 동일하거나 상이할 수 있는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나 비치환된다. 치환기는 예를 들어 할로겐 원자, 예를 들어 불소, 염소 또는 브롬 원자, 알킬 모이어티가 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐 기, 카르바모일 기, 니트로 기, 하이드록시 기, 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 선택적으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬 기, 및 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 선택적으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시 기로부터 선택된다. 헤테로아릴 라디칼이 2개 이상의 치환기를 갖는 경우, 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로아릴 라디칼 상의 치환기는 일반적으로 그 자체가 비치환된다.
- [0179] 헤테로아릴 기의 예는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 푸릴, 테트라졸릴, 벤조푸라닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티에닐, 피롤릴, 피리디닐, 벤조티아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 푸리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리지닐, 신놀리닐, 트리아졸릴, 인돌리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이미다졸리디닐, 프레리디닐, 티안트레닐, 피라졸릴, 2H-피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 1H-피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 및 다양한 피롤로피리딜 라디칼을 포함한다.
- [0180] 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 (5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로아릴이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 할로겐, 하이드록시, -CN, -ORb, -SRb, -N(Rb)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 (5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 (5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환되고; 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합된다.
- [0181] 본 개시내용 내에서 선택적으로 치환된 헤테로아릴 라디칼 또는 레스트(rest)의 언급은 이들 라디칼이 N-원자를 포함하는 경우 이들 라디칼로부터 수득가능한 N-옥사이드를 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0182] 본원에서 사용되는 바와 같이, 치환기의 정의에 사용될 때 용어 "알킬헤테로아릴"은 그것이 치환하는 코어 구조와 알킬렌 라디칼을 통해 연결되는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, 알킬헤테로아릴은 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴이다.
- [0183] 본원에서 사용되는 바와 같이, 치환기의 정의에 사용될 때 용어 "알케닐헤테로아릴"은 그것이 치환하는 코어 구

조와 알케닐렌 라디칼을 통해 연결되는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, 알케닐헤테로아릴은  $-C_{2-4}$  알케닐-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴이다. 숫자 또는 일련의 숫자 뒤에 있는 "이하"라는 용어는 "이하"라는 용어에 인접한 숫자 및 문맥상 분명한 바와 같이 논리적으로 포함될 수 있는 모든 선행하는 숫자 또는 정수를 포함하는 것으로 이해된다. 일련의 숫자 또는 범위 뒤에 "이하"가 있는 경우, "이하"는 일련의 숫자 또는 범위 내의 각각의 숫자를 수식할 수 있는 것으로 이해된다.

[0184] 숫자 또는 일련의 숫자 앞에 있는 "적어도"라는 용어는 "적어도"라는 용어에 인접한 숫자 및 문맥상 분명한 바와 같이 논리적으로 포함될 수 있는 모든 후속 숫자 또는 정수를 포함하는 것으로 이해된다. 일련의 숫자 또는 범위 앞에 적어도가 있는 경우, "적어도"는 일련의 숫자 또는 범위 내의 각각의 숫자를 수식할 수 있는 것으로 이해된다.

[0185] "약학적으로 허용되는"이라는 용어는 생리학적으로 허용되고 인간 또는 동물에게 투여될 때 일반적으로 알레르기 반응 또는 유사한 불리한 반응, 예를 들어 위장 장애, 현기증 등을 일으키지 않는 조성물 및 분자 실체를 지칭한다. 예를 들어, "약학적으로 허용되는"이라는 용어는 분자 등이 미국 주 정부 또는 연방 정부의 규제 기관에 의해 승인되었거나, 또는 동물, 보다 특히 인간에서 사용하기 위해 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인정되는 약전에 포함되어 있음을 의미한다.

[0186] 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 통계적으로 유의한 정도로 또는 관련 기술 분야의 통상의 기술자가 감지할 수 있는 정도로 병태, 증상 또는 병태와 관련된 매개변수를 개선하거나 병태의 진행을 예방하는 데 효과적인 양, 방식 또는 모드로 요법을 시행하는 것을 지칭한다. 효과적인 양, 방식 또는 모드는 대상체에 따라 달라질 수 있으며, 환자에게 맞춤화될 수 있다.

[0187] 약물 또는 약리학적 활성제의 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 무독성이지만 원하는 효과를 제공하기에 충분한 약물 또는 활성제의 양을 의미한다. "유효한" 양은 개체의 연령 및 일반적인 상태, 특정 활성제(들) 등에 따라 대상체마다 다양할 것이다. 따라서, 정확한 "유효량"을 지정하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 그러나, 임의의 개별적인 사례에서 적절한 "유효량"은 통상적인 실험을 사용하여 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0188] "예방" 또는 "예방하는"이라는 용어는 주어진 질병 또는 장애를 획득하거나 발생할 위험의 감소, 또는 질병 또는 장애 재발의 감소 또는 억제를 지칭한다.

[0189] 측정된 양과 관련하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 측정을 수행하고 측정 목적 및 측정 장비의 정밀도에 상응하는 주의 수준을 실행하는 숙련된 기술자에 의해 예상되는 측정된 양의 통상적인 변동을 의미한다. 일반적으로, "약"이라는 용어는 인용된 수치  $\pm 10\%$ 를 포함한다. 따라서, "약 10"은 9 내지 11을 의미한다.

[0190] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "선택적으로 치환된"은 비치환 또는 치환될 수 있는 기를 지칭한다.

[0191] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "환자"는 인간을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 환자는 성인이다. 일부 실시양태에서, 환자는 노인 환자이다. 일부 실시양태에서, 환자는 어린이이다. 일부 실시양태에서, 환자는 유아이다. 일부 실시양태에서, 환자는 영아이다. 일부 실시양태에서, 환자는 소아 청소년이다. 일부 실시양태에서, 환자는 청소년이다.

[0192] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "어린이"는 출생과 사춘기 사이의 인간이다.

[0193] "사춘기"라는 용어는 어린이의 신체가 성적 생식이 가능한 성인의 신체로 성숙하는 신체적 변화의 과정이다. 평균적으로, 여아는 10-11세 경에 사춘기가 시작하고 15-17세 경에 사춘기가 끝나고, 소년은 11-12세 경에 시작하여 16-17세 경에 끝난다.

[0194] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유아"는 인간의 아주 어린 자손체인 "아기"의 동의어이다. "유아"라는 용어는 일반적으로 1세 미만의 어린이에게 적용된다.

[0195] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "영아"는 12 내지 36개월의 어린이를 지칭한다.

[0196] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "소아 청소년"은 10-13세의 사람을 지칭한다.

[0197] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "청소년"은 10세 내지 19세 사이의 사람을 지칭한다.

[0198] 용어 "용매화물"은 비공유 결합을 통해 부착된 또 다른 분자(예를 들어, 극성 용매, 예를 들어 물 또는 에탄올,

사이클로텍스트린 또는 덴드리머)를 갖는 본 개시내용의 활성 화합물의 임의의 형태를 의미한다. 용매화 방법은 관련 기술 분야에 공지되어 있다.

- [0199] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 화합물의 염을 제공한다. 비제한적인 예는 설페이트; 하이드로할라이드 염; 포스페이트; 저급 알칸 설페네이트; 아릴설페네이트; 하나 이상의 이중 결합, 아릴 핵 또는 다른 작용기, 예를 들어 하이드록시, 아미노 또는 케토를 함유할 수 있는 C<sub>1-20</sub> 지방족 일염기, 이염기 또는 삼염기 산의 염; 방향족 핵이 하이드록실, 저급 알콕실, 아미노, 모노- 또는 디-저급 알킬아미노 설펜아미도와 같은 기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 방향족 산의 염이다. 또한, 3차 질소 원자와 저급 알킬 할라이드 또는 설페이트의 4차 염, 및 N-옥사이드와 같은 3차 질소 원자의 산소화된 유도체가 본 개시내용의 범위 내에 포함된다. 투여 체계를 제조함에 있어서, 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 약학적으로 허용되는 염을 선택할 수 있을 것이다.
- [0200] 용매화물 및 염은 관련 기술 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 약학적으로 허용되지 않는 용매화물은 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 제조하는 데 유용할 수 있기 때문에 본 개시내용의 범위에 또한 포함됨을 주목하여야 한다.
- [0201] 본 개시내용의 화합물은 또한 하나 이상의 동위원소 농축 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함하고자 한다. 예를 들어, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 대체하거나 탄소를 <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C 또는 <sup>14</sup>C가 풍부한 탄소로 대체하거나 질소를 <sup>15</sup>N가 풍부한 질소로 대체하는 것을 제외하고는 본 개시내용의 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범위 내에 포함된다.
- [0202] 본원에서 개시되는 화합물 중 일부는 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 에피머와 같은 다른 입체 이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 개시내용은 이러한 모든 가능한 형태뿐만 아니라, 이들의 라세미체 및 분할 형태 및 이들의 혼합물의 용도를 포괄하는 것으로 의도된다. 개별 거울상 이성질체는 본 개시내용을 고려하여 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라 분리될 수 있다. 본 명세서에서 설명되는 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 다른 기하 비대칭 중심을 함유할 때, 달리 명시되지 않는 한, 이들은 E 및 Z 기하 이성질체를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 모든 호변 이성질체가 또한 본 개시내용에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0203] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "입체 이성질체"는 공간에서 그의 원자의 배향만이 상이한 개별 분자의 모든 이성질체에 대한 일반 용어이다. 여기에는 화합물의 거울상 이성질체 및 서로 거울상이 아닌 하나 초과인 키랄 중심을 갖는 이성질체(부분입체 이성질체)가 포함된다.
- [0204] "키랄 중심"이라는 용어는 4개의 상이한 기가 부착된 탄소 원자를 나타낸다.
- [0205] 용어 "에피머"는 각각의 분자 실체에 존재하는 둘 이상의 사면체 입체 형성(stereogenic) 중심 중 하나만에서 반대 배열을 갖는 부분입체 이성질체를 지칭한다.
- [0206] "입체 형성 중심"이라는 용어는 임의의 두 기의 상호 교환이 입체 이성질체를 생성하도록 하는 기를 갖는 원자이다.
- [0207] "거울상 이성질체" 및 "거울상 이성질체의"라는 용어는 그의 거울상 상에 중첩될 수 없고 따라서 광학적으로 활성인 분자를 말하며, 여기서 거울상 이성질체는 편광면을 한 방향으로 회전시키고 그의 거울상 화합물은 편광면을 반대 방향으로 회전시킨다.
- [0208] "라세미체"라는 용어는 거울상 이성질체의 동일한 부분의 혼합물을 말하며, 이 혼합물은 광학적으로 비활성이다.
- [0209] "분할"이라는 용어는 분자의 두 가지 거울상 이성질체 형태 중 하나의 분리 또는 농축 또는 고갈을 의미한다.
- [0210] 용어 "a" 및 "an"은 하나 이상을 나타낸다.
- [0211] 본 개시내용의 화합물을 제조하기 위한 일부 반응은 아미노 보호기를 사용하는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "아민 보호기" 또는 "아미노 보호기"는 반응이 분자의 다른 작용기 또는 부분에서 수행되는 동안 아민 작용기를 차단(즉, 보호)하는 기를 지칭한다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 아민 보호기의 선택, 부착 및 절단에 익숙할 것이며, 많은 상이한 보호기가 관련 기술 분야에 공지되어 있으며, 하나의 보호기 또는 또 다른 보호기의 적합성은 계획된 특정 합성 방식에 의존한다는 것을 이해할 것이다. 참고를 위해 문헌 [Wuts, P. G. M. & Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4rd Ed. (J. Wiley & Sons,

2007])과 같은 논문이 이용 가능하고, 상기 문헌은 그 전체가 참조로 본 명세서에 포함된다. 적합한 아민 보호기는 메틸 카르바메이트, tert-부틸옥시카르보닐(tert-부틸 카르바메이트; BOC), 9-플루오레닐메틸 카르바메이트, 벤질 카르바메이트, 2-(트리메틸실릴)에틸 카르바메이트, 트리플루오로아세트아미드, 벤질아민, 알릴아민, 트리틸아민, 트리클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, p-톨루엔설포닐 및 알릴 카르바메이트를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 보호된 아미노기는 프탈아미드 보호된 아미노기(NPhth)일 수 있다.

[0212] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "효소 대체 요법" 또는 "ERT"는 외인성으로 생성된 천연 또는 재조합 효소 또는 그의 유사체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 리소좀 축적 질환의 경우, 환자는 기질 대사를 담당하는 효소의 결핍 또는 결함으로 인해 또는 적절한 효소 기능에 필요한 효소 활성제의 결핍으로 인해 리소좀에 유해한 수준의 기질(즉, 저장된 물질)을 축적한다. 효소 대체 요법은 영향을 받은 조직에 축적된 기질의 수준을 감소(즉, 감축)시키기 위해 환자에게 제공된다. 리소좀 축적 질환을 치료하기 위한 효소 대체 요법은 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 본 개시내용의 조합 요법에 따르면, 리소좀 효소, 예를 들어 갈락토세레브로시다제는 리소좀 축적 질환, 예를 들어 크라베병의 환자에서 상응하는 기질, 예를 들어 갈락토세레브로사이드의 수준을 감소시키기 위해 효소 대체 요법에 사용될 수 있다.

[0213] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "기질 감소 요법" 또는 "SRT"는 특정 대사 장애, 예를 들어 리소좀 축적 장애를 치료하는 데 사용되는 치료 방법이며, 여기서 기질, 예를 들어 당지질 축적은 결핍된 효소를 대체하는 것이 아니라, 기질 수준을 감소시켜 결핍된 효소의 잔류 활성의 균형을 더 잘 맞추는 것이다. 예를 들어, 문헌 [Coutinho *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.* 17:1065 (2016)]을 참조한다. 기질 감소 요법 및 효소 대체 요법(상기 참조)은 리소좀 축적 질환 및 기타 질병의 치료에서 독특하고 독립적이며 잠재적으로 보완적인 작용 메커니즘을 가질 수 있다.

[0214] SRT의 일반적인 원리는 특정 리소좀 효소가 없을 때 축적되는 기질의 생합성을 부분적으로 억제하기 위해 기질 감소제를 환자에게 투여하는 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "기질 감소제"는 리소좀 내에서 이화작용을 필요로 하는 기질 분자의 수를 감소시켜, 합성 속도와 손상된 이화작용 속도의 균형을 유지하는 데 기여하는 소분자이다. 기질 감소제는 관련 기술 분야에 공지되어 있다.

[0215] 본원에서 사용되는 바와 같이, 효소의 "유효량"은 본 개시내용의 조합 요법에서 대상체에게 투여될 때 리소좀 축적 질환의 임상 경과를 개선하기에 충분한 양이며, 여기서 임상 개선은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려진 다양한 정의된 임의의 매개변수에 의해 측정된다.

[0216] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "소분자 샤페론"은 돌연변이된 효소, 예를 들어,  $\beta$ -갈락토시다제에 알로스테리 방식으로 또는 경쟁적으로 결합하여 분해에 대해 효소를 안정화시킬 수 있는, 본 개시내용의 화합물 이외의 다른 화합물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 소분자 샤페론은 효소의 적절한 폴딩 및 그의 작용 부위의 수송을 촉진한다. 리소좀 축적 질환의 치료를 위한 소분자 샤페론은 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, US 2016/0207933 A1 및 WO 2011/049737 A1을 참조한다.

[0217]  $\alpha$ -시누클레인병증은 뉴런, 신경 섬유 또는 신경교 세포에  $\alpha$ -시누클레인 단백질 응집체가 비정상적으로 축적되는 것을 특징으로 하는 신경퇴행성 질환이다. 글루코세레브로시다제 유전자의 돌연변이와 파킨슨병 및 기타 시누클레인병증을 비롯한 더 널리 퍼진 다인성 장애의 발병 사이에는 잘 정립된 임상 연관성이 있다. 문헌 [Siebert, M., *et al.*, *Brain* 137:1304-1322 (2014)]을 참조한다. 상기 문헌에 따르면, 글루코세레브로시다제 활성(야생형 및 돌연변이)과 시누클레인병증, 예를 들어 파킨슨병 및 루이소체 치매의  $\alpha$ -시누클레인 사이에는 상호 관계가 있다. 이러한 상호 관계는 글루코세레브로시다제 활성을 증가시키거나 글루코세레브로사이드 저장을 감소시키는 것을 목표로 하는 고셔(Gaucher) 병에 대한 요법이  $\alpha$ -시누클레인 단백질 항상성 및 이에 따른 응집 및 올리고머화를 조절하기 위한 전략을 제공하는 것으로 입증될 수 있음을 시사한다.

[0218] **본 개시내용의 화합물의 합성**

[0219] 본 개시내용의 화합물은 본 개시내용을 고려하여 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하거나, 또는 하기 반응식에 제시된 예시적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 추가의 합성 방법은 아래에서 제시되는 작업 실시예에서 설명되고 예시된다.

[0220] 반응식 1, 2, 3, 11 및 12는  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  및  $A^4$ 가 상이한 조합의 질소 원자일 수 있는 화학식 (IA)의 화합물을 수득하기 위한 예시적인 합성 경로를 예시한 것이다.

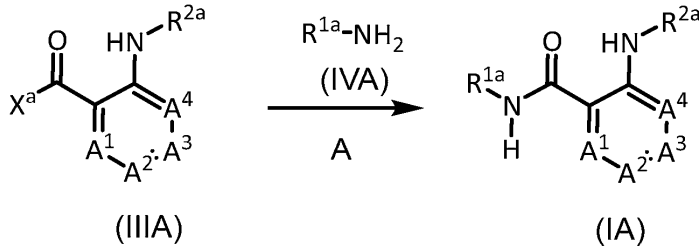
[0221] 반응식 4는  $B^1=B^2=B^3=N$ 인 화학식 (IB)의 화합물을 수득하기 위한 합성 경로를 예시한 것이다. 이들 화합물은 화

학식 (IVB)를 갖는다.

[0222] 반응식 5 및 8-10은 B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> 및 B<sup>3</sup> 중 하나만 질소 원자일 수 있는 화학식 (IB)의 화합물을 획득하기 위한 예시적인 합성 경로를 예시한 것이다. 이들 화합물은 각각 화학식 (VB), (XVIIIB), (XXB) 및 (XXIIIB)를 갖는다.

[0223] 반응식 6 및 7은 B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> 및 B<sup>3</sup>이 화학식 (IB)에 대해 정의된 바와 같은 화학식 (IIIB)의 역 아마이드 화합물을 획득하기 위한 예시적인 합성 경로를 예시한 것이다.

[0224] 반응식 1



X<sup>a</sup>= -OH, Cl

[0225] R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, 및 A<sup>4</sup>는 화학식 (IA)에 대해 위에서 정의한 바와 같다.

[0226] 반응 A

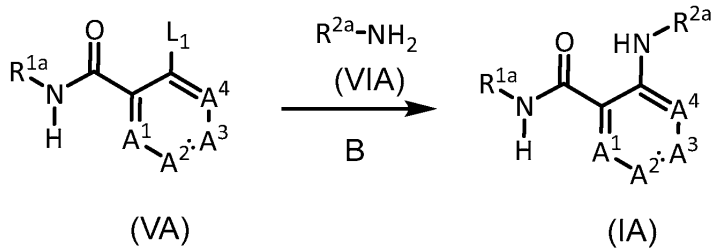
[0227] 본 개시내용에 따른 방법에서, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, 및 A<sup>4</sup>가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IIIA)의 화합물을 화학식 (IVA)의 아민 화합물과 반응시켜, 표준 조건에 따라 상기 반응식(반응식 1)의 반응 A에 예시된 바와 같이 본 개시내용에 따른 화학식 (IA)의 화합물을 생성할 수 있다.

[0228] 화학식 (IIIA)의 화합물의 카복실산 또는 산 염화물 또는 후속적으로 하기 화학식 (IVA)의 화합물과의 반응에 의해 치환된 아마이드 기로 전환되어, 반응식 1에 예시된 바와 같이 본 발명에 따른 화학식 (IA)의 화합물을 생성할 수 있다.

[0229] 반응 A는 표준 아마이드 커플링 조건 하에, 예를 들어 적절한 커플링제(1,1'-카르보닐디이미다졸, N,N'-사이클로헥실카르보디이미드, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드(또는 그의 하이드로클로라이드), N,N'-디숙신이미딜 카르보네이트, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로-포스페이트, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(즉, 0-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 프로필포스포산 무수물, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로카르보네이트, 1-사이클로헥실카르보디이미드-3-프로필옥시메틸 폴리스티렌, 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로보레이트)의 존재 하에, 선택적으로 적합한 염기(예를 들어, 수소화나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아미노피리딘, 디이소프로필아민, 디이소프로필에틸아민, 수산화나트륨, 칼륨 tert-부톡사이드 및/또는 리튬 디이소프로필아미드(또는 이들의 변이체) 및 적절한 용매(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 피리딘, 톨루엔, 디클로로메탄, 클로로포름, 아세트니트릴, 디메틸포름아미드, 트리플루오로메틸벤젠, 디옥산 또는 트리에틸아민)의 존재 하에 수행된다. 이러한 반응은 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물과 같은 추가의 첨가제의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0230] 반응 혼합물을 저온 또는 실온에서 교반하거나, 출발 물질이 소비될 때까지 가열한다. 반응은 존재하는 보호기로 수행될 수 있고, 이러한 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적절한 보호기는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려져 있다(예를 들어, 문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0232] 반응식 2



[0233]

[0234]  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 화학식 (IA)에 대해 위에서 정의한 바와 같다.

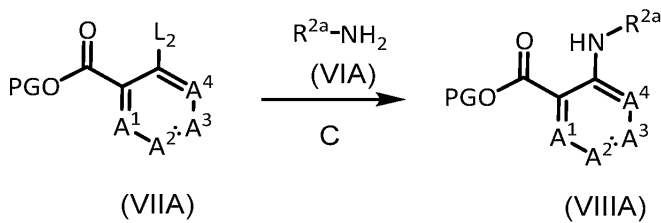
[0235] 반응 B

[0236] 본 개시내용에 따른 또 다른 방법에서,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 가 상기 정의되고  $L^1$ 이 이탈기, 예를 들어 할로젠, 트리플레이트, 토실레이트 또는 메실레이트 기인 화학식 (VA)의 화합물은 상기 이탈기가 표준 조건에 따라 상기 반응식(반응식 2)의 반응 B에 예시된 바와 같이  $-NHR^{2a}$  기로 변환되어 본 개시내용에 따른 화학식 (IA)의 화합물을 생성할 수 있다.

[0237] 화학식 (VA)의 화합물의 이탈기는 아민(VIA)과의 반응에 의해 상응하는 아민 기로 전환되어 상기 반응식(반응식 2)의 반응 B에 예시된 바와 같이 본 개시내용에 따른 화학식 (IA)의 화합물을 생성할 수 있다. 반응 B는 표준 친핵성 치환 조건 하에, 예를 들어 적합한 염기(예를 들어, N,N-디이소프로필에틸아민, 4-디메틸아미노피리딘, 2,6-루티딘, 트리에틸아민, 피리딘, 염화암모늄, 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화나트륨, 아세트산나트륨 또는 아질산나트륨) 및 적절한 용매(예를 들어, 아세트니트릴, 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 벤젠, 디에틸 에테르, 톨루엔, 디메틸포름아미드, 물, 에탄올 또는 이들의 혼합물)의 존재 하에 수행된다. 상기 반응은 추가의 단계에서 염기 또는 산, 예를 들어 아세트산, 염화수소 또는 수산화나트륨의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0238] 반응 혼합물을 저온 또는 실온에서 교반하거나, 출발 물질이 소비될 때까지 가열한다. 반응은 존재하는 보호기로 수행될 수 있고, 이러한 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적절한 보호기는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려져 있다(예를 들어, 문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0239] 반응식 3



[0240]

[0241]  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 화학식 (IA)에 대해 위에서 정의한 바와 같다.

[0242] 반응 C

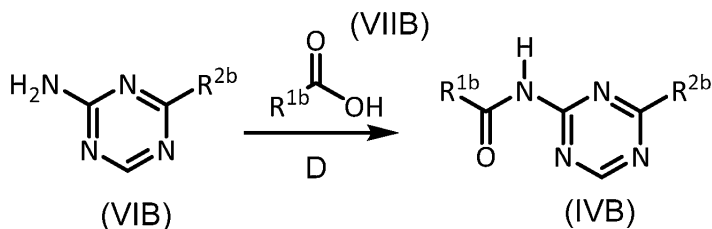
[0243] 본 개시내용에 따른 또 다른 방법에서,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 가 상기 정의되고, PG가 보호기이고,  $L^2$ 가 이탈기, 예를 들어 할로젠, 트리플레이트, 토실레이트 또는 메실레이트 기인 화학식 (VIIA)의 화합물은 상기 이탈기가 표준 조건에 따라 화학식 (VIA)의 아민 화합물과의 반응에 의해 상기 반응식(반응식 2)의 반응 C에 예시된 바와 같이  $-NHR^{2a}$  기로 변환되어 본 개시내용에 따른 화학식 (VIII A)의 화합물을 생성할 수 있다.

[0244] 화학식 (VIIA)의 화합물의 이탈기는 상기 반응식(반응식 3)의 반응 C에 예시된 바와 같이 아민(VIA)과의 반응에 의해 상응하는 아민 기로 전환되어 화학식 (VIII A)의 화합물을 생성한다. 반응 C는 표준 친핵성 치환 조건 하에, 예를 들어 적합한 염기(예를 들어, N,N-디이소프로필에틸아민, 4-디메틸아미노피리딘, 2,6-루티딘, 트리

에틸아민, 피리딘, 염화암모늄, 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화나트륨, 아세트산 나트륨 또는 아질산나트륨) 및 적절한 용매(예를 들어, 아세트니트릴, 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 벤젠, 디에틸 에테르, 톨루엔, 디메틸포름아미드, 물, 에탄올 또는 이들의 혼합물)의 존재 하에 수행된다. 상기 반응은 추가의 단계에서 염기 또는 산, 예를 들어 아세트산, 염화수소 또는 수산화나트륨의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0245] 반응 혼합물을 저온 또는 실온에서 교반하거나, 출발 물질이 소비될 때까지 가열한다. 반응은 존재하는 보호기로 수행될 수 있고, 이러한 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적절한 보호기는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려져 있다(예를 들어, 문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0246] **반응식 4**



[0247]

[0248] R<sup>1b</sup> 및 R<sup>2b</sup>는 화학식 (IB)에 대해 상기 정의된 바와 같다.

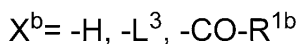
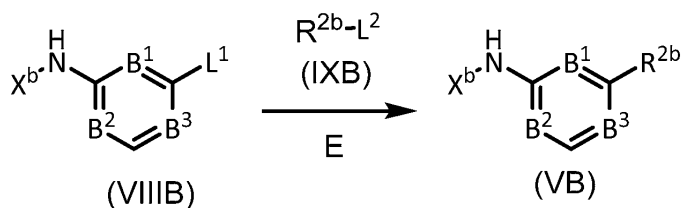
[0249] **반응 D**

[0250] 화학식 (VIIB)의 화합물의 카르복실산 또는 산 클로라이드는 반응식 4에 예시된 바와 같이 본 발명에 따른 화학식 (IVB)의 화합물을 생성하기 위해 치환된 아마이드 기로 전환된다.

[0251] 반응 D는 표준 아마이드 커플링 조건 하에, 예를 들어 적절한 커플링제(1,1'-카르보닐디이미다졸, N,N'-사이클로헥실카르보디이미드, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드(또는 그의 하이드로클로라이드), N,N'-디숙신이미딜 카르보네이트, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로-포스페이트, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(즉, 0-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 프로필포스폰산 무수물, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로카르보네이트, 1-사이클로헥실카르보디이미드-3-프로필옥시메틸 폴리스티렌, 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로보레이트)의 존재 하에, 선택적으로 적합한 염기(예를 들어, 수소화나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아미노피리딘, 디이소프로필아민, 디이소프로필에틸아민, 수산화나트륨, 칼륨 tert-부톡사이드 및/또는 리튬 디이소프로필아미드(또는 이들의 변이체) 및 적절한 용매(예를 들어, N-메틸-2-피롤리돈, 테트라하이드로푸란, 피리딘, 톨루엔, 디클로로메탄, 클로로포름, 아세트니트릴, 디메틸포름아미드, 트리플루오로메틸벤젠, 디옥산 또는 트리메틸아민, 또는 이들의 혼합물)의 존재 하에 수행된다. 이러한 반응은 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물과 같은 추가의 첨가제의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0252] 반응 혼합물을 저온 또는 실온에서 교반하거나, 출발 물질이 소비될 때까지 가열한다. 반응은 존재하는 보호기로 수행될 수 있고, 이러한 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적절한 보호기는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려져 있다(예를 들어, 문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0253] 반응식 5



[0254]

[0255]  $\text{R}^{1\text{b}}, \text{R}^{2\text{b}}, \text{B}^1, \text{B}^2,$  및  $\text{B}^3$ 은 화학식 (IB)에 대해 상기 정의된 바와 같지만,  $\text{B}^1, \text{B}^2,$  및  $\text{B}^3$  중의 하나는 N이다.

[0256] 반응 E

[0257] 본 개시내용에 따른 또 다른 방법에서,  $\text{B}^1, \text{B}^2,$  및  $\text{B}^3$ 이 상기 정의된 바와 같고  $\text{L}^1$ 이 요오도, 브로모, 클로로 또는 설포네이트 기(예를 들어,  $\text{-OS(O)}_2\text{CF}_3, \text{-OS(O)}_2\text{CH}_3$  또는  $\text{-OS(O)}_2\text{PhMe}$ )와 같은 적합한 이탈기를 나타내는 화학식 (VIII B)의 화합물을 화학식 (IXB)의 아민 화합물과 반응시켜, 상기 반응식(반응식 5)의 반응 E에 예시된 바와 같이 본 개시내용에 따른 화학식 (VB)의 화합물을 생성할 수 있다.

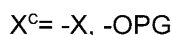
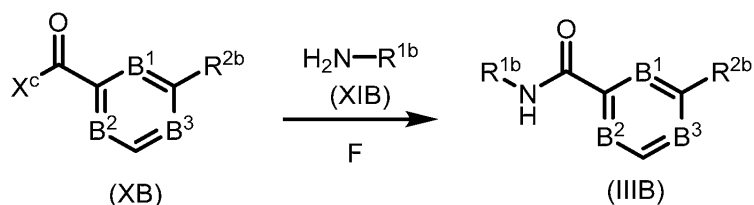
[0258] 반응 E는 하기 화학식 (IXB)의 화합물과 화학식 (VIII B)의 화합물의 반응에 의해 표준 커플링 조건에서 수행된다:



[0260] 여기서,  $\text{R}^{2\text{b}}$ 는 위에서 정의한 바와 같고,  $\text{L}^2$ 는 할로젠, 알칼리 금속 기(예를 들어, 리튬), 그리냐르(Grignard) 시약(예를 들어,  $\text{MgX}$ ),  $\text{-B(OH)}_2, \text{-B(OR)}_2$  또는  $\text{-Sn(R)}_3$ 과 같은 적합한 기를 나타내고, 여기서 각각의 R은 독립적으로 알킬기를 나타내거나,  $\text{-B(OR)}_2$ 의 경우, 각각의 R 기는 함께 연결되어 4원 내지 6원 사이클릭 기를 형성할 수 있다. 반응은 적절한 용매, 예를 들어 디옥산, 톨루엔, 에탄올, 디메틸포름아미드, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 물, 디메틸설포사이드, 아세토니트릴, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리디논, 테트라하이드로푸란 또는 이들의 혼합물 내의 적절한 염기, 예를 들어 탄산나트륨, 인산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산칼륨, 불화세슘, 트리에틸아민, 디소프로필에틸아민, 나트륨 tert-부톡사이드 또는 칼륨 tert-부톡사이드(또는 이들의 혼합물)와 함께, 예를 들어 적절한 촉매 시스템, 예를 들어 금속(또는 이들의 염 또는 착물), 예를 들어 Pd, Cu, Pd/C, PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(즉, 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 또는 NiCl<sub>2</sub> 및 리간드, 예를 들어 t-Bu<sub>3</sub>P, (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub>P, Ph<sub>3</sub>P, AsPh<sub>3</sub>, P(o-Tol)<sub>3</sub>, 1,2-비스(디페닐포스피노)에탄, 2,2'-비스(디-tert-부틸포스피노)-1,1'-비페닐, 크산트포스, 또는 이들의 혼합물의 존재 하에 수행될 수 있다. 반응은 또한 예를 들어 실온 이상의 온도에서 수행될 수 있다. 대안적인 반응 조건은 마이크로파 조사 조건을 포함한다.

[0261] 반응은 존재하는 보호기로 수행될 수 있고, 이러한 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적절한 보호기는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려져 있다(예를 들어, 문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0262] 반응식 6



[0263]

[0264]  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ ,  $B^1$ ,  $B^2$ , 및  $B^3$ 은 화학식 (IIIB)에 대해 위에서 정의한 바와 같고, X는 할로젠이고, PG는 보호기이다.

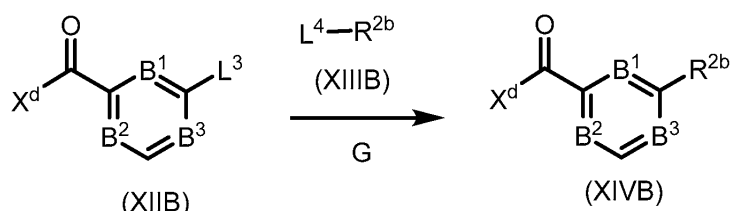
[0265] **반응 F**

[0266] 본 개시내용에 따른 또 다른 방법에서,  $B^1$ ,  $B^2$ , 및  $B^3$ 이 상기 정의된 바와 같고  $X^c$ 가 할로젠 또는 기 -OPG를 나타내고, 여기서 PG는 보호기인 화학식 (XB)의 화합물은 상기 반응식(반응식 6)의 반응 F에 예시된 바와 같이 화학식 (XIB)의 화합물과 반응하여 본 개시내용에 따른 화학식 (IIIB)의 화합물을 생성한다.

[0267] 화학식 (XB)의 화합물의 카르복실산 또는 산 클로라이드는 반응식 6에 예시된 바와 같이 후속적으로 치환된 아미드 기로 전환되어 본 발명에 따른 화학식 (IIIB)의 화합물을 생성한다. 반응 F는 표준 아미드 커플링 조건 하에, 예를 들어 적합한 커플링제(예를 들어, 1,1'-카르보닐디이미다졸, N,N'-사이클로헥실카르보디이미드, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드(또는 그의 하이드로클로라이드), N,N'-디숙신이미딜 카르보네이트, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(즉, 0-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 프로필포스포산 무수물, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로카르보네이트, 1-사이클로헥실카르보디이미드-3-프로필옥시메틸 폴리스티렌, 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로보레이트)의 존재 하에, 선택적으로 적합한 염기(예를 들어, 수소화나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아미노피리딘, 디이소프로필아민, 디이소프로필에틸아민, 수산화나트륨, 칼륨 tert-부톡사이드 및/또는 리튬 디이소프로필아미드(또는 이들의 변이체) 및 적절한 용매(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 피리딘, 톨루엔, 디클로로메탄, 클로로포름, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 트리플루오로메틸벤젠, 디옥산 또는 트리에틸아민)의 존재 하에 수행된다. 이러한 반응은 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물과 같은 추가의 첨가제의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0268] 반응 혼합물을 저온 또는 실온에서 교반하거나, 출발 물질이 소비될 때까지 가열한다. 반응은 존재하는 보호기로 수행될 수 있고, 이러한 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적절한 보호기는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려져 있다(예를 들어, 문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0269] **반응식 7**



$X^d = -OH, -OPG, -NHR^{1b}$

[0270]  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ ,  $B^1$ ,  $B^2$ , 및  $B^3$ 은 화학식 (IB)에 대해 상기 정의된 바와 같지만,  $B^1$ ,  $B^2$ , 및  $B^3$  중의 하나는 N이다.

[0272] **반응 G**

[0273] 본 개시내용에 따른 또 다른 방법에서,  $L^3$ 이 적합한 이탈기를 나타내고  $X^d$ 가 -OH, - $NHR^{1b}$  또는 -OPG일 수 있고, 여기서 PG는 보호기이고, 각각의  $R^{1b}$ ,  $B^1$ ,  $B^2$  및  $B^3$ 은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XIIIB)의 화합물은  $L^4$ 가 커플링 반응에 적합한 기이고  $R^{2b}$ 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XIIIB)의 화합물과 반응하여, 상기 반응식(반응식 7)의 반응 G에 예시된 바와 같이 화학식 (XIVB)의 화합물을 생성한다.

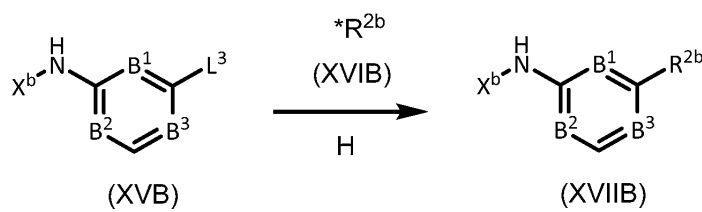
[0274] 반응 G는 하기 화학식 (XIIIB)의 화합물과 화학식 (XIIIB)의 화합물의 반응에 의해 표준 커플링 조건에서 수행된다:

[0275]  $L^4-R^{2b}$  (XIIIB)

[0276] 여기서, R<sup>2b</sup>는 위에서 정의한 바와 같고, L<sup>4</sup>는 할로젠, 알칼리 금속 기(예를 들어, 리튬), 그리냐르 시약(예를 들어, MgX), -B(OH)<sub>2</sub>, -B(OR)<sub>2</sub> 또는 -Sn(R)<sub>3</sub>과 같은 적합한 기 또는 이들의 임의의 것의 전구체를 나타내고, 여기서 각각의 R은 독립적으로 알킬기를 나타내거나, -B(OR)<sub>2</sub>의 경우, 각각의 R 기는 함께 연결되어 4원 내지 6원 사이클릭 기를 형성할 수 있다. 반응은 적절한 용매, 예를 들어 디옥산, 톨루엔, 에탄올, 디메틸포름아미드, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 물, 디메틸설폭사이드, 아세트니트릴, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘, 테트라하이드로푸란 또는 이들의 혼합물 내의 적절한 염기, 예를 들어 탄산나트륨, 인산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산칼륨, 불화세슘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 나트륨 tert-부톡사이드 또는 칼륨 tert-부톡사이드(또는 이들의 혼합물)와 함께, 예를 들어 적절한 촉매 시스템, 예를 들어 금속(또는 이들의 염 또는 착물), 예를 들어 Pd, Cu, Pd/C, PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(즉, 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 또는 NiCl<sub>2</sub> 및 리간드, 예를 들어 t-Bu<sub>3</sub>P, (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub>P, Ph<sub>3</sub>P, AsPh<sub>3</sub>, P(o-Tol)<sub>3</sub>, 1,2-비스(디페닐포스피노)에탄, 2,2'-비스(디-tert-부틸포스피노)-1,1'-비페닐, 크산트포스, 또는 이들의 혼합물의 존재 하에 수행될 수 있다. 반응은 또한 예를 들어 실온 이상의 온도에서 수행될 수 있다. 대안적인 반응 조건은 마이크로파 조사 조건을 포함한다.

[0277] 반응은 존재하는 보호기로 수행될 수 있고, 이러한 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적절한 보호기는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려져 있다(예를 들어, 문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0278] 반응식 8



[0279]

[0280] \*R<sup>2b</sup> = 반응성 NH를 함유하는 R<sup>2b</sup>

[0281] R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup>, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, 및 B<sup>3</sup>은 화학식 (IB)에 대해 상기 정의된 바와 같지만, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, 및 B<sup>3</sup> 중의 하나는 N이다.

[0282] 반응 H

[0283] 본 개시내용에 따른 또 다른 방법에서, X<sup>b</sup>가 -H, -CO-R<sup>1b</sup>, -PG일 수 있고, 여기서 PG는 보호기이고, L<sup>3</sup>이 이탈기이고, 각각의 R<sup>1b</sup>, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> 및 B<sup>3</sup>은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XVB)의 화합물은 \*R<sup>2b</sup>가 반응에 적합한 NH를 함유하는 R<sup>2b</sup> 전구체인 화학식 (XVIB)의 화합물과 반응하여, 상기 반응식(반응식 8)의 반응 H에 예시된 바와 같이 화학식 (XVII B)의 화합물을 생성한다.

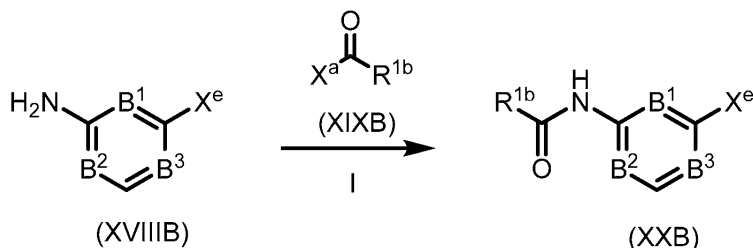
[0284] 반응 H는 L<sup>3</sup>이 요오도, 브로모, 클로로 또는 설포네이트 기(예를 들어, -OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 -OS(O)<sub>2</sub>PhMe)와 같은 적합한 이탈기를 나타내는 화학식 (XVIB)의 화합물과 화학식 (XVB)의 화합물과 반응시켜 화학식 (XVII B)의 화합물을 제조하기 위해 사용된다. 상기 반응은 적합한 염기, 예를 들어 피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아미노피리딘, 디이소프로필아민, 수산화나트륨 또는 이들의 혼합물, 및 적합한 용매, 예를 들어 피리딘, 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 물 또는 이들의 혼합물의 존재 하에, 및 예를 들어, 실온 이상의 온도에서, 또는 마이크로파 조사 반응 조건 하에서 표준 조건 하에 수행될 수 있다.

[0285] 반응은 또한 적절한 용매(예를 들어, 디클로로메탄, 디옥산, 톨루엔, 에탄올, 이소프로판올, 디메틸포름아미드, 에틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 물, 디메틸설폭사이드, 아세트니트릴, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘, 테트라하이드로푸란) 또는 이들의 혼합물 내의 적절한 염기, 예를 들어 수산화나트륨, 트리에틸아민, 피리딘, N,N'-디메틸에틸렌아민, 이미다졸, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 인산삼칼륨, 인산칼륨, 탄산세슘, 나

트립 tert-부톡사이드 또는 칼륨 tert-부톡사이드(또는 선택적으로 4A 분자체의 존재 하에 이들의 혼합물)의 존재 하에, 적절한 금속 촉매(또는 이들의 염 또는 착물), 예를 들어 Cu, Cu(OAc)<sub>2</sub>, CuI(또는 CuI/디아민 착물) 구리 트리스(트리페닐-포스핀)브로마이드, Pd(OAc)<sub>2</sub>, 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐((0)(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) 또는 NiCl<sub>2</sub>의 존재 하에 및 또한 선택적으로 첨가제, 예를 들어 Ph<sub>3</sub>P, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸, 크산트포스, (1R,2R)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민, NaI 또는 적합한 크라운 에테르, 예를 들어 18-크라운-6-벤젠의 존재 하에 수행될 수 있다. 상기 반응은 마이크로파 조사 반응 조건 하에 수행될 수 있다.

[0286] 반응 혼합물을 실온에서 교반하거나, 출발 물질이 소비될 때까지 가열한다. 반응은 존재하는 보호기로 수행될 수 있고, 이러한 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적절한 보호기는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려져 있다(예를 들어, 문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0287] 반응식 9



X<sup>e</sup> = -NH-PG, -NO<sub>2</sub>  
X<sup>a</sup> = -OH, -Cl

[0288] R<sup>1b</sup>, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, 및 B<sup>3</sup>은 화학식 (IB)에 대해 상기 정의된 바와 같지만, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, 및 B<sup>3</sup> 중의 하나는 N이다.

[0290] 반응 I

[0291] 본 개시내용에 따른 또 다른 방법에서, X<sup>e</sup>가 -NO<sub>2</sub>, 또는 -NH-PG일 수 있고, 여기서 PG는 보호기이고, 각각의 B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, 및 B<sup>3</sup>이 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XVIII B)의 화합물은 X<sup>a</sup>가 -OH, 또는 -Cl일 수 있고 R<sup>1b</sup>가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XIX B)의 화합물과 반응하여, 상기 반응식(반응식 9)의 반응 I에 예시된 바와 같이 화학식 (XX B)의 화합물을 생성한다.

[0292] X<sup>e</sup>가 -NO<sub>2</sub>인 경우, 니트로 기는 표준 환원 조건 하에 상응하는 1차 아민으로 환원되고, 추가의 반응에 사용되어 화학식 (IB)의 화합물을 생성할 수 있다.

[0293] X<sup>e</sup>가 a-NH-PG인 경우, 보호된 1차 아민은 표준 절차를 사용하여 탈보호될 수 있고, 추가의 반응에 사용되어 화학식 (IB)의 화합물을 수득할 수 있다.

[0294] 화학식 (XVIII B)의 화합물의 아민은 화학식 (XIX B)의 화합물과의 반응에 의해 치환된 아마이드 기로 전환되어, 반응식 9에 예시된 바와 같이 본 발명에 따른 화학식 (XX B)의 화합물을 생성한다.

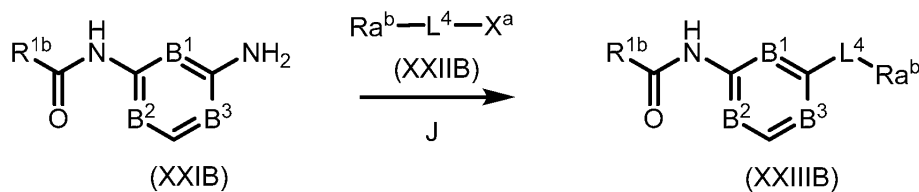
[0295] 반응 I은 표준 촉합 조건 하에, 예를 들어 적합한 커플링제(예를 들어, 1,1'-카르보닐디이미다졸, N,N'-사이클로헥실카르보디이미드, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드(또는 그의 하이드로클로라이드), N,N'-디숙신이미딜 카르보네이트, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로-포스페이트, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(즉, 0-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 프로필포스폰산 무수물, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로카르보네이트, 1-사이클로헥실카르보디이미드-3-프로필옥시메틸 폴리스티렌, 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로보레이트)의 존재 하에, 선택적으로 적합한 염기(예를 들어, 수소화나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아미노피리딘, 디이

소프로필아민, 디소프로필에틸아민, 수산화나트륨, 칼륨 tert-부톡사이드 및/또는 리튬 디소프로필아미드 (또는 이들의 변이체) 및 적절한 용매(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 피리딘, 톨루엔, 디클로로메탄, 클로로포름, 아세트니트릴, 디메틸포름아미드, 트리플루오로메틸벤젠, 디옥산 또는 트리에틸아민)의 존재 하에 수행된다. 이러한 반응은 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물과 같은 추가의 첨가제의 존재 하에 수행될 수 있다. 반응 혼합물을 저온 또는 실온에서 교반하거나, 출발 물질이 소비될 때까지 가열한다.

[0296] 대안적으로, 반응은 적절한 마이크로파 오븐에서, 예를 들어 100°C의 온도에서 4시간 또는 85°C에서 3시간 동안 마이크로파 방사선을 적용함으로써 수행될 수 있다.

[0297] 반응은 존재하는 보호기로 수행될 수 있고, 이러한 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적절한 보호기는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려져 있다(예를 들어, 문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0298] 반응식 10



$\text{L}^4 = \text{ClCO}-, \text{HOCO}-, \text{Cl-SO}_2-$

$\text{X}^a = -\text{OH}, -\text{Cl}$

[0299]

[0300]  $\text{R}^{1b}$ ,  $\text{Ra}^b$ ,  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$ , 및  $\text{B}^3$ 은 화학식 (IB)에 대해 상기 정의된 바와 같지만,  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$ , 및  $\text{B}^3$  중의 하나는 N이다.

[0301] 반응 J

[0302] 본 개시내용에 따른 또 다른 방법에서,  $\text{X}^a$ 가 -OH 또는 -Cl일 수 있고 각각의  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$ , 및  $\text{B}^3$ 이 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XXIB)의 화합물을  $\text{L}^4$ 가 ClCO-, HOCO-, Cl-SO<sub>2</sub>-일 수 있고  $\text{Ra}^b$ 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XXIIB)의 화합물과 반응시켜, 상기 반응식(반응식 10)의 반응 J에 예시된 바와 같이 화학식 (XXIIIB)의 화합물을 생성한다.

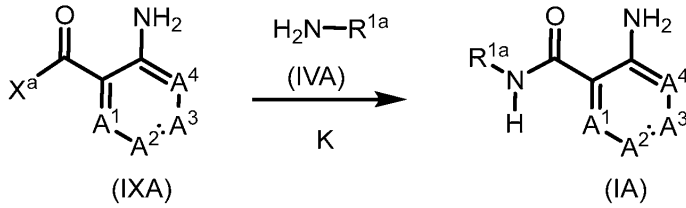
[0303] 화학식 (XXIB)의 화합물의 아민은 예를 들어 화학식 (XXIIB)의 화합물과의 반응에 의해 치환된 아미드 또는 설피나마이드 기로 전환되어, 반응식 10에 예시된 바와 같이 본 발명에 따른 화학식 (XXIIIB)의 화합물을 생성한다.

[0304] 반응 J는 표준 축합 조건 하에, 예를 들어 적합한 커플링제(예를 들어, 1,1'-카르보닐디이미다졸, N,N'-사이클로헥실카르보디이미드, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드(또는 그의 하이드로클로라이드), N,N'-디숙신이미딜 카르보네이트, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로-포스페이트, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(즉, 0-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 프로필포스폰산 무수물, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로카르보네이트, 1-사이클로헥실카르보디이미드-3-프로필옥시메틸 폴리스티렌, 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로보레이트)의 존재 하에, 선택적으로 적합한 염기(예를 들어, 수산화나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아미노피리딘, 디소프로필아민, 디소프로필에틸아민, 수산화나트륨, 칼륨 tert-부톡사이드 및/또는 리튬 디소프로필아미드 (또는 이들의 변이체) 및 적절한 용매(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 피리딘, 톨루엔, 디클로로메탄, 클로로포름, 아세트니트릴, 디메틸포름아미드, 트리플루오로메틸벤젠, 디옥산 또는 트리에틸아민)의 존재 하에 수행된다. 이러한 반응은 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물과 같은 추가의 첨가제의 존재 하에 수행될 수 있다. 반응 혼합물을 저온 또는 실온에서 교반하거나, 출발 물질이 소비될 때까지 가열한다.

[0305] 대안적으로, 반응은 적절한 마이크로파 오븐에서, 예를 들어 100°C의 온도에서 4시간 또는 85°C에서 3시간 동안 마이크로파 방사선을 적용함으로써 수행될 수 있다.

[0306] 반응은 존재하는 보호기로 수행될 수 있고, 이러한 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적절한 보호기는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려져 있다(예를 들어, 문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0307] 반응식 11



$X^a = -\text{OH}, -\text{Cl}$

[0308]

[0309]  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$ , 및  $\text{A}^4$ 는 화학식 (IA)에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0310] 반응 K

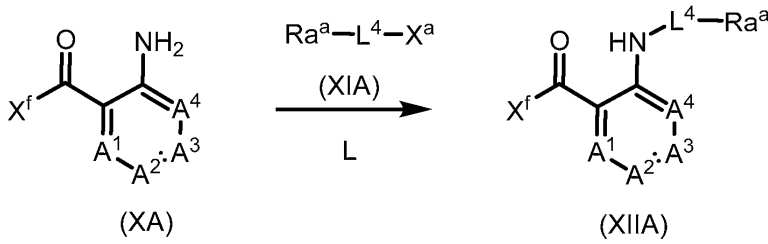
[0311] 본 개시내용에 따른 또 다른 방법에서,  $X^a$ 가  $-\text{OH}$  또는  $-\text{Cl}$ 일 수 있고,  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$ , 및  $\text{A}^4$ 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IXA)의 화합물을  $\text{R}^{1a}$ 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IVA)의 아민 화합물과 표준 조건에 따라 반응시켜, 상기 반응식(반응식 11)의 반응 K에 예시된 바와 같이 본 개시내용에 따른 화학식 (IA)의 화합물을 생성한다.

[0312] 화학식 (IXA)의 화합물의 카르복실산 또는 산 염화물은 화학식 (IVA)의 화합물과의 반응에 의해 치환된 아미드 기로 전환되어, 반응식 11에 예시된 바와 같이 본 발명에 따른 화학식 (IA)의 화합물을 생성한다.

[0313] 반응 K는 표준 아미드 커플링 조건 하에, 예를 들어 적합한 커플링제(예를 들어, 1,1'-카르보닐디이미다졸, N,N'-사이클로헥실카르보디이미드, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드(또는 그의 하이드로클로라이드), N,N'-디숙신이미딜 카르보네이트, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로-포스페이트, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(즉, 0-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 프로필포스포산 무수물, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로카르보네이트, 1-사이클로헥실카르보디이미드-3-프로필옥시메틸 폴리스티렌, 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로보레이트)의 존재 하에, 선택적으로 적합한 염기(예를 들어, 수소화나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아미노피리딘, 디소프로필아민, 디소프로필에틸아민, 수산화나트륨, 칼륨 tert-부톡사이드 및/또는 리튬 디소프로필아미드(또는 이들의 변이체) 및 적절한 용매(예를 들어, 테트라하이드로퓨란, 피리딘, 톨루엔, 디클로로메탄, 클로로포름, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 트리플루오로메틸벤젠, 디옥산 또는 트리에틸아민)의 존재 하에 수행된다. 이러한 반응은 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물과 같은 추가의 첨가제의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0314] 반응 혼합물을 저온 또는 실온에서 교반하거나, 출발 물질이 소비될 때까지 가열한다. 반응은 존재하는 보호기로 수행될 수 있고, 이러한 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적절한 보호기는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려져 있다(예를 들어, 문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0315] 반응식 12



$X^f = -OPG, -NH-R^{1a}$

$X^a = -OH, -Cl$

$L^4 = ClCO-, HOCO-, Cl-SO_2-$

[0316]

[0317]  $R^{1a}, A^1, A^2, A^3,$  및  $A^4$ 는 화학식 (IA)에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0318] 반응 L

[0319] 본 개시내용에 따른 또 다른 방법에서,  $X^f$ 가  $-NH-R^{1a}, -OPG$ 일 수 있고, 여기서 PG는 보호기이고, 각각의  $A^1, A^2, A^3,$  및  $A^4$ 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XA)의 화합물을  $L^4$ 가  $ClCO-, HOCO-, Cl-SO_2-$ 이고,  $Ra^a$ 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XIA)의 화합물과 반응시켜, 상기 반응식(반응식 12)의 반응 L에 예시된 바와 같이 화학식 (XIIA)의 화합물을 생성한다.

[0320] 화학식 (XA)의 화합물의 아민은 화학식 (XIA)의 화합물과의 반응에 의해 치환된 아마이드 기로 전환되어, 반응식 12에 예시된 바와 같이 본 발명에 따른 화학식 (XIIA)의 화합물을 생성한다.

[0321] 반응 L은 표준 축합 조건 하에, 예를 들어 적합한 커플링제(예를 들어, 1,1'-카르보닐디이미다졸, N,N'-사이클로헥실카르보디이미드, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드(또는 그의 하이드로클로라이드), N,N'-디숙신이미딜 카르보네이트, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로-포스페이트, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(즉, 0-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 프로필포스폰산 무수물, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로카르보네이트, 1-사이클로헥실카르보디이미드-3-프로필옥시메틸 폴리스티렌, 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로보레이트)의 존재 하에, 선택적으로 적합한 염기(예를 들어, 수소화나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아미노피리딘, 디이소프로필아민, 디이소프로필에틸아민, 수산화나트륨, 칼륨 tert-부톡사이드 및/또는 리튬 디이소프로필아미드(또는 이들의 변이체) 및 적절한 용매(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 피리딘, 톨루엔, 디클로로메탄, 클로로포름, 아세트니트릴, 디메틸포름아미드, 트리플루오로메틸벤젠, 디옥산 또는 트리에틸아민)의 존재 하에 수행된다. 이러한 반응은 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물과 같은 추가의 첨가제의 존재 하에 수행될 수 있다. 반응 혼합물을 저온 또는 실온에서 교반하거나, 출발 물질이 소비될 때까지 가열한다.

[0322] 대안적으로, 반응은 적절한 마이크로파 오븐에서, 예를 들어 100°C의 온도에서 4시간 또는 85°C에서 3시간 동안 마이크로파 방사선을 적용함으로써 수행될 수 있다.

[0323] 반응은 존재하는 보호기로 수행될 수 있고, 이러한 보호기는 반응 후에 제거될 수 있다. 적절한 보호기는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려져 있다(예를 들어, 문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999] 참조).

[0324] 본 개시내용의 화합물의 용도

[0325] 본 발명의 방법에서 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 본 개시내용의 화합물의 유용성은 적절한 시험관내 또는 생체내 검정에서 입증될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 갈락토세레브로시다제를 증가시키는 능력을 갖는다. 따라서, 본 개시내용의 화합물은 예를 들어 리소좀 축적 질환 및  $\alpha$ -시누클레인병증과 같은, 환자에서 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태를 치료 및/또는 예방하기 위해 사용/투여될 수

있다. 한 실시양태에서, 리소좀 축적 질환은 크라베병이다. 또 다른 실시양태에서,  $\alpha$ -시누클레인병증은 파킨슨 병이다. 또 다른 실시양태에서, 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태는 크라베병, 탈수초화 장애, 갈락토실스핑고신 관련 장애, 구상 세포 백색질 형성 장애, 다발성 경화증(MS), 파킨슨병, 말초 신경병증, 진행성 다발성 경화증, COPD의 폐동맥 비대, 개방각 녹내장, 루이소체 치매 및 다계통 위축(MSA)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애이다. 예를 들어, 문헌 [Graziano A. C. E. *et al.*, *Journal of Neuroscience Research* 94:1220-1230 (2016)]; [Hill C. H. *et al.*, *Chem. Sci.* 6:3075-3086 (2015)]; 및 [Hossain M. A. *et al.*, *Journal of Human Genetics* 60:539-545 (2015)]을 참조한다.

[0326] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 상기 병태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 유효량의 본 개시내용의 화합물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IA) 또는 화학식 (IIA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IB), (IIB) 또는 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0327] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 리소좀 축적 질환, 예를 들어 크라베병의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 상기 병태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 유효량의 본 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IA) 또는 화학식 (IIA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IB), (IIB) 또는 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0328] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은  $\alpha$ -시누클레인병증, 예를 들어 파킨슨병의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 상기 병태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 유효량의 본 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IA) 또는 화학식 (IIA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IB), (IIB) 또는 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0329] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 크라베병, 탈수초화 장애, 갈락토실스핑고신 관련 장애, 구상 세포 백색질 형성 장애, 다발성 경화증(MS), 파킨슨병, 말초 신경병증, 진행성 다발성 경화증, COPD의 폐동맥 비대, 개방각 녹내장, 루이소체 치매 및 다계통 위축(MSA)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 상기 병태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 유효량의 본 개시내용의 화합물을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IA) 또는 화학식 (IIA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IB), (IIB) 또는 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0330] 또 다른 측면에서, 본 명세서에서 설명되는 임의의 방법은 환자에게 적어도 하나의 다른 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 측면에서, 치료제는 효소 대체 요법을 위한 유효량의 효소이다. 또 다른 측면에서, 효소는 갈락토세레브로시다제 또는 그의 유사체이다. 또 다른 측면에서, 치료제는 유효량의 소분자 사페론이다. 또 다른 측면에서, 소분자 사페론은 효소에 경쟁적으로 결합한다. 또 다른 측면에서, 소분자 사페론은 이미노알디톨, 이미노당, 아미노당, 티오펜일글리코사이드, 글리코시다제, 설파타제, 글리코실 트랜스퍼라제, 포스파타제, 및 펩티다제 억제제로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0331] 또 다른 측면에서, 치료제는 기질 감소 요법을 위한 유효량의 기질 감소제이다.

[0332] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 병태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IA) 또는 화학식 (IIA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IB), (IIB) 또는 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0333] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 크라베병과 같은 리소좀 축적 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 본 명

세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IA) 또는 화학식 (IIA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IB), (IIB) 또는 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0334] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 파킨슨병과 같은  $\alpha$ -시누클레인병증의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IA) 또는 화학식 (IIA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IB), (IIB) 또는 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0335] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 크라베병, 탈수초화 장애, 갈락토실스핑고신 관련 장애, 구상 세포 백색질 형성 장애, 다발성 경화증(MS), 파킨슨병, 말초 신경병증, 진행성 다발성 경화증, COPD의 폐동맥 비대, 개방각 녹내장, 루이소체 치매 및 다계통 위축(MSA)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IA) 또는 화학식 (IIA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IB), (IIB) 또는 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0336] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 또한 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태, 예를 들어 본 명세서에서 설명되는 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 상기 병태의 치료 또는 예방을 위한, 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IA) 또는 화학식 (IIA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IB), (IIB) 또는 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0337] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 의약으로서 사용하기 위한, 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IA) 또는 화학식 (IIA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IB), (IIB) 또는 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0338] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태, 예를 들어 본 명세서에서 설명되는 리소좀 축적 질환 및  $\alpha$ -시누클레인병증의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 병태의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물의 용도에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IA) 또는 화학식 (IIA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IB), (IIB) 또는 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0339] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태, 예를 들어 본 명세서에서 설명되는 리소좀 축적 질환 및  $\alpha$ -시누클레인병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 상기 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IA) 또는 화학식 (IIA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IB), (IIB) 또는 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0340] **약학 조성물**

[0341] 본 개시내용은 또한 유효량의 본 개시내용의 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 유효량의 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식 (IA) 또는 화학식 (IIA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 유효량의 본원에서 설명되는 바와 같은 화학식

(IB), (IIB), 또는 (IIIB) 중 어느 하나의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.

- [0342] 그의 활성으로 인해, 본 개시내용의 화합물은 인간을 위한 의약에 사용될 수 있다. 상기 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 화합물은 예를 들어 크라베병과 같은 리소좀 축적 질환 및 파킨슨병과 같은  $\alpha$ -시누클레인병증을 치료 또는 예방하는데 유용하다. 본 개시내용의 화합물은 임의의 상기 상태를 앓고 있는 임의의 환자에게 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "환자"는 본 개시내용의 화합물의 유의한 효과를 경험할 수 있는 임의의 인간을 지칭한다.
- [0343] 환자에게 투여되는 경우, 본 개시내용의 화합물은 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 조성물의 성분으로서 투여될 수 있다.
- [0344] 본 개시내용의 화합물은 적어도 하나의 다른 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 적어도 하나의 다른 치료제와 함께 본 개시내용의 화합물을 투여하는 것은 순차적 또는 동시적 투여일 수 있다. 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물 및 적어도 하나의 다른 치료제는 별도의 투여 형태로 투여된다. 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물 및 적어도 하나의 다른 치료제는 동일한 투여 형태로 동시에 투여된다.
- [0345] 용어 "부형제"는 활성 성분과 함께 투여되는 비히클, 희석제 또는 보조제를 지칭한다. 이러한 약제학적 부형제는 멸균 액체, 예를 들어 물 및 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 것을 포함하는 오일, 예를 들어 땅콩유, 대두유, 팜유, 참기름 등일 수 있다. 예를 들어 주사용 용액의 경우 물 또는 식염수 수용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액을 비히클로서 사용할 수 있다. 적합한 약제학적 비히클은 본 명세서에 참고로 포함된 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", E.W. Martin, 21<sup>st</sup> Edition, 2005]; 또는 ["Handbook of Pharmaceutical Excipients," Rowe C.R.; Paul J.S.; Marian E.Q., sixth Edition]에 기재되어 있다.
- [0346] 약학 조성물의 예는 경구, 국소 또는 비경구 투여를 위한 임의의 고체 조성물(정제, 환제, 캡슐제, 과립제 등) 또는 액체 조성물(용액, 현탁액 또는 에멀전)을 포함한다.
- [0347] 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 경구 전달 형태이다. 경구 투여에 적합한 약제학적 형태는 정제 및 캡슐 일 수 있고, 결합제, 예를 들어 시럽, 아라비아 검, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트 또는 폴리비닐피롤리돈과 같은 관련 기술 분야에 공지된 통상적인 부형제; 충전제, 예를 들어 락토스, 당, 옥수수 전분, 인산칼슘, 소르비톨 또는 글리신; 정제 제조용 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘; 붕해제, 예를 들어 전분, 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 또는 미세결정질 셀룰로오스; 또는 소듐 라우릴 설페이트와 같은 약학적으로 허용되는 습윤제를 함유할 수 있다.
- [0348] 고체 경구 조성물은 블렌딩, 충전 또는 정제 제조의 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 많은 양의 충전제를 사용하는 모든 조성물에 활성 성분을 분포시키기 위해 반복된 혼합 작업을 사용할 수 있다. 이러한 작업은 관련 기술 분야에서 통상적이다. 정제는 예를 들어 건식 또는 습식 과립화에 의해 제조될 수 있고, 선택적으로는 특히 장용 코팅을 사용하여 일반적인 제약 실무에서 잘 알려진 방법에 의해 코팅될 수 있다.
- [0349] 약학 조성물은 또한 적절한 단위 투여 형태의 멸균 용액, 현탁액 또는 동결건조 제품과 같이 비경구 투여에 적합할 수 있다. 충전제, 완충제 또는 계면활성제와 같은 적합한 부형제가 사용될 수 있다.
- [0350] 언급된 제제는 스페인 및 미국 약전 및 유사한 참고 문헌에 기술되거나 언급된 것과 같은 표준 방법을 사용하여 제조할 수 있다.
- [0351] 일반적으로, 투여되는 본 개시내용의 화합물의 유효량은 선택된 화합물의 상대적 효능, 치료되는 병태 또는 장애의 중증도, 및 환자의 체중에 따라 결정된다. 활성 화합물은 1일 1회 이상, 예를 들어 1일 1, 2, 3, 또는 4 회 투여될 수 있으며, 전형적인 1일 총 투여량은 약 0.01 mg/kg(체중)/일 내지 약 1000 mg/kg(체중)일의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물의 유효 투여량은 약 500 mg/kg(체중)/일 이하이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물의 유효 투여량은 약 100 mg/kg(체중)/일 이하이다. 또 다른 실시양태에서, 유효 투여량은 약 0.01 mg/kg(체중)/일 내지 약 100 mg/kg(체중)/일의 본 개시내용의 화합물; 또 다른 실시양태에서, 약 0.02 mg/kg(체중)/일 내지 약 50 mg/kg(체중)/일의 본 개시내용의 화합물; 및 또 다른 실시양태에서, 약 0.025 mg/kg(체중)/일 내지 약 20 mg/kg(체중)/일의 본 개시내용의 화합물의 범위이다.
- [0352] 본 개시내용의 조성물은 본 개시내용의 화합물을 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 혼합하는 것을 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 혼합은 화합물과 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 혼합하기 위해 알려진 방법을 사용하여 수행할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 유효량으로 조성물에 존

재한다.

[0353] 하기 실시예는 본 개시내용의 화합물, 조성물 및 방법을 예시하는 것으로서, 이에 제한되지 않는다. 임상 요법에서 일반적으로 접하고 본 개시내용의 관점에서 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백한 다양한 병태 및 매개변수의 적절한 수정 및 적용은 본 개시내용의 정신 및 범위 내에 있다.

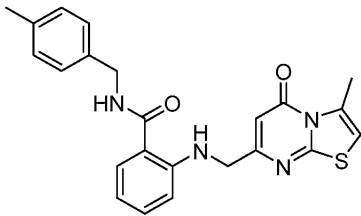
[0354] 실시예

[0355] **화학식 (IA)로 표시되는 실시예 1-28**

[0356] 하기 실시예 1-28의 화합물을 구입하여 아래에서 설명되는 바와 같은 검정에서 시험하였다. 실시예 1-10, 13-23, 25, 27 및 28의 화합물은 에나마인 엘티디.(Enamine Ltd., 우크라이나)에서 구입하였다. 실시예 11, 12 및 26의 화합물은 비타스-엠 래보러토리(Vitas-M Laboratory, USA)로부터 입수하였다. 실시예 24의 화합물은 프린스톤 바이오톨레쿨라 리써치 인크.(Princeton BioMolecular Research Inc., USA)로부터 입수하였다. 시험 결과는 하기 표 1에 제시된다.

[0357] **실시예 1**

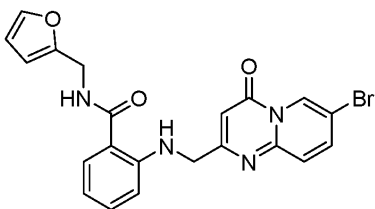
[0358] 2-(((3-메틸-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-일)메틸)아미노)-N-(4-메틸벤질)벤즈아미드



[0359]

[0360] **실시예 2**

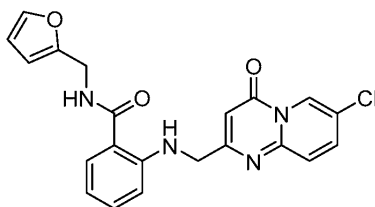
[0361] 2-(((7-브로모-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-일)메틸)아미노)-N-(푸란-2-일메틸)벤즈아미드



[0362]

[0363] **실시예 3**

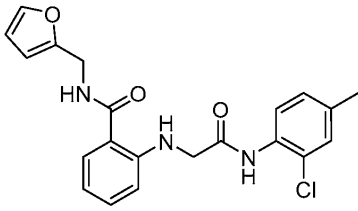
[0364] 2-(((7-클로로-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-일)메틸)아미노)-N-(푸란-2-일메틸)벤즈아미드



[0365]

[0366] **실시예 4**

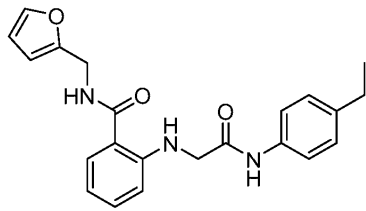
[0367] 2-((2-((2-클로로-4-메틸페닐)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-N-(푸란-2-일메틸)벤즈아미드



[0368]

[0369] 실시예 5

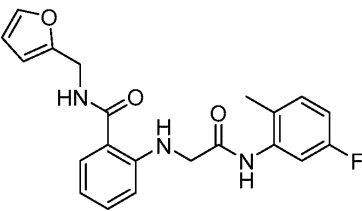
[0370] 2-((2-((4-에틸페닐)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-N-(푸란-2-일메틸)벤즈아미드



[0371]

[0372] 실시예 6

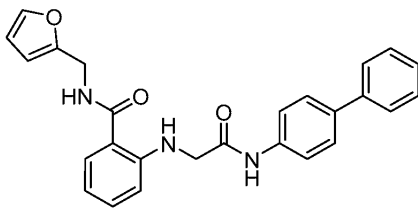
[0373] 2-((2-((5-플루오로-2-메틸페닐)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-N-(푸란-2-일메틸)벤즈아미드



[0374]

[0375] 실시예 7

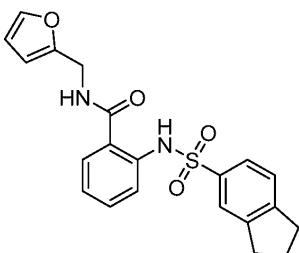
[0376] 2-((2-([1,1'-비페닐]-4-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-N-(푸란-2-일메틸)벤즈아미드



[0377]

[0378] 실시예 8

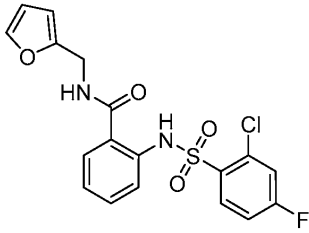
[0379] 2-((2,3-디하이드로-1H-인덴)-5-설폰아미도)-N-(푸란-2-일메틸)벤즈아미드



[0380]

[0381] 실시예 9

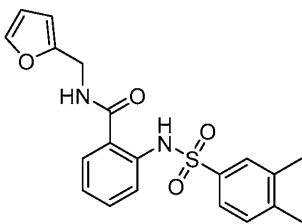
[0382] 2-((2-클로로-4-플루오로페닐)설폰아미도)-N-(푸란-2-일메틸)벤즈아미드



[0383]

[0384] 실시예 10

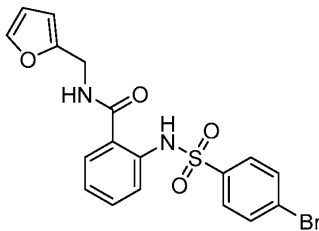
[0385] 2-((3,4-디메틸페닐)설폰아미도)-N-(푸란-2-일메틸)벤즈아미드



[0386]

[0387] 실시예 11

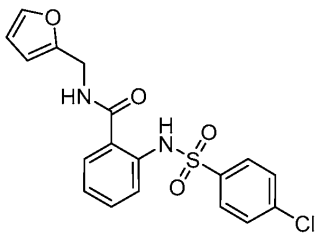
[0388] 2-((4-브로모페닐)설폰아미도)-N-(푸란-2-일메틸)벤즈아미드



[0389]

[0390] 실시예 12

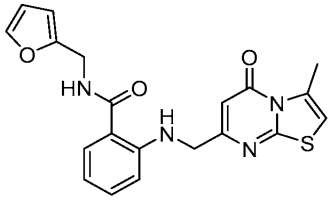
[0391] 2-((4-클로로페닐)설폰아미도)-N-(푸란-2-일메틸)벤즈아미드



[0392]

[0393] 실시예 13

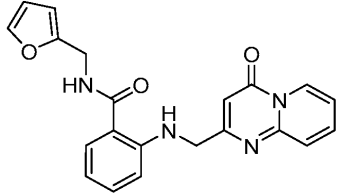
[0394] N-(푸란-2-일메틸)-2-(((3-메틸-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-일)메틸)아미노)벤즈아미드



[0395]

[0396] **실시예 14**

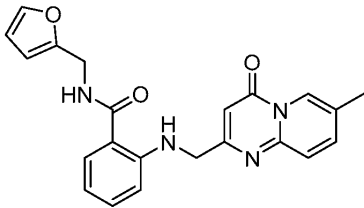
[0397] N-(푸란-2-일메틸)-2-(((4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-일)메틸)아미노)벤즈아미드



[0398]

[0399] **실시예 15**

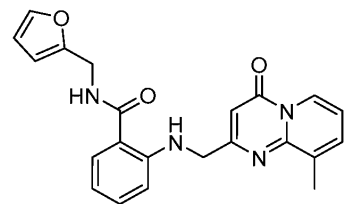
[0400] N-(푸란-2-일메틸)-2-(((7-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-일)메틸)아미노)벤즈아미드



[0401]

[0402] **실시예 16**

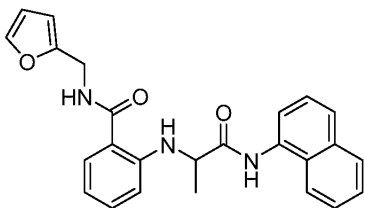
[0403] N-(푸란-2-일메틸)-2-(((9-메틸-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-2-일)메틸)아미노)벤즈아미드



[0404]

[0405] **실시예 17**

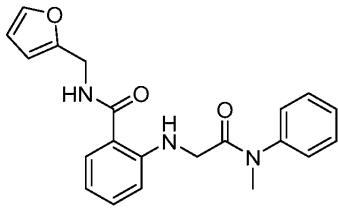
[0406] N-(푸란-2-일메틸)-2-((1-(나프탈렌-1-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)벤즈아미드



[0407]

[0408] **실시예 18**

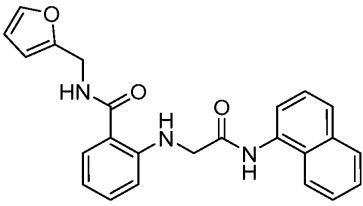
[0409] N-(푸란-2-일메틸)-2-((2-(메틸(페닐)아미노)-2-옥소에틸)아미노)벤즈아미드



[0410]

[0411] 실시예 19

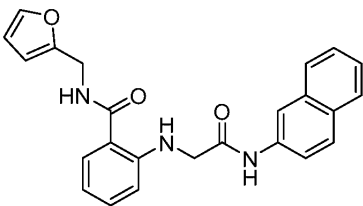
[0412] N-(푸란-2-일메틸)-2-((2-(나프탈렌-1-일아미노)-2-옥소에틸)아미노)벤즈아미드



[0413]

[0414] 실시예 20

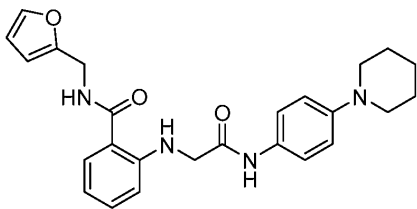
[0415] N-(푸란-2-일메틸)-2-((2-(나프탈렌-2-일아미노)-2-옥소에틸)아미노)벤즈아미드



[0416]

[0417] 실시예 21

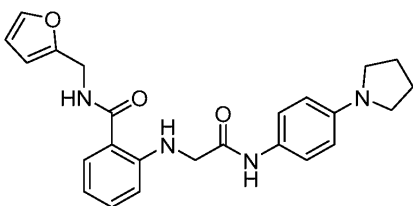
[0418] N-(푸란-2-일메틸)-2-((2-옥소-2-((4-(피페리딘-1-일)페닐)아미노)에틸)아미노)벤즈아미드



[0419]

[0420] 실시예 22

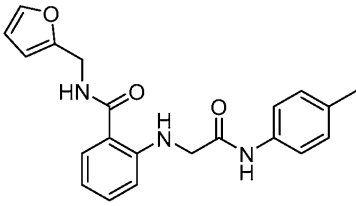
[0421] N-(푸란-2-일메틸)-2-((2-옥소-2-((4-(피롤리딘-1-일)페닐)아미노)에틸)아미노)벤즈아미드



[0422]

[0423] 실시예 23

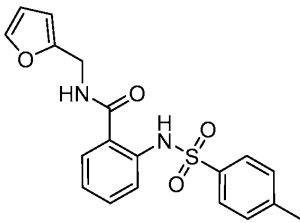
[0424] N-(푸란-2-일메틸)-2-((2-옥소-2-(p-톨릴아미노)에틸)아미노)벤즈아미드



[0425]

[0426] 실시예 24

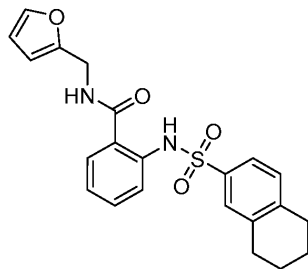
[0427] N-(푸란-2-일메틸)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)벤즈아미드



[0428]

[0429] 실시예 25

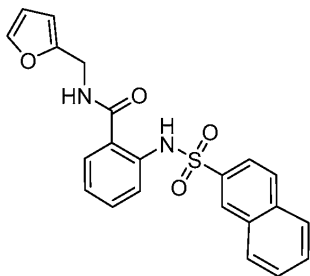
[0430] N-(푸란-2-일메틸)-2-((5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌)-2-설포아미도)벤즈아미드



[0431]

[0432] 실시예 26

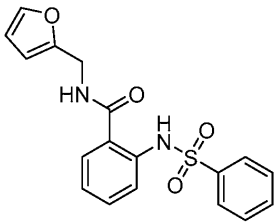
[0433] N-(푸란-2-일메틸)-2-(나프탈렌-2-설포아미도)벤즈아미드



[0434]

[0435] 실시예 27

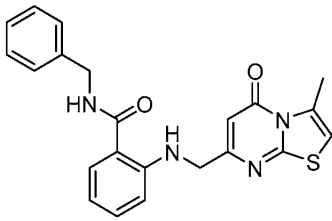
[0436] N-(푸란-2-일메틸)-2-(페닐설폰아미도)벤즈아미드



[0437]

[0438] 실시예 28

[0439] N-벤질-2-(((3-메틸-5-옥소-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-7-일)메틸)아미노)벤즈아미드



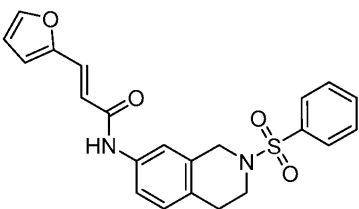
[0440]

[0441] 화학식 (IB)로 표시되는 실시예 29-41

[0442] 하기 실시예 29-41의 화합물을 구입하고, 아래에서 설명되는 바와 같은 검정에서 시험하였다. 실시예 29-31 및 37의 화합물은 라이프 케미칼스 인크.(Life Chemicals Inc., 우크라이나, 독일)로부터 입수하였다. 실시예 32의 화합물은 몰포트 인크.(Molport Inc., (Otava), 라트비아)로부터 입수하였다. 실시예 33 및 35의 화합물은 프린스톤 바이오몰레큘라 리써치 인크.(미국)에서 입수하였다. 실시예 34의 화합물은 켐다이브 인크.(ChemDiv Inc.)(미국)로부터 입수하였다. 실시예 36 및 39-41의 화합물은 에나민 엘티디.(Enamine Ltd., 우크라이나)로부터 구입하였다. 실시예 38의 화합물은 Mcule(에나민, 헝가리)로부터 입수하였다. 시험 결과는 하기 표 2에 제시된다.

[0443] 실시예 29

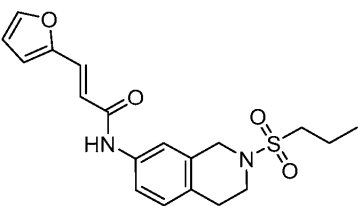
[0444] (E)-3-(푸란-2-일)-N-(2-(페닐설폰닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)아크릴아미드



[0445]

[0446] 실시예 30

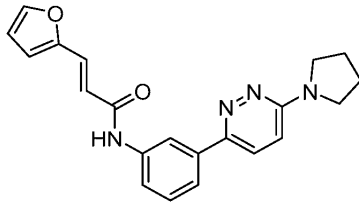
[0447] (E)-3-(푸란-2-일)-N-(2-(프로필설폰닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)아크릴아미드



[0448]

[0449] 실시예 31

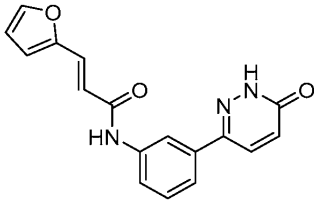
[0450] (E)-3-(푸란-2-일)-N-(3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)페닐)아크릴아미드



[0451]

[0452] 실시예 32

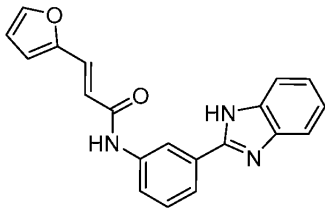
[0453] (E)-3-(푸란-2-일)-N-(3-(6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-일)페닐)아크릴아미드



[0454]

[0455] 실시예 33

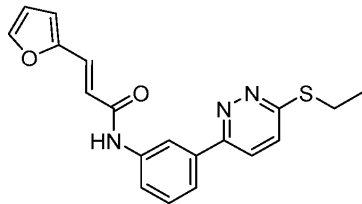
[0456] (E)-N-(3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)페닐)-3-(푸란-2-일)아크릴아미드



[0457]

[0458] 실시예 34

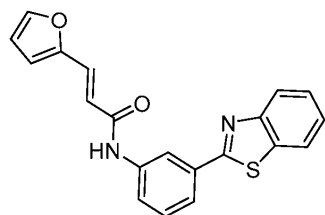
[0459] (E)-N-(3-(6-(에틸티오)피리다진-3-일)페닐)-3-(푸란-2-일)아크릴아미드



[0460]

[0461] 실시예 35

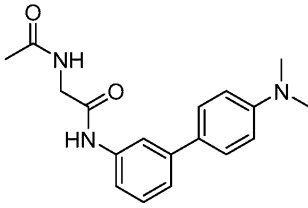
[0462] (E)-N-(3-(벤조[d]티아졸-2-일)페닐)-3-(푸란-2-일)아크릴아미드



[0463]

[0464] 실시예 36

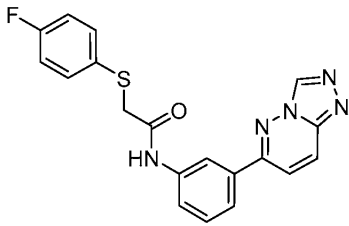
[0465] 2-아세트아미도-N-(4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트아미드



[0466]

[0467] 실시예 37

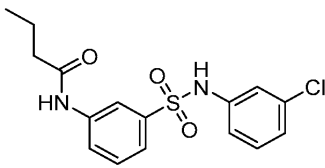
[0468] N-(3-([1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)페닐)-2-((4-플루오로페닐)티오)아세트아미드



[0469]

[0470] 실시예 38

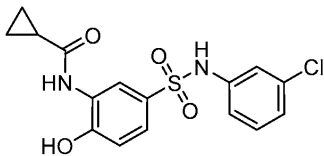
[0471] N-(3-(N-(3-클로로페닐)설펜모일)페닐)부티르아미드



[0472]

[0473] 실시예 39

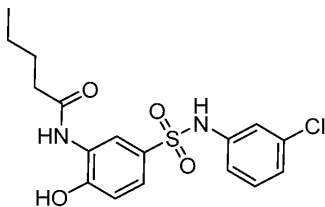
[0474] N-(5-(N-(3-클로로페닐)설펜모일)-2-하이드록시페닐)사이클로프로판카복사미드



[0475]

[0476] 실시예 40

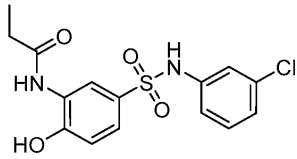
[0477] N-(5-(N-(3-클로로페닐)설펜모일)-2-하이드록시페닐)펜탄아미드



[0478]

[0479] 실시예 41

[0480] N-(5-(N-(3-클로로페닐)설펜모일)-2-하이드록시페닐)프로피온아미드



[0481]

[0482] 실시예 42-77에 대한 일반적인 실험 조건

[0483] 이하에서, "h"는 시간을 의미하고, "eq"는 당량을 의미하고, "min"은 분을 의미하고, "Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>"는 팔라듐-테트라키스(트리페닐포스핀)을 의미하고, "Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>"은 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)을 의미하고, "XPhos"는 2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐을 의미하고, "NMP"는 N-메틸-2-피롤리돈을 의미하고, "HATU"는 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 핵사플루오로포스페이트를 의미하고, "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피를 의미하고, "TLC"는 박층 크로마토그래피를 의미하고, "LC-MS" 또는 "HPLC-MS"는 액체 크로마토그래피-질량 분광법을 의미하고, "CDCl<sub>3</sub>"는 중수소화 클로로포름을 의미하고, "DMSO-d<sub>6</sub>"은 중수소화 디메틸 설펜사이드를 의미하고, "DCM"은 디클로로메탄을 의미하고, "DMEDA"는 1,2-디메틸에틸렌디아민을 의미한다.

[0484] <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 Bruker(400 MHz 및 500 MHz)에서 기록되었다.

[0485] HPLC 스펙트럼은 Waters 2695에서 기록되었다.

[0486] 화합물의 LC-MS 분석은 다음 방법 중 하나에 따라 수행되었다.

[0487] **방법-A:** X-브리지(BRIDGE) C18(4.6 mm x 75 mm 3.5 μm); 파장: 215 nm; 유속: 2.0 mL/분; 실행 시간: 5.0분; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄 및 B: 100% 아세토니트릴; 시간 및 이동상 구배(시간(분)/%B): 0.0/10, 0.2/10, 2.5/75, 3.0/100, 4.8/100, 5.0/10; 질량: 애질런트(Agilent) 1200 시리즈, 질량: 6130SQD(ESI/APCI).

[0488] **방법-B:** 애퀴티(Aquity) UPLC BEH C18 (50 mm x 2.1 mm, 1.7 μm); 파장: 215 nm; 유속: 0.8 mL/분; 실행 시간: 3.0분; 이동상 A: 물 중 0.1% 포름산 및 B: 아세토니트릴 중 1.0% 포름산; 시간 및 이동상 구배(시간(분)/%B): 0.0/2, 0.2/2, 1.5/98, 2.6/98, 2.61/2, 3.2/2; 질량: 애질런트 1290 인피니티(infinity), 질량: 6150 SQD(ESI/APCI).

[0489] **방법-C:** 애퀴티 UPLC BEH C18(50 mm x 2.1 mm, 1.7 μm); 파장: 215 nm; 유속: 0.6 mL/분; 실행 시간: 4.0분; 이동상 A: 물 중 0.1% 포름산 및 B: 아세토니트릴 중 1.0% 포름산; 시간 및 이동상 구배(시간(분)/%B): 0/95; 0.3/95; 2.0/5; 3.5/5; 3.6/95; 질량: 애질런트 1290 인피니티, 질량: 6150 SQD(ESI/APCI).

[0490] **방법-D:** 애퀴티 UPLC BEH C18(50 mm x 2.1 mm, 1.7 μm); 파장: 215 nm; 유속: 0.8 mL/분; 실행 시간: 3.2분; 이동상 A: 물 중 0.1% 포름산 및 B: 아세토니트릴; 시간 및 이동상 구배(시간(분)/%A): 0/98, 0.5/98, 3.4/2, 4.2/2, 4.5/98, 5/98; 질량: SQD(ESI/APCI)가 있는 워터스 애퀴티(Waters Acquity) UPLC.

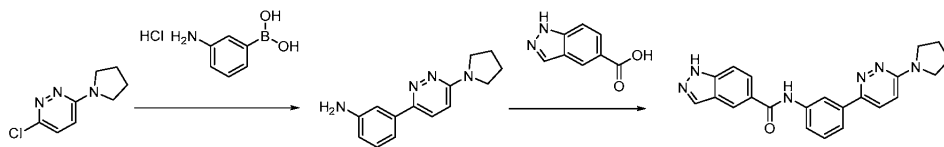
[0491] **방법-E:** 선파이어(SunFire) C18(3 mm x 30 mm, 2.5 μm); 유속: 1.8 mL/분. 이동상 A: 물(10 mmol 중탄산암모늄) 및 B: 아세토니트릴. 구배: 0.2분 동안 5% B, 1.4분 내에 95% B로 증가, 1.3분 동안 95% B, 0.01분 내에 5% B로 복귀. 오븐 온도: 50°C. 애질런트 1200 시리즈, 애질런트 6110 쿼드러폴(Quadrupole) LC/MS.

[0492] **방법-F:** 선파이어 C18(4.6 mm x 50 mm, 3.5 μm); 유속: 2.0 mL/분. 이동상 A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산) 및 B: 아세토니트릴(0.01% 트리플루오로아세트산). 구배: 1.5분에 5%-95% B. 오븐 온도: 50°C. 애질런트 1200 시리즈. 애질런트 6110 쿼드러폴 LC/MS.

[0493] **방법-G:** 애질런트 1200 시리즈; 유속: 1.8 mL/분. 이동상 A: 물(10 mmol 중탄산암모늄) 및 B: 아세토니트릴. 구배: 1.4분에 5%-90% B. 오븐 온도: 50°C. 애질런트 6110 쿼드러폴 LC/MS.

[0494] **방법-H:** X-브리지 C18(4.6 mm x 50 mm 3.5 μm); 유속: 1.8 mL/분. 이동상 A: 물(10 mmol 중탄산암모늄) 및 B: 아세토니트릴. 구배: 1.4분에 5%-90% B. 오븐 온도: 50°C.

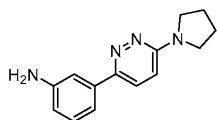
[0495] 실시예 42의 합성



[0496]

[0497] 중간체 1

[0498] 3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)아닐린



[0499]

[0500] 탄산나트륨(8.69 g, 0.082 mmol)을 톨루엔-에탄올-물(210 mL, 1:1:0.1 v/v/v) 중의 3-클로로-6-(피롤리딘-1-일)피리다진(5.0 g, 0.0272 mmol) 및 (3-아미노페닐)보론산 HCl(5.19 g, 0.030 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물에 아르곤을 10분 동안 퍼징하고, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(3.1 g, 0.0027 mmol)를 첨가하였다. 혼합물에 10분 동안 아르곤을 다시 퍼징하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 100°C로 가열하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의해 모니터링) 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에 농축하여 원하는 조질 생성물을 수득하였다. 조질 물질을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬; DCM 중의 4-6% MeOH)에 의해 정제하여 2.2 g의 화합물 3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)아닐린을 담황색 고체로서 수득하였다.

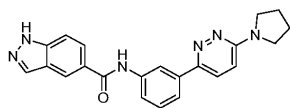
[0501] 수율: (2.2 g, 33%).

[0502] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 241.2; Rt = 1.20 min (방법-B).

[0503] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.71 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.51-3.47 (m, 4H), 2.00-1.97 (m, 4H).

[0504] 실시예 42

[0505] N-(3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)페닐)-1H-인다졸-5-카르복사미드



[0506]

[0507] EtOAc(1.1 mL, 1.6 mmol) 중의 50% 프로필포스폰산 무수물(T3P) 용액을 0°C의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL) 중의 중간체 1(0.20 g, 0.83 mmol), 1H-인다졸-5-카르복실산(0.135 g, 0.83 mmol) 및 디소프로필에틸아민(0.53 g, 4.1 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 켄칭하고, 유기 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 10% MeOH(3x25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, 용리액으로서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 2-4% MeOH)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 희백색 고체로서 수득하였다.

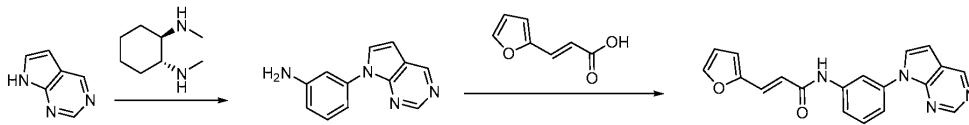
[0508] 수율: (16 mg, 12%).

[0509] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 35.2 ; Rt = 1.46 min (방법-B).

[0510] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.36 (s, 1H), 8.53-8.48(m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.86-

7.83 (m, 2H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.45 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 3.53-3.51(m, 4H), 2.01-1.99 (m, 4H).

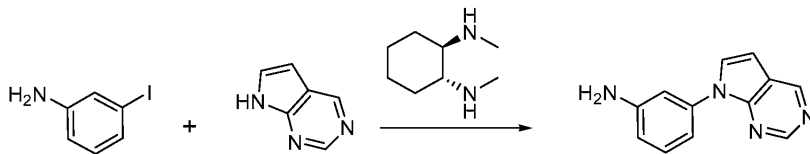
[0511] 실시예 43의 합성



[0512]

[0513] 중간체 2

[0514] 3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)아닐린



[0515]

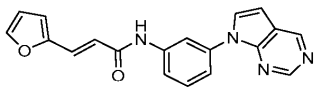
[0516]  $K_3PO_4$ (1.95 g, 9.23 mmol, 2.2 eq)를 1,4-다이옥산(20 mL) 중의 화합물 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.5 g, 4.19 mmol, 1 eq), 3-요오도아닐린(1.37 g, 6.29 mmol, 1.5 eq),  $CuI$ (0.056 g, 0.293 mmol, 0.07 eq) 및 트랜스-N,N'-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(0.09 g, 0.629 mmol, 0.15 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물에 10분 동안 아르곤을 다시 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀀칭하고, 생성물을 EtOAc를 사용하여 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조하고, 용매를 감압 하에 증류시켜 중간체 2를 조질 물질로서 수득하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, 용리액으로서 DCM 중의 10-15% MeOH)에 의해 정제하여 0.2 g의 3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)아닐린을 수득하였다.

[0517] 수율: (0.2 g, 23%).

[0518] ES-MS  $[M+H]^+$ : 211.03;  $R_t = 0.87$  min (방법-C).

[0519] 실시예 43

[0520] (E)-N-(3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)페닐)-3-(푸란-2-일)아크릴아미드



[0521]

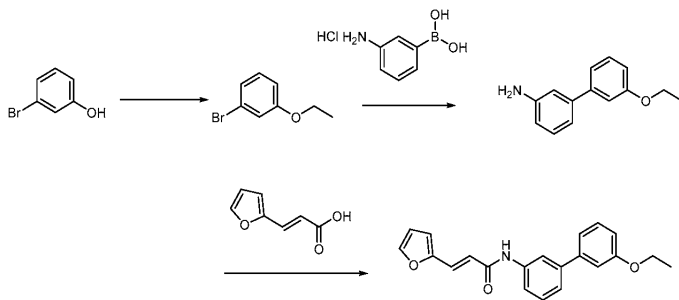
[0522] 표제 화합물을 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴산을 사용하여 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고, 회백색 고체로서 단리하였다.

[0523] 수율: (0.02 g, 6%).

[0524] ES-MS  $[M+H]^+$ : 331.18;  $R_t = 1.69$  min (방법-C).

[0525]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10.50 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.55-7.40 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.69-6.63 (m, 2H).

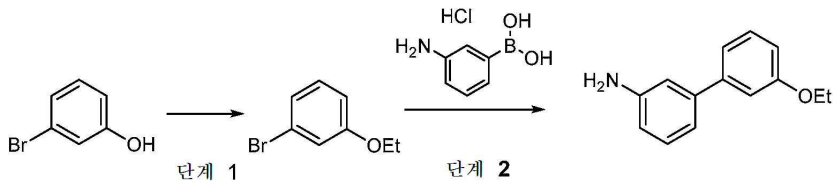
[0526] 실시예 44의 합성



[0527]

[0528] 중간체 3

[0529] 3'-에톡시비페닐-3-아민



[0530]

[0531] 단계 1

[0532] 수산화나트륨(광유 중의 60% 분산액)(0.94 g, 39.2 mmol, 2 eq)을 0℃에서 DMF(20 mL) 중의 3-브로모페놀(2.0 g, 11.6 mmol, 1 eq)의 교반된 용액에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 에틸 요오다이드(2.7 mL, 17.3 mmol, 3 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온(RT)에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 쿨링하고, 유기 생성물을 에틸 아세테이트(3X50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하였다. 용매를 감압 증류하여 조질 화합물을 수득하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 60-120; 용리액으로서 헥산 중의 15% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 1.8 g의 1-브로모-3-에톡시벤젠을 수득하였다.

[0533] 수율: (1.8 g, 77%).

[0534] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 202.0; Rt = 3.13 min (방법-A).

[0535] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.14-7.07 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 4.03-3.98 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0536] 단계 2

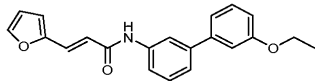
[0537] 탄산나트륨(1.43 g, 13.5 mmol, 3 eq)을 톨루엔-에탄올-물(16 mL:16 mL:1.6 mL) 중의 1-브로모-3-에톡시벤젠(0.900 g, 4.5 mmol, 1 eq) 및 3-아미노페닐보론산 하이드로클로라이드(0.77 g, 4.5 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물에 10분 동안 아르곤을 퍼징하고, 촉매 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(1.03 g, 0.9 mmol, 0.2 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물에 10분 동안 아르곤을 다시 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM(300 mL)으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 농축하여 원하는 조질 화합물을 수득하였다. 조질 화합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200; 용리액으로서 헥산 중의 25% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 700 mg의 3'-에톡시비페닐-3-아민을 수득하였다.

[0538] 수율: (0.700 g).

[0539] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 214.2; Rt = 1.78 min (방법-B).

[0540] 실시예 44

[0541] (E)-N-(3'-에톡시비페닐-3-일)-3-(푸란-2-일)아크릴아미드



[0542]

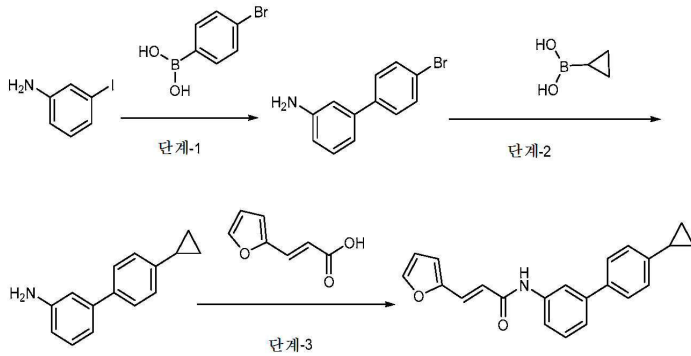
[0543] 표제 화합물을 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴산을 사용하여 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고, 회백색 고체로서 단리하였다.

[0544] 수율: (0.049 g, 15%).

[0545] ES-MS  $[M+H]^+$ : 334.2;  $R_t = 2.09$  min (방법-B).

[0546]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.85-6.84 (m, 1H), 6.65-6.60 (m, 2H), 4.11-4.05 (q,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 1.34 (t,  $J = 8.5$  Hz, 3H).

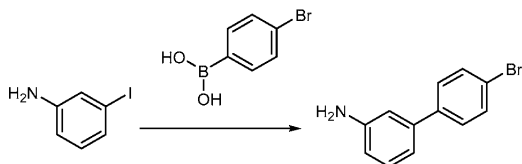
[0547] 실시예 45의 합성



[0548]

[0549] 중간체 4

[0550] 4'-브로모비페닐-3-아민



[0551]

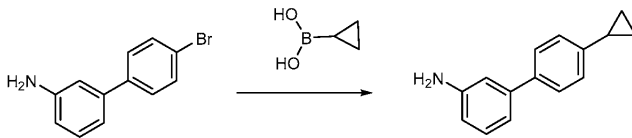
[0552] 탄산나트륨(2.9 g, 27.4 mmol, 3 eq)을 톨루엔-에탄올-물(40 mL-40 mL-4 mL) 중의 3-요오도아닐린(2.0 g, 9.1 mmol, 1 eq) 및 (4-브로모페닐)보론산(1.8 g, 9.1 mmol, 11 eq)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물에 아르곤을 10분 동안 퍼징하고, 촉매  $Pd(PPh_3)_4$ (1.0 g, 0.91 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 혼합물에 10분 동안 아르곤을 다시 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 농축하여 원하는 조질 화합물을 수득하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, 용리액으로서 헥산 중의 20% EtOAc)에 의해 정제하여 600 mg의 4'-브로모비페닐-3-아민을 수득하였다.

[0553] 수율: (0.600 g, 26%).

[0554] ES-MS  $[M+H]^+$ : 248.1 ;  $R_t = 1.96$  min (방법-B).

[0555] 중간체 5

[0556] 4'-사이클로프로필비페닐-3-아민



[0557]

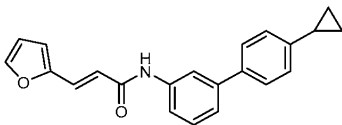
[0558]  $K_3PO_4$ (1.2 g, 5.7 mmol, 3 eq)를 톨루엔:물(14 mL:1 mL)의 혼합물 중의 4'-브로모비페닐-3-아민(0.47 g, 1.9 mmol, 1 eq), 사이클로프로필보론산(0.33 g, 3.8 mmol, 2 eq),  $Pd(OAc)_2$ (0.042 g, 0.19 mmol, 0.1 eq) 및 트리 사이클로헥실포스핀(톨루엔 중의 20% 용액)(0.120 g, 0.19 mmol, 0.1 eq)의 아르곤 퍼징 용액에 첨가하였다. 혼합물에 10분 동안 아르곤을 다시 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 유기 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조하고, 용매를 감압 하에 증류하여 원하는 화합물을 조질 물질로서 수득하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, 용리액으로서 헥산 중의 10-15% EtOAc)에 의해 정제하여 0.25 g의 4'-사이클로프로필비페닐-3-아민을 수득하였다.

[0559] 수율: (0.250 g, 63%).

[0560] ES-MS  $[M+H]^+$ : 210.2;  $R_t$  = 1.90 min (방법-B).

[0561] 실시예 45

[0562] (E)-N-(4'-사이클로프로필아비페닐-3-일)-3-(푸란-2-일)아크릴아미드



[0563]

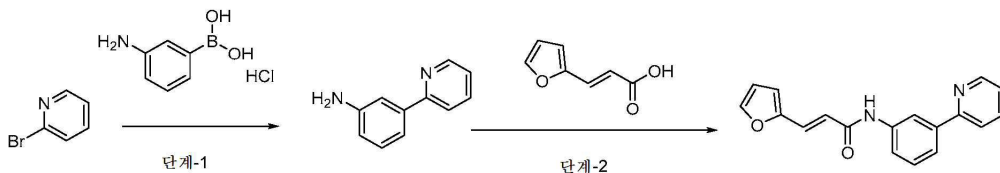
[0564] 표제 화합물을 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴산을 사용하여 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고, 담황색 고체로서 단리하였다.

[0565] 수율: (0.143 g, 36%).

[0566] ES-MS  $[M+H]^+$ : 330.2 ;  $R_t$  = 2.15 min (방법-B).

[0567]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 8.4Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.67-6.62 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.00-0.95(m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H).

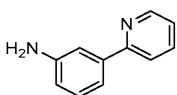
[0568] 실시예 46의 합성



[0569]

[0570] 중간체 6

[0571] 3-(피리딘-2-일)아닐린



[0572]

[0573] 탄산칼륨(2.63 g, 19.1 mmol, 3 eq)을 DME:물(6 mL:0.15 mL) 중의 2-브로모피리딘(0.600 g, 6.37 mmol, 1 eq) 및 3-아미노페닐보론산 하이드로클로라이드(0.165 g, 0.95 mmol, 0.15 eq)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물에 10분 동안 아르곤을 퍼징하고, 촉매량의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.737 g 0.63 mmol, 0.1 eq)을 첨가하였다. 혼합물에 10분 동안 아르곤을 다시 퍼징하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM(100 mL)으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 농축하여 조질 3-(피리딘-2-일)아닐린을 수득하였다. 조질 화합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200; 용리액으로서 헥산 중의 35% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 300 mg의 3-(피리딘-2-일)아닐린을 수득하였다.

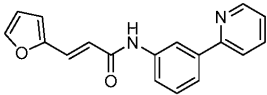
[0574] 수율: (0.300 g, 46%).

[0575] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 171.1; Rt = 0.59 min (방법-B).

[0576] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.68-8.66 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 3.77 (br s, 2H).

[0577] **실시예 46**

[0578] (E)-3-(푸란-2-일)-N-(3-(피리딘-2-일)페닐)아크릴아미드



[0579]

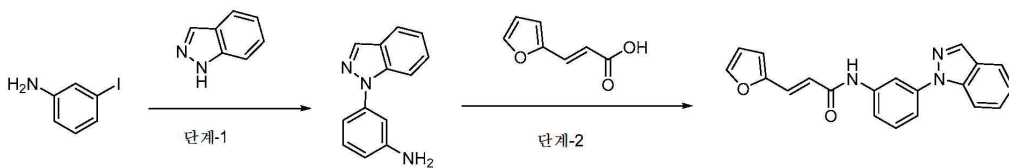
[0580] 표제 화합물을 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴산을 사용하여 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고, 백색 고체로서 단리하였다.

[0581] 수율: (0.043 g, 26%).

[0582] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 291.2; Rt = 1.69 min (방법-B).

[0583] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.36(s, 1H), 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 7.91-7.90 (m, 2H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.47-7.36(m, 3H), 6.88-6.87 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 2H).

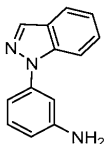
[0584] **실시예 47의 합성**



[0585]

[0586] **중간체 7**

[0587] 3-(1H-인다졸-1-일)아닐린



[0588]

[0589] 단계-1: K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(3.74 g, 17.6 mmol, 3 eq)를 1,4-디옥산:물(30 mL:3 mL) 중의 3-요오도아닐린(1.29 g, 5.9 mmol, 1 eq), 인다졸(0.700 g, 5.9 mmol, 1 eq), 구리(I) 요오다이드(CuI)(0.560 g, 2.9 mmol, 0.5 eq) 및 DMEDA(0.31 g, 3.5 mmol, 0.6 eq)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물에 10분 동안 아르곤을 다시 퍼징하였다. 혼합물에 10분 동안 아르곤을 다시 퍼징하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 생성물을 EtOAc를 사용하여 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서

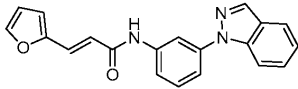
건조하고, 용매를 감압 하에 증류시켜 3-(1H-인다졸-1-일)아닐린 조질 물질을 수득하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, 용리액으로서 헥산 중의 20% EtOAc)에 의해 정제하여 0.5 g의 3-(1H-인다졸-1-일)아닐린을 수득하였다.

[0590] 수율: (0.500 g, 40%).

[0591]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.31 (s, 1H), 8.30-7.80 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.97-6.85(m, 1H), 6.59-6.57 (m, 1H), 5.42 (br s, 2H).

[0592] **실시예 47**

[0593] (E)-N-(3-(1H-인다졸-1-일)페닐)-3-(푸란-2-일)아크릴아미드



[0594]

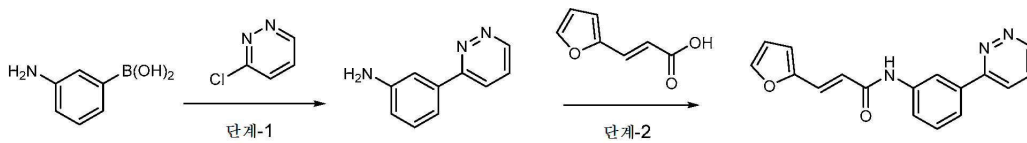
[0595] 표제 화합물을 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴산을 사용하여 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고, 회백색 고체로서 단리하였다.

[0596] 수율: (0.066 g, 21%).

[0597] ES-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 33.02;  $R_t$  = 2.01 min (방법-B).

[0598]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.60-7.48 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 2H).

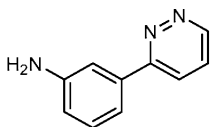
[0599] **실시예 48의 합성**



[0600]

[0601] **중간체 8**

[0602] 3-(피리다진-3-일)아닐린



[0603]

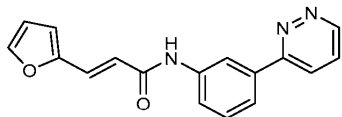
[0604] 단계-1: 탄산세슘(5.5 g, 17.1 mmol, 3 eq)을 디옥산: 물(20 mL, 2 mL) 중의 3-클로로피리다진(0.650 g, 5.7 mmol, 1 eq) 및 (3-아미노페닐)보론산(0.859 g, 6.27 mmol, 1.1 eq)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물에 아르곤을 10분 동안 퍼징하고, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.658 g, 0.57 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 혼합물에 10분 동안 아르곤을 다시 퍼징하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 농축하여 조질 물질을 수득하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200 메쉬; 용리액으로서 헥산 중의 50% EtOAc)에 의해 정제하여 60 mg의 3-(피리다진-3-일)아닐린을 수득하였다.

[0605] 수율: (0.220 g).

[0606] ES-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 171.97 ;  $R_t$  = 0.48 min (방법-C).

[0607] **실시예 48**

[0608] (E)-3-(푸란-2-일)-N-(3-(피리다진-3-일)페닐)아크릴아미드



[0609]

[0610] 표제 화합물을 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴산을 사용하여 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고, 백색 고체로서 단리하였다.

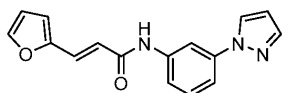
[0611] 수율: (0.016 g, 4%).

[0612] ES-MS [M-H]<sup>+</sup>: 290.09 Rt = 1.74 min (방법-C).

[0613] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.41(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.17(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89-7.78(m, 4H), 7.52(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.40(m, 1H), 6.68(s, 1H), 6.64-6.3(m, 2H).

[0614] **실시예 49**

[0615] (E)-N-(3-(1H-피라졸-1-일)페닐)-3-(푸란-2-일)아크릴아미드



[0616]

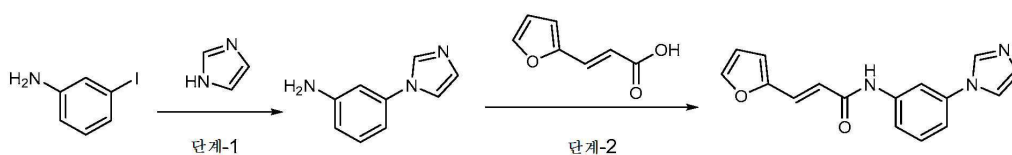
[0617] 표제 화합물을 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴산을 사용하여 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고, 갈색 고체로서 단리하였다.

[0618] 수율: (0.054 g, 17%).

[0619] ES-MS [M-H]<sup>+</sup>: 278.17 ; Rt = 1.92 min (방법-C).

[0620] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.39 (s, 1H), 8.43-8.42 (m, 1H), 8.28-8.27 (m, 1H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 6.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.66-6.62 (m, 2H), 6.55 (s, 1H).

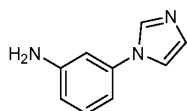
[0621] **실시예 50의 합성**



[0622]

[0623] **중간체 9**

[0624] 3-(1H-이미다졸-1-일)아닐린



[0625]

[0626] 단계-1: DMF(10 mL) 중의 3-요오도아닐린(0.500 g, 2.28 mmol, 1 eq) 및 이미다졸(0.233 g, 3.42 mmol, 1.5 eq)의 용액에 제삼인산칼륨(1.45 g, 6.85 mmol, 3 eq) 및 구리(I) 요오다이드(0.043 g, 0.22 mmol, 0.1 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 120°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, DMF를 감압 하에 증발시켰다. 그 다음, 이를 디클로로메탄 중 10% 메탄올로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 용리액으로서 디클로로메탄 중의 15% 메탄올을 사용하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(230-400 실리카)에 의해 정제하여 3-(1H-이미다졸-1-일)아닐린을 갈색 검으로부터 수득하였

다.

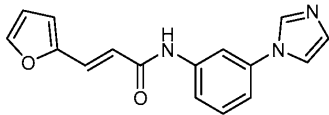
[0627] 수율: (0.150 g, 41%).

[0628] ES-MS [M-H]<sup>+</sup>: 160.08 ; Rt = 4.61 min (방법-B).

[0629] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.82(s, 1H), 7.24-7.22(m, 1H), 7.20(s, 1H), 7.17(s, 1H), 6.77-6.74(m, 1H), 6.68-6.64(m, 2H), 3.86(br, 2H).

[0630] **실시예 50**

[0631] (E)-N-(3-(1H-이미다졸-1-일)페닐)-3-(푸란-2-일)아크릴아미드



[0632]

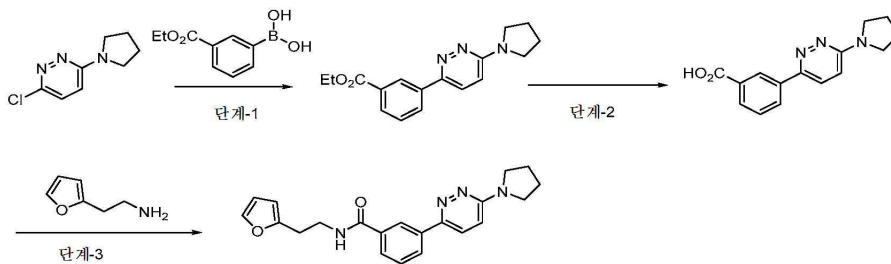
[0633] 표제 화합물을 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴산을 사용하여 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고, 담황색 고체로서 단리하였다.

[0634] 수율: (0.026 g, 10%).

[0635] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 280.06; Rt = 1.44 min (방법-A).

[0636] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 3H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.50-6.44 (m, 2H).

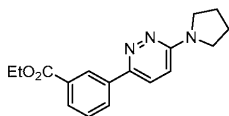
[0637] **실시예 51의 합성**



[0638]

[0639] **중간체 10**

[0640] 에틸 3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)벤조에이트



[0641]

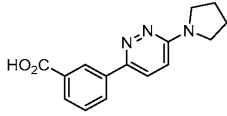
[0642] 단계-1: 탄산나트륨(3.48 g, 32.8 mmol, 3 eq)을 디옥산:물(40 ml:4 ml) 중의 3-클로로-6-(피롤리딘-1-일)피리다진(2.0 g, 10.9 mmol, 1 eq) 및 (3-(에톡시카르보닐)-페닐)보론산(3.19 g, 16.4 mmol, 1.5 eq)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물에 아르곤을 10분 동안 퍼징하고, XPhos(2.08 g, 4.4 mmol, 0.4 eq) 및 Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(0.99 g, 1.1 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 혼합물에 10분 동안 아르곤을 다시 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM(100 mL)으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 농축하여 조질 화합물을 수득하였다. 조질 물질을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬; pet 에테르 중의 30-40% EtOAc)에 의해 정제하여 2.2 g의 에틸 3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)벤조에이트를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0643] 수율: (2.2 g, 67%).

[0644] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 298.01; Rt = 1.57 min (방법-C).

[0645] **중간체 11**

[0646] 3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)벤조산



[0647]

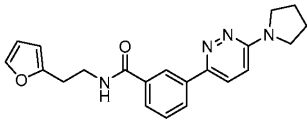
[0648] 단계-2: LiOH·H<sub>2</sub>O(0.62 g, 14.8 mmol, 2 eq)를 0°C에서 MeOH:물(44 mL:4.4 mL) 중의 에틸 3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)벤조에이트(2.20 g, 0.74 mmol, 1 eq)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 물(20 mL)로 희석하고, 0°C에서 2 N HCl로 산성화하였다. 생성물을 침전시키고, 이를 여과하고 진공 하에 건조하여 조질 3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)벤조산을 수득하였다. 조질 물질을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0649] 수율: (1.0 g, 50%).

[0650] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 270.25; Rt = 0.29 min (방법-A).

[0651] **실시예 51**

[0652] N-(2-(푸란-2-일)에틸)-3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)벤즈아미드



[0653]

[0654] 표제 화합물을 실시예 42에 설명된 절차에 따라 합성하고, 담황색 고체로서 단리하였다.

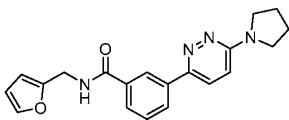
[0655] 수율: (0.075 g, 37%).

[0656] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 363.2 ; Rt = 1.54 min (방법-B).

[0657] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.74-8.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99-7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 6.99-6.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.36-6.35 (m, 1H), 6.19-6.18 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 6H), 2.92-2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.02-1.98 (m, 4H).

[0658] **실시예 52**

[0659] N-(푸란-2-일메틸)-3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)벤즈아미드



[0660]

[0661] 표제 화합물을 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고, 담황색 고체로서 단리하였다.

[0662] 수율: (0.060 g, 31%).

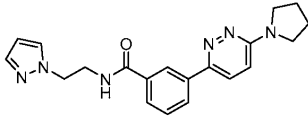
[0663] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 349.2; Rt = 1.50 min (방법-B).

[0664] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.11-9.09 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97-7.95

(d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.89-7.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.58- 7.54 (m, 2H), 6.98-6.96 (d,  $J = 9.6$  Hz 1H), 6.41-6.40 (m, 1H), 6.30-6.29 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 4H), 2.01-1.98 (m, 4H).

[0665] 실시예 53

[0666] N-(2-(1H-피라졸-1-일)에틸)-3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)벤즈아미드



[0667]

[0668] 표제 화합물을 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고, 황색 고체로서 단리하였다.

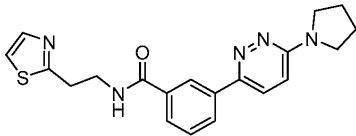
[0669] 수율: (0.071 g, 35%).

[0670] ES-MS  $[M+H]^+$ : 363.2;  $R_t = 1.41$  min (방법-B).

[0671]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.72-8.69 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16-8.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.95-7.92 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.82-7.80 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57-7.53 (t,  $J = 8$  Hz 1H), 7.46-7.45 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.23-6.21 (m, 1H), 4.32 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.69-3.64 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2H). 3.54-3.50 (m, 4H), 2.01-1.98 (m, 4H).

[0672] 실시예 54

[0673] 3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)-N-(2-(티아졸-2-일)에틸)벤즈아미드



[0674]

[0675] 표제 화합물을 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고, 회백색 고체로서 단리하였다.

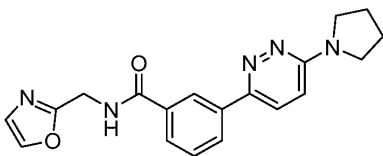
[0676] 수율: (0.0148 g, 6.56%).

[0677] ES-MS  $[M+H]^+$ : 380.20;  $R_t = 1.41$  min (방법-C).

[0678]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.40 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20-8.19 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.80-7.78 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.70-7.68 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.54-7.50 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.73-6.71 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.96-3.91 (q,  $J = 6$  Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.36-3.33 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 2.10-2.06 (m, 4H).

[0679] 실시예 55

[0680] N-(옥사졸-2-일메틸)-3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)벤즈아미드



[0681]

[0682] 표제 화합물을 실시예 42에 기재된 절차에 따라 합성하고, 백색 고체로서 단리하였다.

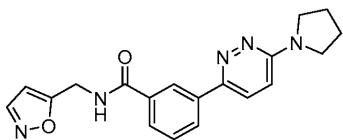
[0683] 수율: (0.025 g, 12%).

[0684] ES-MS  $[M+H]^+$ : 350.25 ;  $R_t = 1.36$  min (방법-C).

[0685]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.29 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.19 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.17 (s, 4H), 6.98(d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 4.62(d,  $J$  = 6 Hz 2H), 3.52-3.51 (m, 4H), 2.01-1.98 (m, 4H).

[0686] **실시예 56**

[0687] N-(이속사졸-5-일메틸)-3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)벤즈아미드



[0688]

[0689] 표제 화합물을 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고, 희백색 고체로서 단리하였다.

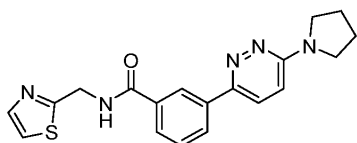
[0690] 수율: (0.048 g, 23%).

[0691] ES-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 350.21 ;  $R_t$  = 1.38 min (방법-C).

[0692]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.32-9.29 (t,  $J$  = 6 Hz, 1H), 8.52-8.49 (m, 2H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.98-7.96 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.60-7.56 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.67-4.65 (d,  $J$  = 6 Hz, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.00 (m, 4H).

[0693] **실시예 57**

[0694] 3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)-N-(티아졸-2-일메틸)벤즈아미드



[0695]

[0696] 표제 화합물을 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고, 희백색 고체로서 단리하였다.

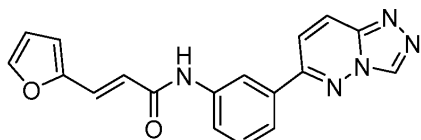
[0697] 수율: (0.022 g, 10%).

[0698] ES-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 366.21;  $R_t$  = 1.41 min (방법-C).

[0699]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.55-9.52 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21-8.19 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.98-7.96 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.92-7.90 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.00-6.97 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 4.79-4.78 (d,  $J$  = 6 Hz, 2H), 3.54-3.51 (m, 4H), 2.01-1.98 (m, 4H).

[0700] **실시예 58**

[0701] (E)-N-(3-([1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)페닐)-3-(푸란-2-일)아크릴아미드



[0702]

[0703] 표제 화합물을 (E)-3-(푸란-2-일)아크릴산을 사용하여 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고, 연갈색 고체로서 단리하였다.

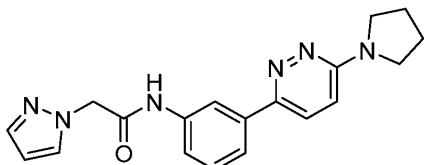
[0704] 수율: (0.018 g, 4%).

[0705] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 332.14; Rt = 1.72 min (방법-A).

[0706] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.48(s, 1H), 9.73(s, 1H), 8.49-8.47(m, 2H), 7.91-9.85 (m, 3H), 7.78(d, J = 8Hz, 1H), 7.55(t, J = 8Hz, 1H), 7.45-7.41(m, 1H), 6.88(d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.68-6.63 (m, 2H).

[0707] 실시예 59

[0708] 2-(1H-피라졸-1-일)-N-(3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)페닐)아세트아미드



[0709]

[0710] 표제 화합물을 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고 회백색 고체로서 단리하였다.

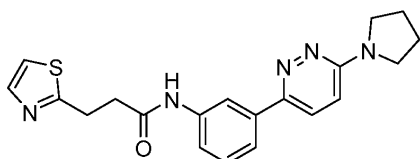
[0711] 수율: (57 mg, 26%).

[0712] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 349.24 ; Rt = 1.38 min (방법-C).

[0713] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.40 (s, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.43-7.39(t, J = 16 Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, J = 8Hz, 1H), 6.29-6.28 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.52-3.49 (m, 4H), 2.01-1.97 (m, 4H).

[0714] 실시예 60

[0715] N-(3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)페닐)-3-(티아졸-2-일)프로판아미드



[0716]

[0717] HATU(0.35 g, 0.93 mmol)를 0°C에서 DCM(10 mL) 중의 DIPEA(0.32 mL, 1.87 mmol) 및 3-(티아졸-2-일)프로판산 (0.1 g, 0.625 mmol)의 용액에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였다. 그 다음, 중간체 1(3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)아닐린)(0.15 g, 0.625 mmol)를 0°C에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 최소량의 중탄산나트륨 수용액으로 킨칭하고, 유기 생성물을 DCM(2 x 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조하였다. 용매를 감압 하에 증류하여 조질 화합물을 수득하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, 용리액으로서 DCM 중의 2-4% 메탄올)에 의해 정제하여 3-(1H-피라졸-1-일)-N-(3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)페닐)프로판아미드를 회백색 고체로서 수득하였다.

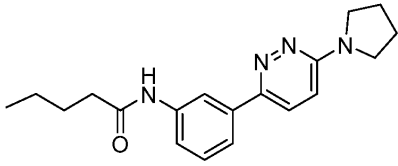
[0718] 수율: (70 mg, 29%).

[0719] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 380.24 ; Rt = 1.45 min (방법-C).

[0720] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80-7.77 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.40-7.36 (t, J = 16 Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.52-3.49 (m, 4H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.87-2.84 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.01-1.97 (m, 4H).

[0721] 실시예 61

[0722] N-(3-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)페닐)펜탄아미드



[0723]

[0724] 표제 화합물을 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고, 희백색 고체로서 단리하였다.

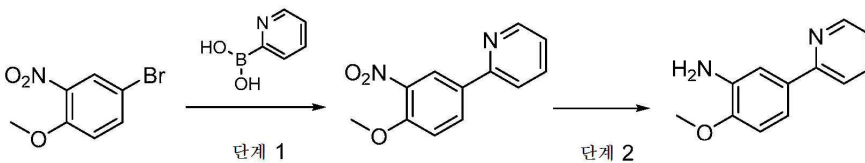
[0725] 수율: (68 mg).

[0726] ES-MS  $[M+H]^+$ : 325.17 ; Rt = 1.58 min (방법-B).

[0727]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.95 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80-7.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.39-7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.95-6.935 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.52-3.49 (t, J = 6.8Hz, 4H), 2.34-2.31 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.01-1.97 (m, 4H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 2H), 0.92-0.89 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0728] 중간체 12

[0729] 2-메톡시-5-(피리딘-2-일)아닐린



[0730]

[0731] 단계 1

[0732] 탄산칼륨(2.95 g, 21.7 mmol)을 톨루엔-에탄올(21 mL, 1:1 v/v) 중의 화합물 4-브로모-1-메톡시-2-니트로벤젠 (1.0 g, 4.34 mmol) 및 화합물 피리딘-2-일보론산(0.636 g, 4.77 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물에 10분 동안 아르곤을 퍼징하고, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.150 g, 0.130 mmol)를 첨가하였다. 혼합물에 10분 동안 아르곤을 다시 퍼징하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 100°C로 가열하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의해 모니터링함) 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에 농축하여 조질 화합물을 수득하였다. 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬; DCM 중의 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 0.1 g의 화합물 2-(4-메톡시-3-니트로페닐)피리딘을 수득하였다.

[0733] 수율: (0.1 g, 10.8%).

[0734] ES-MS  $[M+H]^+$ : 230.94; Rt = 1.85 min (방법-B).

[0735] 단계 2

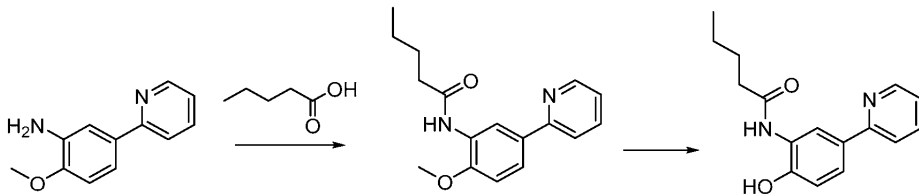
[0736] 메탄올(10 mL) 중의 화합물 2-(4-메톡시-3-니트로페닐)피리딘(0.1 g, 0.431 mmol)의 용액에 아르곤을 10분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물에 10% 탄소상 팔라듐(100 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 반응이 완료될 때까지(TLC에 의해 모니터링함) 2시간 동안 풍선 압력 하에 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에 농축하여 조질 화합물 7.5-3을 수득하였다. 조질 생성물을 그대로 다음 단계를 위해 수거하였다.

[0737] 수율: (0.1 g, 조질).

[0738] ES-MS  $[M+H]^+$ : 201.08; Rt = 0.77 min (방법-A).

[0739] 실시예 62

[0740] N-(2-하이드록시-5-(피리딘-2-일)페닐)펜탄아미드



[0741]

[0742] N-(2-메톡시-5-(피리딘-2-일)페닐)펜탄아미드를 실시예 42에 대해 설명된 절차에 따라 합성하고, 연갈색 고체로서 단리하였다.

[0743] 수율: (0.06 g, 42%).

[0744] ES-MS  $[M+H]^+$ : 285.02;  $R_t$  = 1.66 min (방법-B).

[0745] 후속적으로, DCM(10 mL) 중의 N-(2-메톡시-5-(피리딘-2-일)페닐)펜탄아미드(0.06 g, 0.211 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 테트라하이드로푸란(1 mL) 중의  $BBr_3$  1 M 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다(반응이 완료될 때까지, TLC에 의해 모니터링함). 반응 혼합물을 빙냉수로 쿨링하고, 고체를 여과하고, 중탄산나트륨의 포화 용액으로 세척하고, 진공 하에 건조하여 생성물 N-(2-하이드록시-5-(피리딘-2-일)페닐)펜탄아미드를 회백색 고체로서 수득하였다.

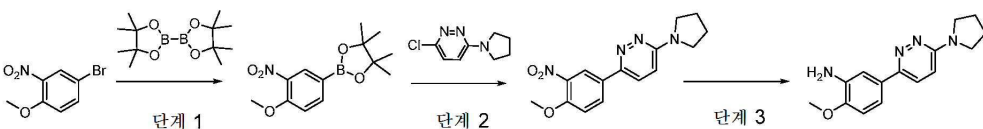
[0746] 수율: (0.02 g, 35%).

[0747] ES-MS  $[M+H]^+$ : 271.16;  $R_t$  = 1.53 min (방법-B).

[0748]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10.14 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.59-8.58 (m, 1H), 8.48-8.47 (d,  $J$  = 2Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.95-6.93 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 3H).

[0749] **중간체 13**

[0750] 2-메톡시-5-{6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일}아닐린



[0751]

[0752] **단계 1**

[0753] 아세트산칼륨(3.8 g, 0.0448 mmol)을 1,4-디옥산(60 mL) 중의 화합물 4-브로모-1-메톡시-2-니트로벤젠(2.0 g, 0.0078 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보란(3.9 g, 0.0157 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물에 아르곤을 10분 동안 퍼징하고,  $Pd(dppf)Cl_2$ (0.172 g, 0.00023 mmol)를 첨가하였다. 혼합물에 10분 동안 아르곤을 다시 퍼징하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 100°C로 가열하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의해 모니터링함) 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에 농축하여 조질 화합물 3-(4-메톡시-3-니트로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란)을 수득하였다. 조질 생성물을 그대로 다음 단계를 위해 수거하였다.

[0754] 수율: (2.5 g, 조질).

[0755] ES-MS  $[M+H]^+$ : 280;  $R_t$  = 3.40 min (방법-B).

[0756] **단계 2**

[0757] 탄산칼륨(2.47 g, 0.179 mmol)을 1,4 디옥산-에탄올-물(21 mL, 1:1:0.1 v/v/v) 중의 화합물 3-(4-메톡시-3-니트로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(2.5 g, 0.089 mmol) 및 화합물 3-클로로-6-(피롤리딘-1-일)피리다진(1.6 g, 0.089 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물에 아르곤을 10분 동안 퍼징하고,

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.310 g, 0.0027 mmol)를 첨가하였다. 혼합물에 아르곤을 10분 동안 다시 퍼징하였다. 반응 혼합물을 100℃로 16시간 동안 가열하였다. 출발 물질의 소비(TLC에 의해 모니터링함) 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에 농축하여 조질 화합물을 수득한 후, 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬; DCM 중의 4-6% 메탄올)에 의해 정제하여 화합물 3-(4-메톡시-3-니트로페닐)-6-(피롤리딘-1-일)피리다진을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0758] 수율: (1.0 g, 41%).

[0759] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 301; Rt = 1.46 min (방법-B).

[0760] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.49 (s, 1H), 8.33-8.30 (m, 1H), 7.99-7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.448-7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 4H), 2.01-1.97 (m, 4H).

[0761] **단계 3**

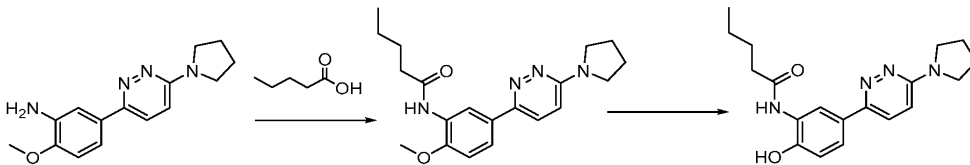
[0762] 메탄올(10 mL) 중의 화합물 3-(4-메톡시-3-니트로페닐)-6-(피롤리딘-1-일)피리다진(0.5 g, 0.018 mmol)의 용액에 아르곤을 10분 동안 퍼징하고, 10% 탄소상 팔라듐(200 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소화된 분위기 하에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에 농축하여 조질 화합물 2-메톡시-5-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)아닐린을 수득하였다. 조질 생성물을 그대로 다음 단계를 위해 수거하였다.

[0763] 수율: (400 mg, 88.8%).

[0764] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 271.17; Rt = 1.23 min (방법-B).

[0765] **실시예 63**

[0766] N-(2-하이드록시-5(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)페닐)펜탄아미드



[0767]

[0768] HATU(1.125 g, 2.962 mmol)를 0℃에서 DMF(5 mL) 중의 화합물 2-메톡시-5-(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)아닐린(0.40 g, 1.48 mmol), 펜탄산(0.181 g, 1.77 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.72 mL, 4.44 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하고, 유기 생성물을 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, 용리액으로서 DCM 중의 2-4% 메탄올)에 의해 정제하여 생성물 N-(2-메톡시-5(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)페닐)펜탄아미드를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0769] 수율: (0.4 g, 76%).

[0770] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 355 ; Rt = 1.67 min (방법-B).

[0771] 후속적으로, DCM(10 mL) 중의 화합물 N-(2-메톡시-5(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)페닐)펜탄아미드(0.4 g, 0.11 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 테트라하이드로푸란(2.2 mL, 0.22 mmol) 중의 BBr<sub>3</sub> 1 M 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 반응이 완료될 때까지(TLC에 의해 모니터링함) 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 빙냉수를 첨가하고, 고체를 여과하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 진공 하에 건조하여 N-(2-하이드록시-5(6-(피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)페닐)펜탄아미드를 회백색 고체로서 수득하였다.

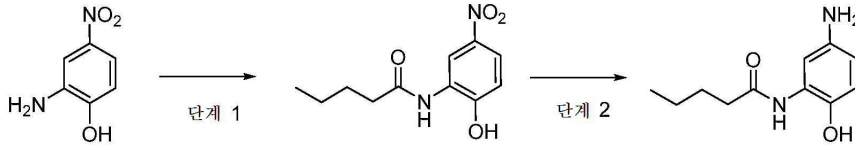
[0772] 수율: (0.150 mg, 40%).

[0773] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 341.25 ; Rt = 1.50 min (방법-B).

[0774]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.13 (br s, 1H), 8.52-8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55-7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.82-6.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.36-6.34 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 4H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 4H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.33-1.31 (m, 2H), 0.92-0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0775] **중간체 14**

[0776] N-(5-아미노-2-하이드록시페닐)펜탄아미드



[0777]

[0778] **단계 1**

[0779] HATU(7.40 g, 19.47 mmol)를 0°C에서 DCM(20 mL) 중의 2-아미노-4-니트로페놀(1.5 g, 9.74 mmol), 펜산산(1.19 g, 11.66 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(8.91 mL, 48.70 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 퀀칭하고, 유기 생성물을 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, 용리액으로서 DCM 중의 2-4% 메탄올)에 의해 정제하여 생성물 N-(2-하이드록시-5-니트로페닐)펜탄아미드를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0780] 수율: (1.0 g, 43%).

[0781] ES-MS  $[\text{M}-\text{H}]^+$ : 237.08; Rt = 2.012 min (방법-C).

[0782] **단계 2**

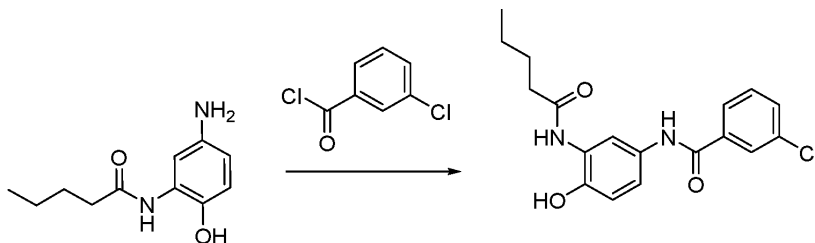
[0783] 10% 탄소상 Pd(200 mg)를 아르곤 분위기 하에 메탄올 중의 화합물 N-(2-하이드록시-5-니트로페닐)펜탄아미드(0.380 g, 1.59 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 수소 가스를 2시간 동안 반응물에 퍼징하였다. 반응물을 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에 농축하여 조질 화합물 N-(5-아미노-2-하이드록시페닐)펜탄아미드를 수득하였다. 조질 생성물을 그대로 다음 단계를 위해 수거하였다.

[0784] 수율: (0.3 g, 조질).

[0785] ES-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 209.08; Rt = 1.34min (방법-B).

[0786] **실시예 64**

[0787] 3-클로로-N-(4-하이드록시-3-펜탄아미도페닐)벤즈아미드



[0788]

[0789] 3-클로로벤젠-1-실포닐 클로라이드(0.24 mL, 1.6 mmol)을 0°C에서 피리딘(10 mL) 중의 N-(5-아미노-2-하이드록시페닐)펜탄아미드(0.300 g, 1.79 mmol)의 교반된 용액에 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 최소량의 중탄산나트륨 수용액으로 퀀칭하고, 유기 생성물을 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조하였다. 용매를 감압 증류하여 조질 화합물을 수득하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, 용리액으로서 DCM 중의 2-4% 메탄올)에 의해 정제하여 생성물 3-클로로-N-(4-하이드록시-3-펜탄아미도페닐)벤즈아미드를 수득하였다.

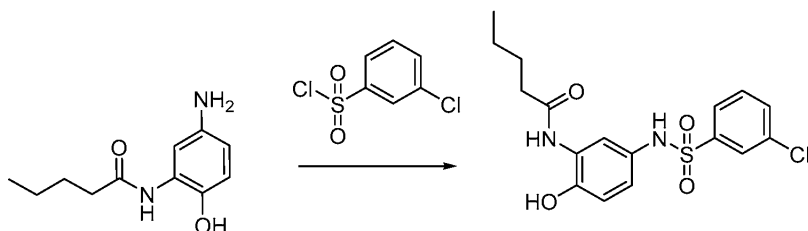
[0790] 수율: (76 mg).

[0791] ES-MS [M-H]<sup>+</sup>:345.14; Rt = 2.13 min (방법-C).

[0792] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.16 (s, 1H), 9-10 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 6.65-7.64 (m, 1H), 7.56-7.52 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.83-6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.35-2.45 (t, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 2H), 0.92-0.88 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0793] 실시예 65

[0794] N-(5-(3-클로로페닐설폰아미도)-2-하이드록시페닐)펜탄아미드



[0795]

[0796] 화합물 N-(5-아미노-2-하이드록시페닐)펜탄아미드(0.3 g, 1.44 mmol)를 피리딘(5 mL)에 첨가하였다. 반응 물질을 교반하고, 0℃로 냉각시킨 다음, 3-클로로벤젠-1-설폰일 클로라이드(0.344 g, 1.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 쉐킷하고, 유기 생성물을 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, 용리액으로서 DCM 중의 2-4% 메탄올)에 의해 정제하여 생성물 N-(5-(3-클로로페닐설폰아미도)-2-하이드록시페닐)펜탄아미드를 수득하였다.

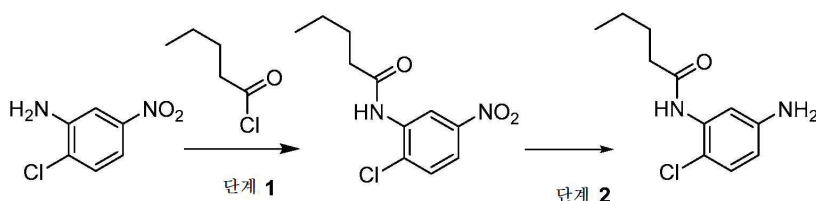
[0797] 수율: (60 mg).

[0798] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>:383.14; Rt = 2.02 min (방법-C).

[0799] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.89 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 3H), 6.71-6.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.62-6.60 (dd, J = 11 Hz, 1H), 2.37-2.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 2H), 0.90-0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0800] 중간체 15

[0801] N-(5-아미노-2-클로로페닐)펜탄아미드



[0802]

[0803] 단계 1

[0804] DCM(20 mL) 중의 3-클로로-6-니트로피리딘-2-아민(500 mg, 2.88 mmol), 펜타노일 클로라이드(381 mg, 3.16 mmol) 및 피리딘(340 mg, 4.31 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 감압 하에 증발시키고, 바이오타지(Biotage)(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 8:1)에 의해 정제하여 N-(3-클로로-6-니트로피리딘)-2-일)펜탄아미드를 황색 고체로서 수득하였다.

[0805] 수율: (690 mg, 88.2%).

[0806] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 257.0 (방법-F).

[0807]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.80 (1H, s), 8.72 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.02-7.99 (1H, dd,  $J = 2.8$  Hz, 8.8 Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 2.48 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.64-1.57 (2H, m), 1.40-1.31 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

[0808] **단계 2**

[0809] 에탄올(25 mL) 중의 N-(2-클로로-5-니트로페닐)펜탄아미드(450 mg, 1.75 mmol)의 용액에 라니-니켈(513 mg, 8.75 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 수소 하에 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 진공에서 농축하고, 바이오타지(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:2)에 의해 정제하여 N-(5-아미노-2-클로로페닐)펜탄아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

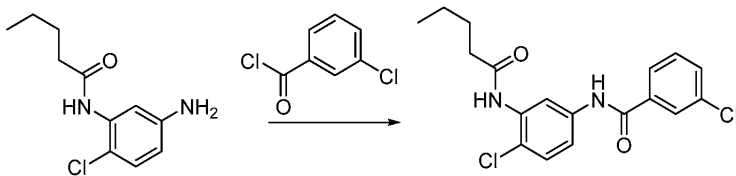
[0810] 수율: (120 mg, 29.2%).

[0811] ES-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 227.1 (방법-G).

[0812]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.08 (1H, s), 7.04 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.93 (1H, s), 6.37-6.35 (1H, dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.4 Hz), 5.25 (2H, s), 2.32 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.60-1.53 (2H, m), 1.38-1.28 (2H, m), 0.90 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

[0813] **실시예 66**

[0814] 3-클로로-N-(4-클로로-3-펜탄아미도페닐)벤즈아미드



[0815]

[0816] 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 N-(5-아미노-2-클로로페닐)펜탄아미드(80 mg, 0.352 mmol), 3-클로로벤조일 클로라이드(67.7 mg, 0.387 mmol) 및 피리딘(83 mg, 1.05 mmol)의 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(25 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 분취용 HPLC(중탄산 암모늄/물/아세토니트릴)에 의해 정제하여 3-클로로-N-(4-클로로-3-펜탄아미도페닐)-벤즈아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

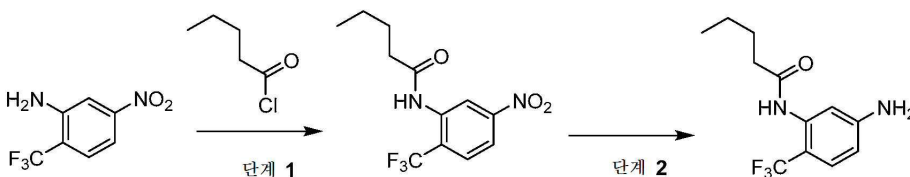
[0817] 수율: (60.5 mg, 47.2%).

[0818] ES-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 365.1 (방법-H).

[0819]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.47 (1H, s), 9.46 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.02 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz), 7.93-7.91 (1H, m), 7.70-7.66 (1H, m), 7.58 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 2.39 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.63-1.56 (2H, m), 1.40-1.31 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

[0820] **중간체 16**

[0821] N-(5-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아미드



[0822]

[0823] **단계 1**

[0824] DCM(4 mL) 중의 5-니트로-2-(트리플루오로메틸)아닐린(170 mg, 0.82 mmol) 및 피리딘(148 mg, 1.23 mmol)의 혼

합물에 0°C에서 DCM(2 mL) 중의 펜타노일 클로라이드(129 mg, 1.64 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 73:27)에 의해 정제하여 N-(5-니트로-2-(트리플루오로메틸)-페닐)펜탄아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0825] 수율: (0.21 g, 87.8%).

[0826] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 291.1 (방법-E).

[0827] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.84 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 2.41 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.60-1.57 (2H, m), 1.36-1.31 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[0828] **단계 2**

[0829] 메탄올(20 mL) 중의 N-[5-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐]펜탄아미드(210 mg, 0.72 mmol) 및 라니 니켈(50 mg)의 혼합물을 실온에서 6시간 동안 H<sub>2</sub> 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하여 라니 니켈을 제거하였다. 여액을 농축하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 N-(5-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아미드를 황색 고체로서 수득하였다.

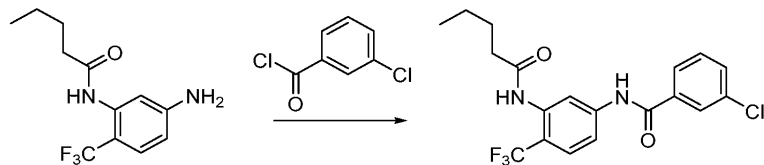
[0830] 수율: (0.15 g, 79.7%).

[0831] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 261.0 (방법-E).

[0832] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.13 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.56 (1H, s), 6.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.83 (2H, s), 2.26 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.55-1.52 (2H, m), 1.34-1.28 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[0833] **실시예 67**

[0834] 3-클로로-N-(3-펜탄아미도-4-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아미드



[0835]

[0836] DCM(8 mL) 중의 N-[5-아미노-2-(트리플루오로메틸)페닐]펜탄아미드(150 mg, 0.57 mmol) 및 피리딘(136 mg, 1.72 mmol)의 혼합물을 0°C에서 DCM(3 mL) 중의 3-클로로벤조일 클로라이드(151 mg, 864 μmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축하고, PREP-HPLC(높은 pH)에 의해 정제하여 3-클로로-N-(3-펜탄아미도-4-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

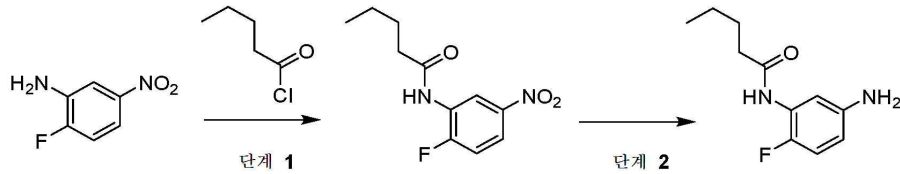
[0837] 수율: (0.0944 g, 수율 41.2%).

[0838] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 399.1 (방법-E).

[0839] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.67 (1 H, s), 9.54 (1 H, s), 8.04 (1 H, s), 7.94-7.90 (3 H, m), 7.71 (2 H, t, J = 9.2 Hz), 7.59 (1 H, t, J = 8.0 Hz), 2.34 (2 H, t, J = 6.8 Hz), 1.60-1.56 (2 H, m), 1.37-1.32 (2 H, m), 0.81 (3 H, t, J = 7.6 Hz).

[0840] **중간체 17**

[0841] N-(5-아미노-2-플루오로페닐)펜탄아미드



[0842]

[0843] 단계 1

[0844] DCM(15 mL) 중의 2-플루오로-5-니트로아닐린(468 mg, 3.0 mmol) 및 피리딘(474 mg, 6.0 mmol)의 혼합물을 0°C에서 DCM(2 mL) 중의 펜타노일 클로라이드(540 mg, 4.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 DCM(100 mL)에 용해시켰다. 유기층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 90:10)에 의해 정제하여 N-(2-플루오로-5-니트로페닐)펜탄아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0845] 수율: (500 mg, 69.4%).

[0846] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 241.1 (방법-E).

[0847] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.12 (1 H, s), 9.00-8.98 (1 H, m), 8.03-8.01 (1 H, m), 7.55 (1 H, t, J = 10 Hz), 2.50-2.43 (2 H, m), 1.60-1.56 (2 H, m), 1.36-1.30 (2 H, m), 0.92-0.86 (3 H, m).

[0848] 단계 2

[0849] 메탄올(40 mL) 중의 N-(2-플루오로-5-니트로페닐)펜탄아미드(500 mg, 2.08 mmol) 및 라니 니켈(50 mg)의 혼합물을 수소 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 라니 니켈을 제거하였다. 여액을 농축하고, 실리카겔 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 35:65)에 의해 정제하여 N-(5-아미노-2-플루오로페닐)펜탄아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

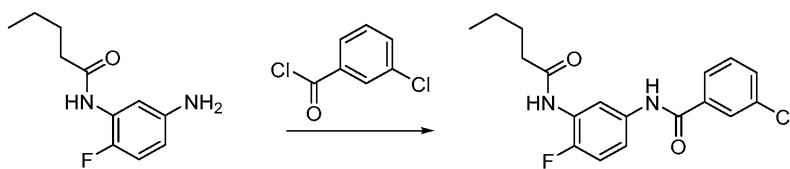
[0850] 수율: (350 mg, 80%).

[0851] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 211.1 (방법-E).

[0852] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.32 (1 H, s), 7.10-7.08 (1 H, m), 6.86-6.81 (1 H, m), 6.27-6.24 (1 H, m), 4.92 (2 H, s), 2.32 (2 H, t, J = 6.8 Hz), 1.56-1.50 (2 H, m), 1.33-1.28 (2 H, m), 0.88 (3 H, t, J = 6.8 Hz).

[0853] 실시예 68

[0854] 3-클로로-N-(4-플루오로-3-펜탄아미도페닐)벤즈아미드



[0855]

[0856] DCM(4 mL) 중의 N-(5-아미노-2-플루오로페닐)펜탄아미드(106 mg, 0.504 mmol) 및 피리딘(79.1 mg, 1.00 mmol)의 혼합물을 0°C에서 DCM(1 mL) 중의 3-클로로벤조일 클로라이드(132 mg, 756 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 농축하고, 분취용 HPLC(높은 pH)에 의해 정제하여 3-클로로-N-(4-플루오로-3-펜탄아미도페닐)벤즈아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

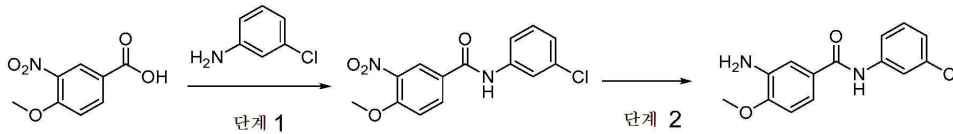
[0857] 수율: (64.1 mg, 36.6%).

[0858] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 349.1 (방법-E).

[0859]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.4 (1 H, s), 9.68 (1 H, s), 8.28-8.26 (1 H, m), 8.01 (1 H, s), 7.92-7.90 (1 H, m), 7.68-7.65 (1 H, m), 7.61-7.55 (2 H, m), 7.25-7.20 (1 H, m), 2.38 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 1.60-1.54 (2 H, m), 1.36-1.31 (2 H, m), 0.90 (3 H, t, J = 7.6 Hz).

[0860] **중간체 18**

[0861] 3-아미노-N-(3-클로로페닐)-4-메톡시벤즈아미드



[0862] **단계 1**

[0864] HATU(5.7 g, 15.2 mmol)를 0°C에서 DCM(30 mL) 중의 DIPEA(5.23 mL, 30.4 mmol) 및 화합물 4-메톡시-3-니트로벤조산(2.0 g, 10.1 mmol)의 용액에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 0°C에서 반응 혼합물에 3-클로로아닐린(1.4 g, 11.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 최소량의 중탄산나트륨 수용액으로 켄칭하고, 유기 생성물을 DCM(2 x 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조하였다. 용매를 감압 하에 증류하여 조질 화합물을 수득하였다. 조질 생성물을 용리액으로서 석유 에테르 중의 50-60% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피(100-200 실리카)에 의해 정제하여 N-(3-클로로페닐)-4-메톡시-3-니트로벤즈아미드를 희백색 고체로서 수득하였다.

[0865] 수율: (1.75 g, 56%).

[0866] ES-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 307.08 ; Rt = 2.23 min (방법-C).

[0867] **단계 2**

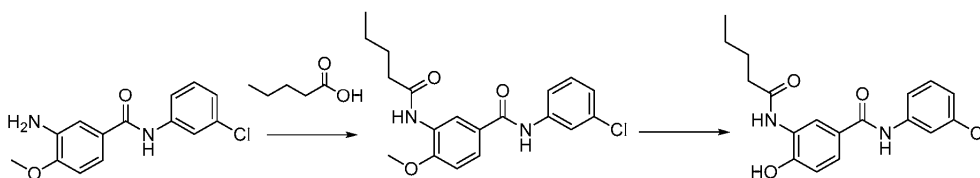
[0868] 아세트산(1.75 mL, 1.0 v.)을 실온에서 에탄올(10 mL) 및 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 철(Fe) 분말(3.1 g, 57.1 mmol) 및 화합물 N-(3-클로로페닐)-4-메톡시-3-니트로벤즈아미드(1.75 g, 5.7 mmol, 1.0 eq)의 현탁액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 증발시켜 순수한 화합물 3-아미노-N-(3-클로로페닐)-4-메톡시벤즈아미드를 농후한 액체로서 수득하였다.

[0869] 수율: (1.2 g, 76%).

[0870] ES-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 277.03; Rt = 1.86 min (방법-C).

[0871] **실시예 69**

[0872] N-(3-클로로페닐)-4-하이드록시-3-펜탄아미도벤즈아미드



[0873] HATU(0.165 g, 0.4 mmol)를 0°C에서 DMF(2 mL) 중의 DIPEA(0.12 mL, 0.7 mmol) 및 화합물 3-아미노-N-(3-클로로페닐)-4-메톡시벤즈아미드(0.1 g, 0.36 mmol)의 용액에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였다. 그 다음, 펜탄산(0.045 g, 0.4 mmol)을 0°C에서 반응 혼합물에 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 최소량의 중탄산나트륨 수용액으로 켄칭하고, 유기 생성물을 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조하였다. 용매를 감압 하에 증류하여 조질 화합물 N-(3-클로로페닐)-4-메톡시-3-펜탄아미도벤즈아미드를 수득하였다. 조질 생성물을 정제 없이 그대로 다음 단계에 사용하였다.

[0875] 수율: (0.08 g, 조질).

[0876] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 359.24; Rt = 2.19 min (방법-C).

[0877] 후속적으로, BBr<sub>3</sub>(DCM 중의 1 M; 1.1 mL, 1.1 mmol)을 0°C에서 DCM(2 mL) 중의 화합물 N-(3-클로로페닐)-4-메톡시-3-펜탄아미도벤즈아미드(0.08 g, 0.22 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 최소량의 중탄산나트륨 수용액으로 켄칭하고, 유기 생성물을 DCM(2 x 5 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조하였다. 용매를 감압 하에 증류하여 조질 화합물을 수득하였다. 조질 생성물을 용리액으로서 DCM 중의 2-3% 메탄올을 사용하여 컬럼 크로마토그래피(100-200 실리카)에 의해 정제하여 N-(3-클로로페닐)-4-하이드록시-3-펜탄아미도벤즈아미드를 회백색 고체로서 수득하였다.

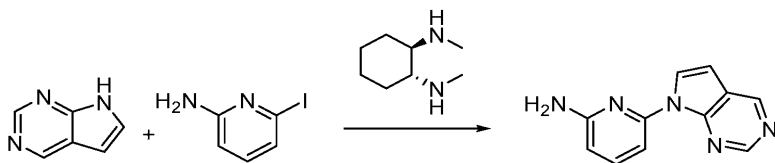
[0878] 수율: (0.020 g).

[0879] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 345.22; Rt = 2.08 min (방법-C).

[0880] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.50 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.33-8.33 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.94-7.93 (t, J = 4 Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.63-7.60 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.37-7.33 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.96-6.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.43-2.39 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 2H), 0.92-0.88 (t, J = 8 Hz, 3H).

[0881] **중간체 19**

[0882] 6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)피리딘-2-아민



[0883]

[0884] 1,4-디옥산 중의 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(100 mg, 0.839 mmol), 6-요오도피리딘-2-아민(200 mg, 1.00 mmol), 램다1-구리(1+) 요오다이드(15.9 mg, 0.0839 mmol), 인산삼칼륨(390 mg, 1.84 mmol) 및 (1R,2R)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(23.7 mg, 0.167 mmol)의 혼합물에서 공기를 아르곤으로 교체하고, 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 이를 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)에 의해 정제하여 6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)피리딘-2-아민을 백색 고체로서 수득하였다.

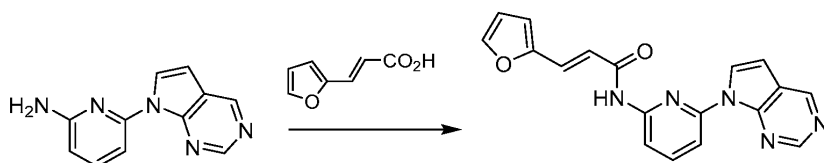
[0885] 수율: (0.070 g, 33.2%).

[0886] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 212.1 (방법-E).

[0887] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ 9.02 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.52 (1H, t, J = 7.6 Hz).

[0888] **실시예 70**

[0889] (E)-N-(6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)피리딘-2-일)-3-(푸란-2-일)아크릴아미드



[0890]

[0891] NMP(10 mL) 중의 (2E)-3-(푸란-2-일)프로프-2-엔산(214 mg, 1.55 mmol), HATU(589 mg, 1.55 mmol) 및 피리딘(0.2 mL)의 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)피리딘-2-아민(55 mg, 0.260 mmol)을 첨가하고, 마이크로파 조사 하에 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 역상 컬럼(물 및 아세

토니트릴 중의 0.01% 암모니아 및 중탄산암모늄)에 의해 정제하여 (E)-N-(6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)피리딘-2-일)-3-(푸란-2-일)아크릴아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

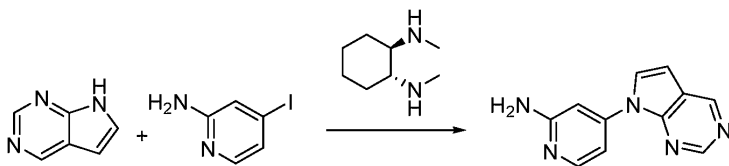
[0892] 수율: (19.9 mg, 25.2%).

[0893] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 332.1 (방법-E).

[0894] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.9 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.38 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.87 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.85 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.66-6.45 (1H, m).

[0895] **중간체 20**

[0896] 4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)피리딘-2-아민



[0897]

[0898] 1,4-디옥산 중의 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(300 mg, 2.5 mmol), 4-요오도피리딘-2-아민(832 mg, 3.78 mmol), 람다1-구리(1+) 요오다이드(48.0 mg, 0.25 mmol), 인산삼칼륨(1.16 g, 5.5 mmol) 및 (1R,2R)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(71.0 mg, 0.5 mmol)의 혼합물에서 공기를 아르곤으로 교체하고, 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이를 농축하고, 실리카겔 컬럼(DCM:에틸 아세테이트 = 2:1)에 의해 정제하여 4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)피리딘-2-아민(494 mg, 93.6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

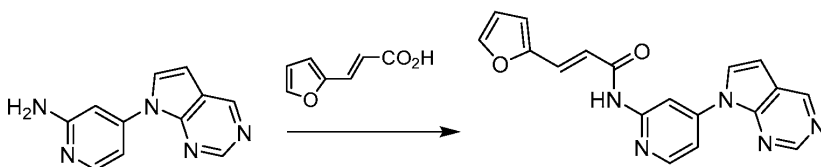
[0899] 수율: (0.494 g, 93.6%).

[0900] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 212.1 (방법-E).

[0901] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.15 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.09-8.06 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.10-7.08 (1H, m), 6.90 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.25 (2H, s).

[0902] **실시예 71**

[0903] (E)-N-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)피리딘-2-일)-3-(푸란-2-일)아크릴아미드



[0904]

[0905] NMP(10 mL) 중의 (E)-3-(푸란-2-일)프로프-2-엔산(392 mg, 2.80 mmol), HATU(1.06 g, 2.8 mmol), 디이소프로필에틸아민(361 mg, 200 mg) 및 피리딘(0.2 mL)의 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 여기에 4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)피리딘-2-아민(100 mg, 0.47 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 역상 컬럼(C18, 물 및 아세트니트릴 중의 0.01% 암모니아 및 중탄산암모늄)에 의해 정제하여 (E)-N-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)피리딘-2-일)-3-(푸란-2-일)아크릴아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0906] 수율: (68.6 mg, 44.1%).

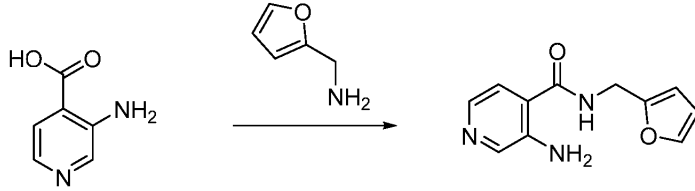
[0907] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 332.1 (방법-E).

[0908] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.9 (1H, s), 9.18 (1H, s), 9.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, s), 8.49

(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.18 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 2.0, 2.0 Hz), 7.49 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.98 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.85 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 1.6, 2.0 Hz).

[0909] **중간체 21**

[0910] 3-아미노-N-(푸란-2-일메틸)이소니코틴아미드



[0911]

[0912] 디메틸포름아미드(5 mL) 중의 3-아미노피리딘-4-카르복실산(690 mg, 4.99 mmol), 1-(푸란-2-일)메탄아민(580 mg, 5.98 mmol), HATU(570 mg, 1.5 mmol) 및 에틸비스(프로판-2-일)아민(1.92 g, 14.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(고 pH)에 의해 정제하여 3-아미노-N-(푸란-2-일메틸)이소니코틴아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

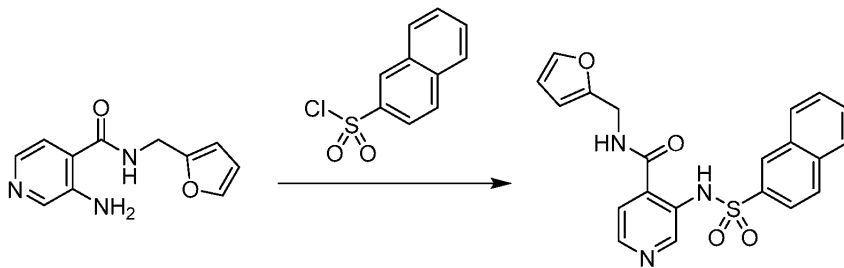
[0913] 수율: (300 mg, 27.7%).

[0914] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 218.1 (방법-E).

[0915] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.01-8.98 (1H, m), 8.13 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.57 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.49 (1H, s), 6.40-6.39 (1H, m), 6.28-6.27 (1H, m), 4.42 (2H, d, J = 5.6 Hz).

[0916] **실시예 72**

[0917] N-(푸란-2-일메틸)-3-(나프탈렌-2-설폰아미도)이소니코틴아미드



[0918]

[0919] 피리딘(1 mL) 중의 3-아미노-N-[(푸란-2-일)메틸]피리딘-4-카르복사미드(300 mg, 1.38 mmol) 및 나프탈렌-2-설폰닐 클로라이드(405 mg, 1.79 mmol)의 혼합물을 바이오타지 스미스 신테시스(Biotage Smith Synthesis)의 마이크로파 오븐에서 100°C에서 4시간 동안 조사하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 분취용 HPLC(고 pH)에 의해 정제하여 N-(푸란-2-일메틸)-3-(나프탈렌-2-설폰아미도)이소니코틴아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

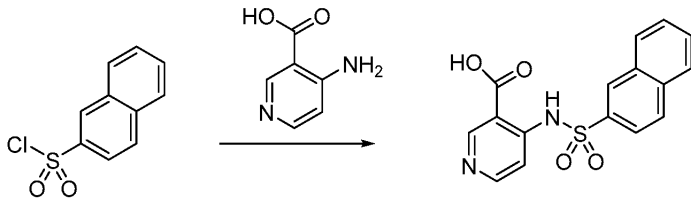
[0920] 수율: (91.7 mg, 16.3%).

[0921] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 408.1 (방법-E).

[0922] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.03 (1H, brs), 9.55 (1H, brs), 8.70 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.33 (1H, brs), 8.15-8.13 (1H, m), 8.03-8.01 (2H, m), 7.72-7.64 (3H, m), 7.60-7.57 (2H, m), 6.42-6.40 (1H, m), 6.28-6.27 (1H, m), 4.36-4.35 (2H, m).

[0923] **중간체 22**

[0924] 4-(나프탈렌-2-설폰아미도)니코틴산



[0925]

[0926] 에탄올/물=3:1(12 mL) 중의 나프탈렌-2-설폰닐 클로라이드(393 mg, 1.74 mmol), 4-아미노니코틴산(200 mg, 1.0 μmol) 및 디이소프로필에틸아민(935 mg, 7.25 mmol)의 용액을 마이크로파 오븐에서 85°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이를 농축하고, 역상 컬럼(C18, 물 및 아세트니트릴 중의 0.01% 암모니아 및 중탄산암모늄)에 의해 정제하여 4-(나프탈렌-2-설폰아미도)니코틴산을 고체로서 수득하였다.

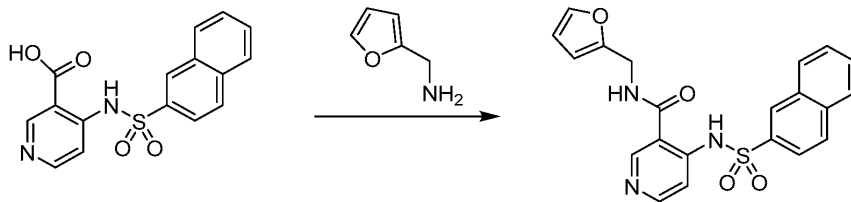
[0927] 수율: (139 mg, 42.3%).

[0928] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 329.1(방법-E).

[0929] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.75 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.17-8.12 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00-7.98 (1H, m), 7.81 (1H, dd, J = 1.6, 2.0 Hz), 7.68-7.61 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 6.0 Hz).

[0930] 실시예 73

[0931] N-(푸란-2-일메틸)-4-(나프탈렌-2-설폰아미도)니코틴아미드



[0932]

[0933] 디메틸포름아미드(10 ml) 중의 4-(나프탈렌-2-설폰아미도)니코틴산(139 mg, 0.42 mmol), HATU(192 mg, 0.51 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(163 mg, 1.26 mmol)의 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 용액에 1-(푸란-2-일)메탄아민(62 mg, 0.64 mmol)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 역상 컬럼(C18, 물 및 아세트니트릴 중의 0.01% 암모니아 및 중탄산암모늄)에 의해 정제하여 N-(푸란-2-일메틸)-4-(나프탈렌-2-설폰아미도)니코틴아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

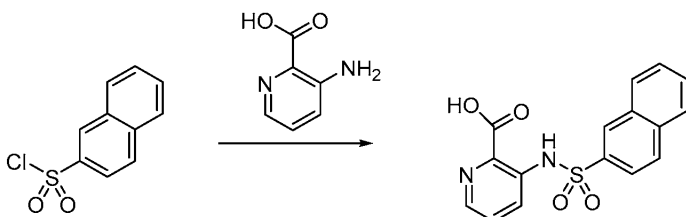
[0934] 수율: (55.4 mg, 16.5%).

[0935] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 408.2 (방법-F).

[0936] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.9 (1H, brs), 8.76 (1H, s), 8.43 (1H, m), 8.16-8.09 (2H, m), 7.98 (3H, d, J = 8.0 Hz), 7.75-7.73 (1H, m), 7.66-7.60 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.38 (1H, s), 6.27 (2H, d, J = 23.2 Hz), 4.51 (2H, d, J = 6.0 Hz).

[0937] 중간체 23

[0938] 3-(나프탈렌-2-설폰아미도)피콜린산



[0939]

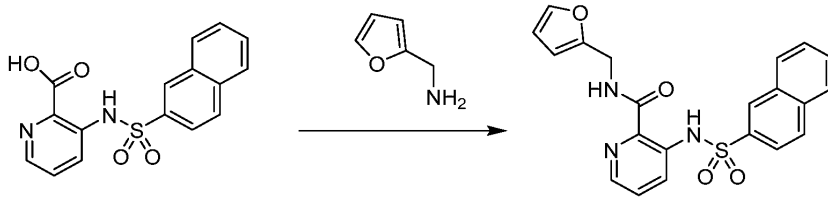
[0940] 에탄올/물=3:1(12 mL) 중의 나프탈렌-2-설포닐 클로라이드(339 mg, 1.50 mmol), 3-아미노니코틴산(138 mg, 1.0 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(774 mg, 6.0 mmol)의 용액을 85°C의 마이크로파 오븐에서 3시간 동안 교반하였다. 이를 농축하고, 역상 컬럼(C18, 물 및 아세토니트릴 중의 0.01% 암모니아 및 중탄산암모늄)에 의해 정제하여 3-(나프탈렌-2-설포나미도)피콜린산을 오일로서 수득하였다.

[0941] 수율: (310 mg, 조질).

[0942] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 329.1 (방법-F).

[0943] 실시예 74

[0944] N-(푸란-2-일메틸)-3-(나프탈렌-2-설포나미도)피콜린아미드



[0945]

[0946] 디메틸포름아미드(5 mL) 중의 3-(나프탈렌-2-설포나미도)피콜린산(74.6 mg, 0.22 mmol, 22% 순도), HATU(83.6 mg, 0.44 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(85.1 mg, 0.66 mmol)의 용액을 실온에서 10분간 교반하였다. 반응 혼합물에 1-(푸란-2-일)메탄아민(42.7 mg, 0.44 mmol)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 역상 컬럼(C18, 물 및 아세토니트릴 중의 0.01% 암모니아 및 중탄산 암모늄)에 의해 정제하여 N-(푸란-2-일메틸)-3-(나프탈렌-2-설포나미도)피콜린아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

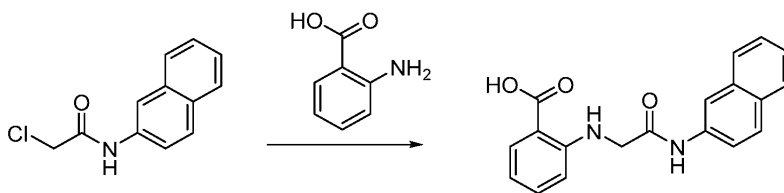
[0947] 수율: (14.4 mg, 16.0%).

[0948] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 408.1 (방법-E).

[0949] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.3 (1H, s), 9.59 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.07-8.00 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J = 1.6, 2.0 Hz), 7.73-7.65 (2H, m), 7.57 (2H, t, J = 12.0 Hz), 6.39 (1H, dd, J = 1.6, 2.0 Hz), 6.23 (1H, s), 4.44 (2H, d, J = 6.0 Hz)

[0950] 중간체 24

[0951] 2-((2-(나프탈렌-2-일아미노)-2-옥소에틸)아미노)벤조산



[0952]

[0953] 에탄올(10 mL) 중의 2-클로로-N-(나프탈렌-2-일)아세트아미드(657 mg, 3.00 mmol) 및 2-아미노벤조산(452 mg, 3.3 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(1.55 g, 12.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 오븐에서 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼(C18, 아세토니트릴/물(FA))에 의해 정제하여 2-((2-(나프탈렌-2-일아미노)-2-옥소에틸)아미노)벤조산을 갈색 고체로서 수득하였다.

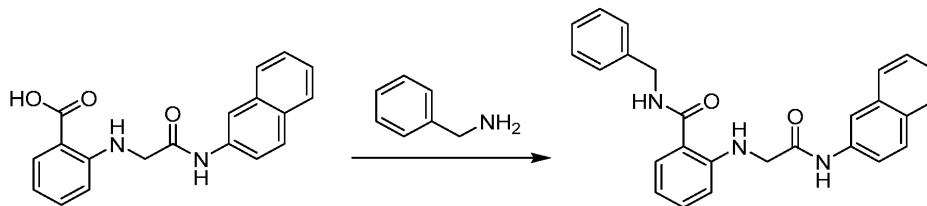
[0954] 수율: (115 mg, 11.9%).

[0955] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 321.1 (방법-E).

[0956] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.6 (1H, s), 10.5 (1H, s), 8.33 (2H, s), 7.89-7.81 (4H, m), 7.65-7.62 (1H, m), 7.50-7.46 (1H, m), 7.43-7.38 (2H, m), 6.65-6.60 (2H, m), 4.15 (2H, s).

[0957] 실시예 75

[0958] N-벤질-2-((2-(나프탈렌-2-일아미노)-2-옥소에틸)아미노)벤즈아미드



[0959]

[0960] DMF(5 mL) 중의 2-((2-(나프탈렌-2-일아미노)-2-옥소에틸)아미노)벤조산(30 mg, 94  $\mu\text{mol}$ ), HATH(41.8 mg, 110  $\mu\text{mol}$ ) 및 DIPEA(36 mg, 280  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 용액에 페닐메탄아민(15.0 mg, 140  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 역상 컬럼(C18, 아세토니트릴/물(중탄산암모늄))에 의해 정제하여 N-벤질-2-((2-(나프탈렌-2-일아미노)-2-옥소에틸)아미노)벤즈아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

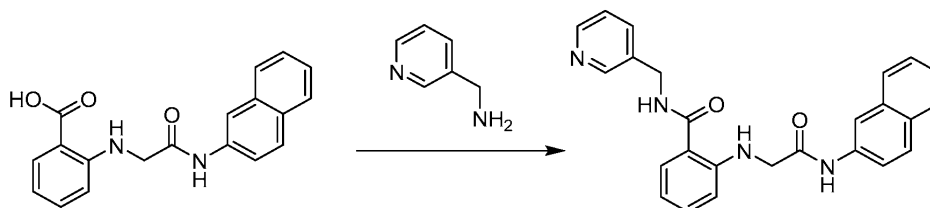
[0961] 수율: (15.7 mg, 40.8%).

[0962] ES-MS  $[M+H]^+$ : 410.1 (방법-E).

[0963]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ):  $\delta$  8.22 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.83-7.77 (3H, m), 7.60-7.57 (2H, m), 7.47-7.34 (7H, m), 7.28 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 6.76-6.69 (2H, m), 4.61 (2H, s), 4.09 (2H, s).

[0964] 실시예 76

[0965] 2-((2-(나프탈렌-2-일아미노)-2-옥소에틸)아미노)-N-(피리딘-3-일메틸)벤즈아미드



[0966]

[0967] DMF(5 mL) 중의 2-((2-(나프탈렌-2-일아미노)-2-옥소에틸)아미노)벤조산(35 mg, 110  $\mu\text{mol}$ ), HATU(46.0 mg, 120  $\mu\text{mol}$ ) 및 DIPEA(42.6 mg, 330  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 용액에 피리딘-3-일메탄아민(17.3 mg, 160  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 역상 컬럼(C18, 아세토니트릴/물(중탄산암모늄))에 의해 정제하여 2-((2-(나프탈렌-2-일아미노)-2-옥소에틸)아미노)-N-(3-일메틸)벤즈아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

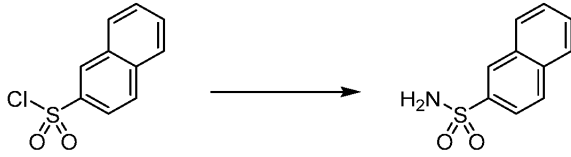
[0968] 수율: (25.1 mg, 55.3%).

[0969] ES-MS  $[M+H]^+$ : 411.2 (방법-E).

[0970]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.4 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.57 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.32 (2H, s), 7.98 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.89-7.80 (3H, m), 7.67 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.61-7.56 (2H, m), 7.48 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.42 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.35-7.32 (1H, m), 6.66-6.61 (2H, m), 4.53 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 4.06 (2H, s).

[0971] 중간체 25

[0972] 나프탈렌-2-설폰아미드



[0973]

[0974] DCM(10 mL) 중의 나프탈렌-2-설폰닐 클로라이드(226 mg, 1.0 mmol) 및 수산화암모늄(424 mg, 4 mmol, 물 중의 33%)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축한 후, 잔류물을 물에 첨가하였다. 침전된 고체를 여과하고, 건조하여 나프탈렌-2-설폰아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0975] 수율: (173 mg, 83.6%).

[0976] ES-MS  $[M+H]^+$ : 208.1 (방법-E).

[0977]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.44 (1H, s), 8.14 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 8.04 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.89 (1H, dd,  $J = 1.6, 1.6$  Hz), 7.71-7.64 (2H, m), 7.46 (2H, s).

[0978] **중간체 26**

[0979] 2-플루오로-N-(푸란-2-일메틸)니코틴아미드



[0980]

[0981] DMF(5 mL) 중의 2-플루오로니코틴산(100 mg, 710  $\mu$ mol), HATU(269 mg, 780  $\mu$ mol) 및 DIPEA(2374 mg, 2.13 mmol)의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 용액에 푸란-2-일메탄아민(69.0 mg, 710  $\mu$ mol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 역상 컬럼(C18, 아세토니트릴/물(중탄산암모늄))에 의해 정제하여 2-플루오로-N-(푸란-2-일메틸)니코틴아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

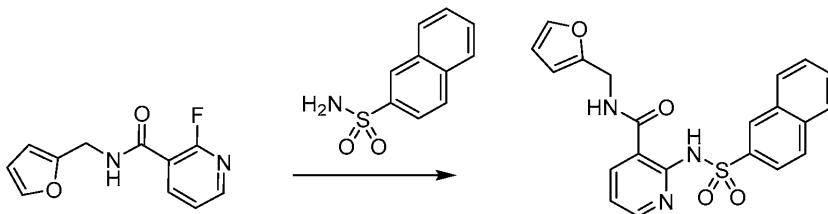
[0982] 수율: (97.0 mg, 62.1%).

[0983] ES-MS  $[M+H]^+$ : 221.1 (방법-E).

[0984]  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.00 (1H, s), 8.35 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.19-8.14 (1H, m), 7.61 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz), 7.48-7.44 (1H, m), 7.43-6.42 (1H, m), 6.31 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 4.76 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz).

[0985] **실시예 77**

[0986] N-(푸란-2-일메틸)-2-(나프탈렌-2-설폰아미도)니코틴아미드



[0987]

[0988] 디옥산(7 mL) 중의 2-플루오로-N-(푸란-2-일메틸)니코틴아미드(77 mg, 350  $\mu$ mol), 나프탈렌-2-설폰아미드(73 mg, 350  $\mu$ mol) 및 탄산세슘(341 mg, 1.05 mmol)의 혼합물을 110°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물에 첨가하고, 에틸 아세테이트(4 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM : 메탄올 = 20:1) 및 역상 컬럼(C18, 아세토니트릴/물(FA))에 의해 정제하여 2-플루오로-N-(푸란-2-일메틸)니코틴아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

[0989] 수율: (24.6 mg, 17.3%).

[0990] ES-MS [M+H]<sup>+</sup>: 408.1 (방법-E).

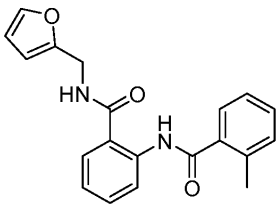
[0991] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ 8.56 (1H, s), 8.40-8.29 (1H, m), 8.10-7.93 (5H, m), 7.67-7.59 (2H, m), 7.36 (1H, s), 6.95 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.26 (2H, d, J = 19.2 Hz), 4.54 (2H, s).

[0992] **화학식 (IA)로 표시되는 실시예 78-84**

[0993] 하기 실시예 78-84의 화합물을 구입하여 아래에서 설명되는 바와 같은 검정에서 시험하였다. 이들 화합물은 스펙스(Specs, 네덜란드)에서 구입하였다. 시험 결과는 하기 표 5에 제시된다.

[0994] **실시예 78**

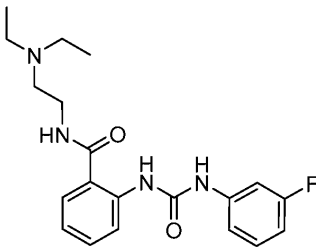
[0995] N-(푸란-2-일메틸)-2-(2-메틸벤즈아미도)벤즈아미드



[0996]

[0997] **실시예 79**

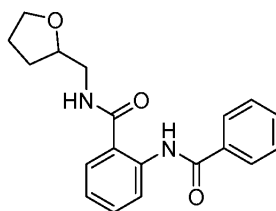
[0998] N-(2-(디에틸아미노)에틸)-2-(3-(3-플루오로페닐)우레이도)벤즈아미드



[0999]

[1000] **실시예 80**

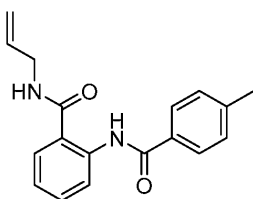
[1001] 2-벤즈아미도-N-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)벤즈아미드



[1002]

[1003] **실시예 81**

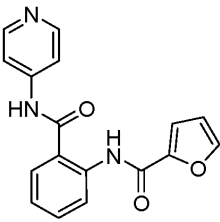
[1004] N-알릴-2-(4-메틸벤즈아미도)벤즈아미드



[1005]

[1006] **실시예 82**

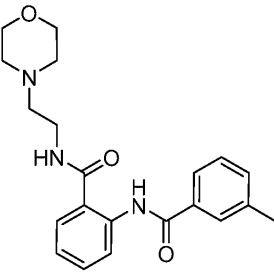
[1007] N-(2-(피리딘-4-일카르바모일)페닐)푸란-2-카르복사미드



[1008]

[1009] 실시예 83

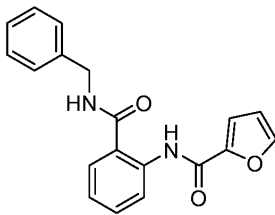
[1010] 2-(3-메틸벤즈아미도)-N-(2-모르폴리노에틸)벤즈아미도



[1011]

[1012] 실시예 84

[1013] N-(2-(벤질카르바모일)페닐)푸란-2-카르복사미드



[1014]

[1015] 생물학적 검정

[1016] 본 개시내용의 화합물은 갈락토세레브로시다제 효소에 알로스테리 방식으로 결합하여 변성에 대해 효소를 안정화시키고 그의 촉매 활성을 향상시킬 수 있을 것으로 예상된다.

[1017] 시차 주사 형광 측정법(DSF)

[1018] 갈락토세레브로시다제를 안정화시키는 본 개시내용의 화합물의 능력을 시차 주사 형광 측정법에 의해 평가하였다. 정제된 인간 천연 효소의 열 변성은 외부 형광 프로브 시프로 오렌지(SYPRO Orange)(Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트루이스 소재)의 존재 하에 모니터링되었다. 화합물을 100% DMSO에 용해시키고, 단백질 완충제로 희석하여 1% DMSO의 최종 농도를 달성하였다.

[1019] 50 mM HEPES 100 mM NaCl pH 7.06(최종 농도 0.75  $\mu$ M) 중의 1.5 mM의 갈락토세레브로시다제 순수 단백질(2개의 공급원: Chiesi 및 R&D Systems 상용 공급업체의 선물) 12.5  $\mu$ l 및 시프로 오렌지 20X 및 12.5  $\mu$ l의 상이한 화합물 용액을 96웰 PCR 플레이트(LightCycler 480 멀티웰 플레이트 96, Roche Diagnostics) 내에 분배하였다.

[1020] 열 변성을 위해 플레이트를 LightCycler 480 시스템 II(Roche Applied Science, 미국 인디애나폴리스 소재)에 로딩하였다. 단백질 폴림과 관련된 시프로 오렌지 형광 강도의 증가( $\lambda_{여기} = 465$  nm,  $\lambda_{방출} = 580$  nm)는 열 변성의 척도로서 모니터링되었다. 폴림 곡선은 2 $^{\circ}$ C/min의 스캔 속도로 20 내지 95 $^{\circ}$ C에서 기록되었다. 실험에 의한 폴림 곡선은 자체 제작 소프트웨어를 사용하여 평활화하고, 정규화하고, 분석하였다. 용융 온도( $T_m$ )는 단백질의 절반이 폴림 상태로 존재하는 온도로서 계산되었다.  $\Delta T_m$ 은 화합물이 있을 때의 단백질의  $T_m$  값에서 화합물이 없을 때의  $T_m$  값을 차감함으로써 계산된다.

- [1021] 본 개시내용의 화합물은 이용 가능한 재조합 단백질 중 하나 또는 둘 모두에서 시험되었으며, 이들의 활성은 단백질 중의 하나 및/또는 둘 모두에 대한 것이다.
- [1022] 30  $\mu\text{M}$ 에서 변성에 대해 갈락토세레브로시다제를 안정화하는 능력은 다음과 같이 표시된다:
- [1023] -  $\Delta T_m \text{ GALC} > 1$ 은 A로 표시된다.
- [1024] - 0.5와 1 사이의  $\Delta T_m \text{ GALC}$ 는 B로 표시된다.
- [1025] - 0.1과 0.5 사이의  $\Delta T_m \text{ GALC}$ 는 C로 표시된다.
- [1026] - ND는 결정되지 않음을 의미한다.

표 1

화학식 (IA)로 표시되는 상업적으로 이용 가능한 실시예 1-28의 화합물에 대한  
검정 결과

실시예 #	범위
1	C
2	C
3	C
4	C
5	B
6	C
7	C
8	B
9	A
10	B

[1027]

11	B
12	A
13	C
14	C
15	C
16	C
17	B
18	C
19	B
20	A
21	A
22	B
23	B
24	B
25	A
26	A
27	C
28	C

[1028]

표 2

화학식 (IB)로 표시되는 상업적으로 이용 가능한 실시예 29-41의 화합물에  
대한 검정 결과

실시예 #	범위
29	B
30	B
31	A
32	C
33	C
34	A
35	A
36	C
37	C

[1029]

38	B
39	B
40	B
41	C

[1030]

표 3

화학식 (IB)로 표시되는 합성된 실시예 42-71의 화합물에 대한 검정 결과

실시예 #	범위
42	B
43	A
44	A
45	A
46	B
47	A
48	A
49	A
50	C
51	B
52	ND
53	ND
54	B
55	C
56	C
57	C
58	C
59	C
60	B
61	B
62	A
63	B
64	B
65	A
66	ND

[1031]

67	ND
68	ND
69	A
70	B
71	C

[1032]

표 4

화학식 (IA)로 표시되는 합성된 실시예 72-77의 화합물에 대한 검정 결과

실시예 #	범위
72	B
73	A
74	B
75	ND
76	ND
77	ND

[1033]

표 5

화학식 (IA)로 표시되는 상업적으로 이용 가능한 실시예 78-84의 화합물에 대한 검정 결과

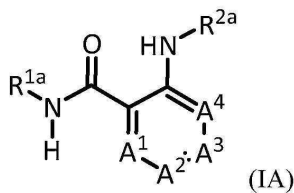
실시예 #	범위
78	C
79	C
80	C
81	C
82	C
83	C
84	C

[1034]

[1035] 본 명세서에서 언급되는 모든 간행물은 본 명세서에 참고로 포함된다. 본 개시내용이 특정 실시양태를 참조하여 설명되었지만, 본 발명의 정신을 벗어나지 않고 수정이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 수정은 첨부된 청구범위의 범위에 속하는 것으로 의도된다.

[1036] 본 개시내용은 또한 제1 실시양태에 대해 [1], 제2 실시양태에 대해 [2] 등으로 지정된 다음의 특정 실시양태에 관한 것이다.

[1037] [1] 환자에서 갈락토세레브로시다제의 활성 변경과 관련된 병태의 치료 또는 예방 방법으로서, 유효량의 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.



[1038]

[1039] 여기서,

[1040] A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, 및 A<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 N, CH 및 C(R<sup>3a</sup>)로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[1041] 각각의 R<sup>3a</sup>는 할로젠, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>1-4</sub> 알콕시, 및 -CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1042] R<sup>1a</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원

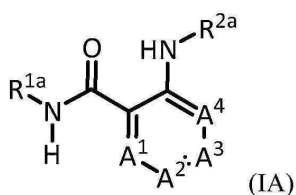
내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[1043] R<sup>2a</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C(=O)Ra<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)Ra<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)NHRa<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)N(Ra<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>a</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-S(=O)<sub>2</sub>-N(Ra<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, (5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -C(=O)Ra<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, (=O), 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[1044] Ra<sup>a</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[1045] 각각의 R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 또는 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

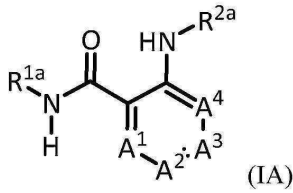
[1046] [2] 리소좀 축적 질환 또는 α-니누클레인병증의 치료 또는 예방 방법으로서, 유효량의 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.



[1047]  
[1048] 여기서,

- [1049]  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [1050] 각각의  $R^{3a}$ 는 할로겐,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{1-4}$  알콕시, 및  $-CN$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1051]  $R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;
- [1052]  $R^{2a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $(=O)$ , 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;
- [1053]  $Ra^a$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;
- [1054] 각각의  $Rb^a$ 는 독립적으로 수소,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬, 또는  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.
- [1055] [3] [2]에 있어서, 리소좀 축적 질환이 치료되거나 예방되는 것인 방법.
- [1056] [4] [2] 또는 [3]에 있어서, 리소좀 축적 질환이 크라베병인 방법.
- [1057] [5] [2]에 있어서,  $\alpha$ -시누클레인병증이 치료되거나 예방되는 것인 방법.
- [1058] [6] 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법으로서, 유효량의 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 질환 또는 장애가 크라

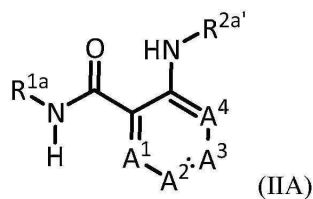
폐병, 탈수초화 장애, 갈락토실스핑고신 관련 장애, 구상 세포 백색질 형성 장애, 다발성 경화증(MS), 파킨슨병, 말초 신경병증, 진행성 다발성 경화증, COPD의 폐동맥 비대, 개방각 녹내장, 루이소체 치매 및 다계통 위축(MSA)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.



- [1059]
- [1060] 여기서,
- [1061]  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [1062] 각각의  $R^{3a}$ 는 할로젠,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{1-4}$  알콕시, 및  $-CN$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1063]  $R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5$ 원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $(5$ 원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;
- [1064]  $R^{2a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5$ 원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $(5$ 원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $(5$ 원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $(=O)$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;
- [1065]  $Ra^a$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5$ 원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $(5$ 원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5$ 원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아

릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

- [1066] 각각의  $R^b$ 는 독립적으로 수소,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬, 또는  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.
- [1067] [7] [1] 내지 [6] 중 어느 한 항목에 있어서,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 가 CH인 방법.
- [1068] [8] [1] 내지 [6] 중 어느 한 항목에 있어서,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 하나가  $C(R^{3a})$ 이고,  $C(R^{3a})$ 가 아닌 것들은 CH인 방법.
- [1069] [9] [1] 내지 [6] 중 어느 한 항목에 있어서,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 2개가  $C(R^{3a})$ 이고,  $C(R^{3a})$ 가 아닌 것들은 CH인 방법.
- [1070] [10] [1] 내지 [6] 중 어느 한 항목에 있어서,  $A^1$ 이 N이고,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 가 각각 독립적으로 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [1071] [11] [1] 내지 [6] 중 어느 한 항목에 있어서,  $A^2$ 가 N이고,  $A^1$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 가 각각 독립적으로 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [1072] [12] [1] 내지 [6] 중 어느 한 항목에 있어서,  $A^3$ 이 N이고,  $A^1$ ,  $A^2$ , 및  $A^4$ 가 각각 독립적으로 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [1073] [13] [1] 내지 [6] 중 어느 한 항목에 있어서,  $A^4$ 가 N이고,  $A^1$ ,  $A^2$ , 및  $A^3$ 이 각각 독립적으로 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [1074] [14] [1] 내지 [6] 중 어느 한 항목에 있어서,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 2개가 N이고, N이 아닌 것들은 각각 독립적으로 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [1075] [15] [1] 내지 [6] 중 어느 한 항목에 있어서,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 3개가 N이고, N이 아닌 것은 CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [1076] [16] [1] 내지 [6] 중 어느 한 항목에 있어서, 화학식 (IA)의 화합물이 하기 화학식 (IIA)의 화합물, 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물인 방법.



- [1077] 여기서,
- [1078]  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이때  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 하나 이하가 N이고;
- [1079] 각각의  $R^{3a}$ 는 할로젠,  $-OH$ ,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{1-4}$  알콕시, 및  $-CN$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1080]  $R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $-C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및

알킬헥테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헥테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헥테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헥테로아릴, 알킬헥테로아릴, 헥테로사이클릴 및 알킬헥테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[1082]  $R^{2a'}$ 는  $-C(=O)Ra^{a'}$ ,  $-S(=O)_2Ra^{a'}$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^{a'}$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(Ra^{a'})_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2-N(Ra^{a'})_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[1083]  $Ra^{a'}$ 는  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헥테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헥테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헥테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헥테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴, 알킬아릴, 헥테로아릴, 알킬헥테로아릴, 헥테로사이클릴 및 알킬헥테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헥테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헥테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헥테로아릴, 알킬헥테로아릴, 헥테로사이클릴 및 알킬헥테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[1084] 각각의  $Rb^a$ 는 독립적으로 수소,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬, 또는  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헥테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헥테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

[1085] [17] [16]에 있어서, 1)  $A^1$ 이 N이고  $R^{2a'}$ 가  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^{a'}$ 일 경우,  $Ra^{a'}$ 는  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헥테로사이클릴이 아니거나; 또는 2)  $A^4$ 가 N일 경우,  $R^{2a'}$ 는  $-C(=O)Ra^{a'}$ 가 아닌 것인 방법.

[1086] [18] [1] 내지 [17] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1a}$ 가  $-C_{6-10}$  아릴 또는  $-C_{1-4}$  알킬- $-C_{6-10}$  아릴이고, 여기서 상기 아릴 또는 알킬아릴은 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헥테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헥테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서  $Rb^a$ 는 [1]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

[1087] [19] [1] 내지 [17] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1a}$ 가 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $-C_{6-10}$  아릴, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헥테로아릴 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헥테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $-C_{6-10}$  아릴이고,  $Rb^a$ 는 [1]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

[1088] [20] [1] 내지 [17] 및 [19] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1a}$ 가 비치환된 벤질 또는 비치환된 페네틸인 방법.

[1089] [21] [1] 내지 [17] 및 [19] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1a}$ 가 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬), 및 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이

루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴인 방법.

- [1090] [22] [1] 내지 [17], [19] 및 [20] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1a}$ 가 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬), 및 1, 2, 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된 벤질인 방법.
- [1091] [23] [1] 내지 [17] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1a}$ 가  $-C_{3-10}$  사이클로알킬 또는  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬이고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 알킬사이클로알킬은 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서  $Rb^a$ 는 상기 정의된 바와 같고, 상기 사이클로알킬은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고,  $Rb^a$ 는 [1]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.
- [1092] [24] [1] 내지 [17] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1a}$ 가  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴 또는  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이고, 여기서 상기 헤테로아릴 또는 알킬헤테로아릴은 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서  $Rb^a$ 는 [1]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.
- [1093] [25] [1] 내지 [17] 및 [24] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1a}$ 가 비치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴인 방법.
- [1094] [26] [1] 내지 [17] 및 [24] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1a}$ 가 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이고, 여기서  $Rb^a$ 는 [1]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.
- [1095] [27] [1] 내지 [17], [24] 및 [26] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1a}$ 가 비치환된 푸란-2-일메틸인 방법.
- [1096] [28] [1] 내지 [17], [24] 및 [26] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1a}$ 가 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴인 방법.
- [1097] [29] [1] 내지 [20], [23], [24], [27] 및 [27] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{ba}$ 가 수소 또는  $-C_{1-4}$  알킬인 방법.
- [1098] [30] [1] 내지 [29] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{2a}$ 가  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ ,  $(=O)$ , 1, 2 또는 3개

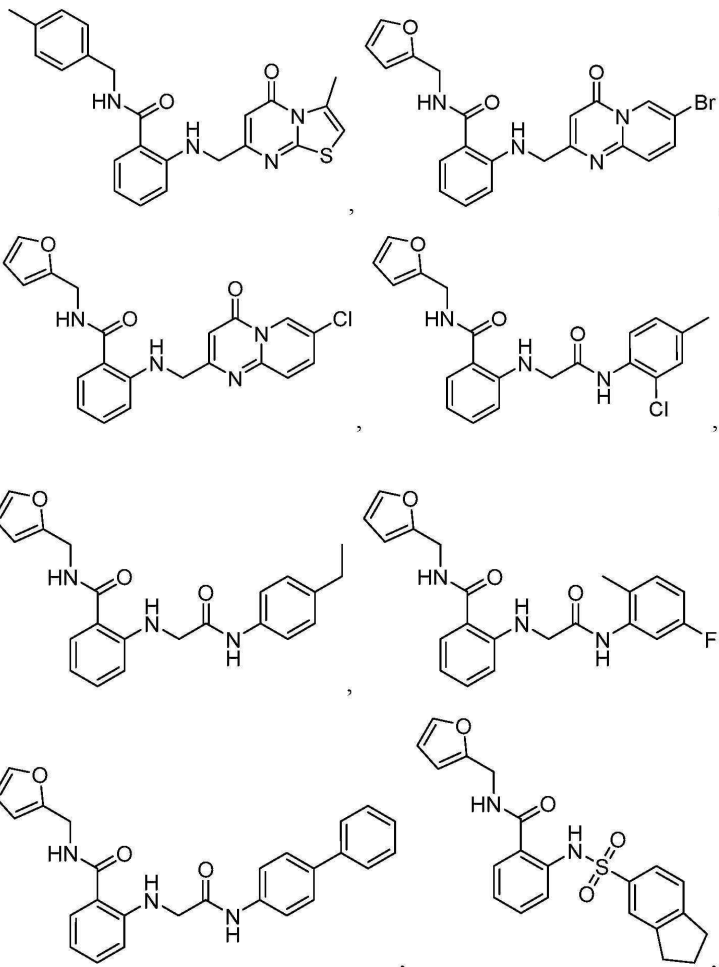
의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고,  $R^a$  및  $R^b$ 는 [1]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

[1099] [31] [1] 내지 [29] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{2a}$ 가  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHR^a$  또는  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(R^a)_2$ 이고, 여기서  $R^a$ 는 [1]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

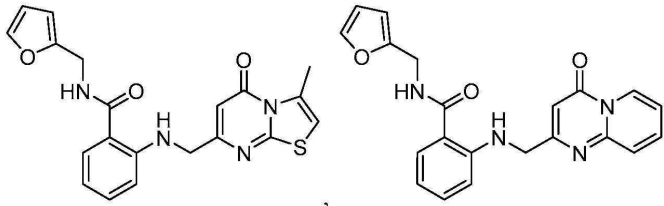
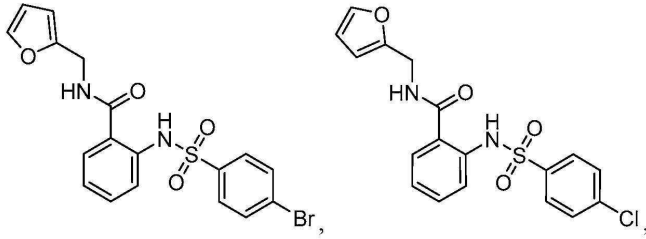
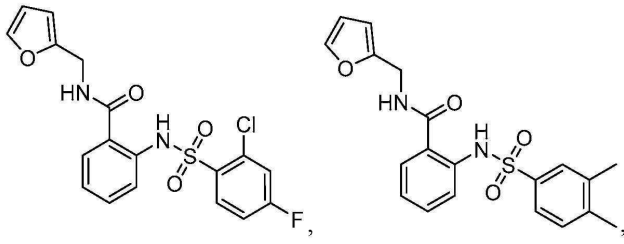
[1100] [32] [1] 내지 [29] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{2a}$ 가  $-S(=O)_2R^a$ 이고, 여기서  $R^a$ 는 [1]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

[1101] [33] [1] 내지 [29] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^a$ 가  $-C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴 기는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되는 것인 방법.

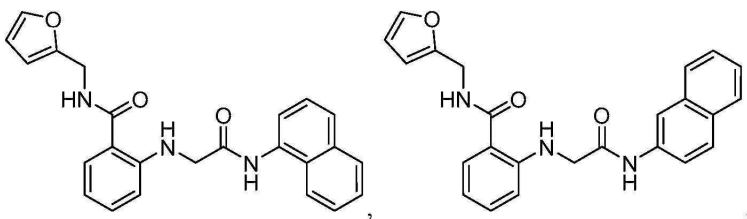
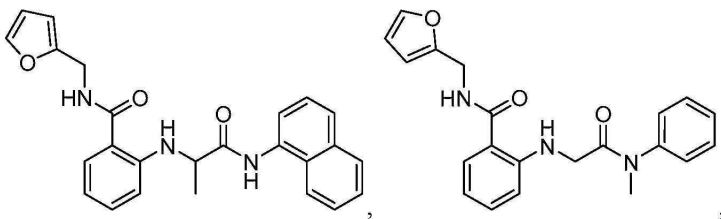
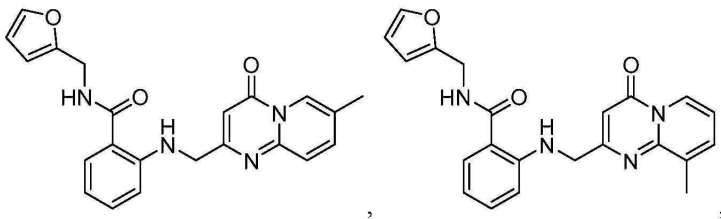
[1102] [34] [1] 내지 [29] 중 어느 한 항목에 있어서, 화학식 (IA)의 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 방법:



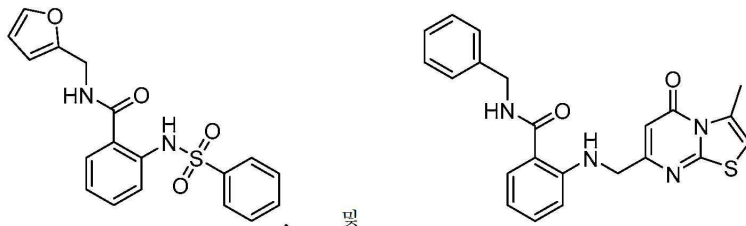
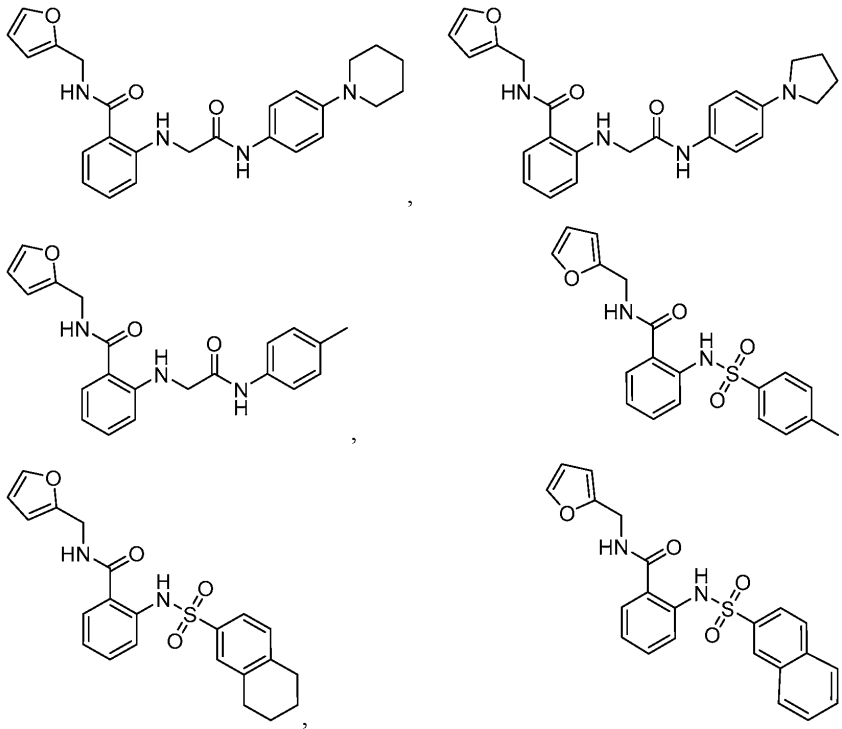
[1104]



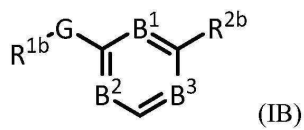
[1105]



[1106]



[1109] [35] 환자에서 갈락토세레브로시다제의 활성 변화와 관련된 병태의 치료 또는 예방 방법으로서, 유효량의 하기 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.



[1111] 여기서,

[1112] G는 -C(=O)-NH- 또는 -NH-C(=O)-이고;

[1113] B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> 및 B<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 N, CH 및 C(R<sup>3b</sup>)로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

[1114] 각각의 R<sup>3b</sup>는 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, -OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 및 CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1115] R<sup>1b</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>2-4</sub> 알킬렌-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>2-4</sub> 알킬렌-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>2-4</sub> 알케닐-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴,

헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$ ,  $-\text{SR}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

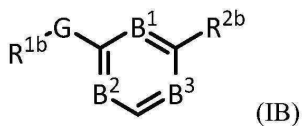
[1116]  $\text{R}^{2b}$ 는  $-\text{C}_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$  헤테로아릴,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ , 또는  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$ ,  $-\text{SR}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ ,  $(=\text{O})$ , 및 할로젠,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$  및  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-\text{C}_{3-10}$  사이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되거나; 또는

[1117] 인접한 탄소 원자에 부착된  $\text{R}^{2b}$  및  $\text{R}^{3b}$ 는 함께  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ 로 치환된 1개의 N-원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[1118]  $\text{Ra}^b$ 는  $-\text{C}_{1-4}$  알킬,  $-\text{C}_{3-10}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $-\text{C}_{3-10}$  사이클로알킬,  $-\text{C}_{6-10}$  아릴,  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $-\text{C}_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$  헤테로아릴,  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-\text{C}_{1-4}$  알킬- $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^b$ ,  $-\text{SR}^b$ ,  $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[1119] 각각의  $\text{R}^b$ 는 독립적으로 수소,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  알킬,  $-\text{C}_{3-10}$  사이클로알킬,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-\text{C}_{2-9}$  헤테로사이클릴, 또는 선택적으로 치환된  $-\text{C}_{6-10}$  아릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

[1120] [36] 리소좀 축적 질환 또는  $\alpha$ -시누클레인병증의 치료 또는 예방 방법으로서, 유효량의 하기 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.



[1121]

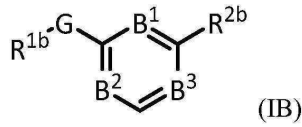
[1122] 여기서,

[1123] G는  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$  또는  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 이고;

[1124]  $\text{B}^1$ ,  $\text{B}^2$  및  $\text{B}^3$ 은 각각 독립적으로 N, CH 및  $\text{C}(\text{R}^{3b})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

- [1125] 각각의  $R^{3b}$ 는 할로젠,  $C_{1-4}$  알킬,  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $CN$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1126]  $R^{1b}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-C_{2-4}$  알킬렌- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{2-4}$  알킬렌- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{2-4}$  알케닐- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;
- [1127]  $R^{2b}$ 는  $-C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C(=O)-NH-Ra^b$ ,  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2Ra^b$ , 또는  $-N(R^b)_2$ 이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $(=O)$ , 및 할로젠,  $-CN$ ,  $-OR^b$  및  $-N(R^b)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{3-10}$  사이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되거나; 또는
- [1128] 인접한 탄소 원자에 부착된  $R^{2b}$  및  $R^{3b}$ 는 함께  $-S(=O)_2Ra^b$ 로 치환된 1개의 N-원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;
- [1129]  $Ra^b$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;
- [1130] 각각의  $Rb^b$ 는 독립적으로 수소,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 또는 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.
- [1131] [37] [36]에 있어서, 리소좀 축적 질환이 치료되거나 예방되는 것인 방법.
- [1132] [38] [36] 또는 [37]에 있어서, 리소좀 축적 질환이 크라베병인 방법.
- [1133] [39] [36]에 있어서,  $\alpha$ -시누클레인병증이 치료되거나 예방되는 것인 방법.

[1134] [40] 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법으로서, 유효량의 하기 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

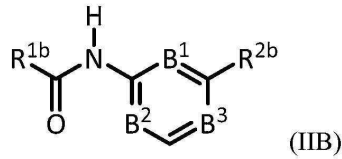


- [1135] 여기서,
- [1137] G는 -C(=O)-NH- 또는 -NH-C(=O)-이고;
- [1138] B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> 및 B<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 N, CH 및 C(R<sup>3b</sup>)로 이루어지는 군으로부터 선택되고,
- [1139] 각각의 R<sup>3b</sup>는 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, -OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 및 CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1140] R<sup>1b</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>2-4</sub> 알킬렌-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>2-4</sub> 알킬렌-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>2-4</sub> 알케닐-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;
- [1141] R<sup>2b</sup>는 -C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C(=O)-NH-Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, 또는 -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, (=O), 및 할로젠, -CN, -OR<sup>b</sup> 및 -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>3-10</sub> 사이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되거나; 또는
- [1142] 인접한 탄소 원자에 부착된 R<sup>2b</sup> 및 R<sup>3b</sup>는 함께 -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>로 치환된 1개의 N-원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;
- [1143] Ra<sup>b</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아

릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[1144] 각각의 R<sup>b</sup>는 독립적으로 수소, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 또는 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

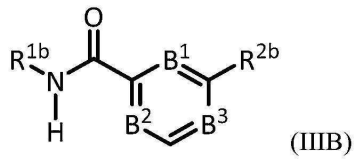
[1145] [41] [35] 내지 [40] 중 어느 한 항목에 있어서, G가 -C(=O)-NH-이고 하기 화학식 (IIB)의 구조를 갖는 유효량의 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.



[1146]

[1147] 여기서, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, R<sup>1b</sup>, 및 R<sup>2b</sup>는 [35]에서 정의된 바와 같다.

[1148] [42] [35] 내지 [40] 중 어느 한 항목에 있어서, G가 -NH-C(=O)-이고 하기 화학식 (IIIB)의 구조를 갖는 유효량의 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.



[1149]

[1150] 여기서, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, R<sup>1b</sup>, 및 R<sup>2b</sup>는 [35]에서 정의된 바와 같다.

[1151] [43] [35] 내지 [42] 중 어느 한 항목에 있어서, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, 및 B<sup>3</sup>이 CH인 방법.

[1152] [44] [35] 내지 [42] 중 어느 한 항목에 있어서, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, 및 B<sup>3</sup> 중의 하나가 C(R<sup>3b</sup>)이고 C(R<sup>3b</sup>)가 아닌 것들은 CH인 방법.

[1153] [45] [35] 내지 [42] 중 어느 한 항목에 있어서, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, 및 B<sup>3</sup> 중의 2개가 C(R<sup>3b</sup>)이고 C(R<sup>3b</sup>)가 아닌 것은 CH인 방법.

[1154] [46] [35] 내지 [42] 중 어느 한 항목에 있어서, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, 및 B<sup>3</sup> 중의 하나가 N인 방법.

[1155] [47] [35] 내지 [42] 중 어느 한 항목에 있어서, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, 및 B<sup>3</sup> 중의 2개가 N인 방법.

[1156] [48] [35] 내지 [42] 중 어느 한 항목에 있어서, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, 및 B<sup>3</sup>이 N인 방법.

[1157] [49] [35] 내지 [42] 중 어느 한 항목에 있어서, B<sup>1</sup>이 N이고 B<sup>2</sup> 및 B<sup>3</sup>이 각각 독립적으로 CH 및 C(R<sup>3b</sup>)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[1158] [50] [35] 내지 [42] 중 어느 한 항목에 있어서, B<sup>2</sup>가 N이고 B<sup>1</sup> 및 B<sup>3</sup>이 각각 독립적으로 CH 및 C(R<sup>3b</sup>)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[1159] [51] [35] 내지 [42] 중 어느 한 항목에 있어서, B<sup>3</sup>이 N이고 B<sup>1</sup> 및 B<sup>2</sup>가 각각 독립적으로 CH 및 C(R<sup>3b</sup>)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

- [1160] [52] [35] 내지 [42] 중 어느 한 항목에 있어서,  $B^1$  및  $B^2$ 가 모두 N이고  $B^3$ 이 CH 또는  $C(R^{3b})$ 인 방법.
- [1161] [53] [35] 내지 [42] 중 어느 한 항목에 있어서,  $B^1$  및  $B^3$ 이 모두 N이고  $B^2$ 가 CH 또는  $C(R^{3b})$ 인 방법.
- [1162] [54] [35] 내지 [42] 중 어느 한 항목에 있어서,  $B^2$  및  $B^3$ 이 모두 N이고  $B^1$ 이 CH 또는  $C(R^{3b})$ 인 방법.
- [1163] [55] [35] 내지 [54] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1b}$ 가  $-C_{6-10}$  아릴 또는  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴이고, 여기서 상기 아릴 또는 알킬아릴은 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서  $R^b$ 는 [35]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.
- [1164] [56] [35] 내지 [54] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1b}$ 가 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, 또는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴이고; 여기서  $R^b$ 는 [35]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.
- [1165] [57] [35] 내지 [54] 및 [56] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1b}$ 가 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴인 방법.
- [1166] [58] [35] 내지 [54] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1b}$ 가  $-C_{3-10}$  사이클로알킬 또는  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬이고, 여기서 상기 사이클로알킬 또는 알킬사이클로알킬은 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서  $R^b$ 는 [35]에서 정의된 바와 같고; 상기 사이클로알킬은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되는 것인 방법.
- [1167] [59] [35] 내지 [54] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1b}$ 가  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는  $-C_{2-4}$  알케닐- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴이고, 여기서 상기 헤테로아릴, 알킬 헤테로아릴, 또는 알케닐헤테로아릴은 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서  $R^b$ 는 [35]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.
- [1168] [60] [35] 내지 [54] 및 [59] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1b}$ 가 비치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 또는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4})$ 알킬,  $-S(C_{1-4})$ 알킬,  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $-NH(C_{1-4}$  알킬), 및 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴인 방법.
- [1169] [61] [35] 내지 [54] 및 [59] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{1b}$ 가 비치환된  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테

로아틸, 또는 할로젠, 하이드록시, -CN, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸이고, 여기서 Rb<sup>b</sup>는 [35]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

[1170] [62] [35] 내지 [54] 및 [59] 중 어느 한 항목에 있어서, R<sup>1b</sup>가 비치환된 -C<sub>2-4</sub> 알케닐-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸, 또는 할로젠, 하이드록시, -CN, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 -C<sub>2-4</sub> 알케닐-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸이고, 여기서 Rb<sup>b</sup>는 [35]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

[1171] [63] [35] 내지 [54], [59] 및 [62] 중 어느 한 항목에 있어서, R<sup>1b</sup>가 비치환된 푸란-2-일-에테닐인 방법.

[1172] [64] [35] 내지 [54] 중 어느 한 항목에 있어서, R<sup>1b</sup>가 할로젠, 하이드록시, -CN, -ORb<sup>b</sup>, -SRb<sup>b</sup>, -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬이고, 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아틸, 알킬아틸, 헤테로아틸, 알킬헤테로아틸, 알케닐헤테로아틸, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고, 여기서 Rb<sup>b</sup>는 [35]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

[1173] [65] [35] 내지 [54] 및 [64] 중 어느 한 항목에 있어서, R<sup>1b</sup>가 비치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬인 방법.

[1174] [66] [35] 내지 [54] 및 [64] 중 어느 한 항목에 있어서, R<sup>1b</sup>가 -ORb<sup>b</sup>, -SRb<sup>b</sup>, 또는 -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬이고, 여기서 Rb<sup>b</sup>는 [35]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

[1175] [67] [35] 내지 [54], [64] 및 [66] 중 어느 한 항목에 있어서, 각각의 Rb<sup>b</sup>가 독립적으로 수소, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, -(5원 내지 6원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 또는 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아틸이고, 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자로 선택적으로 치환되는 것인 방법.

[1176] [68] [35] 내지 [67] 중 어느 한 항목에 있어서, R<sup>2b</sup>가 -C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C(=O)-NH-Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, 또는 -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>이고, 여기서 상기 아틸 및 헤테로아틸 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -ORb<sup>b</sup>, -SRb<sup>b</sup>, -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, (=O), 및 할로젠, -CN, -ORb<sup>b</sup> 및 -N(Rb<sup>b</sup>)<sub>2</sub>로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>3-10</sub> 사이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아틸, 헤테로아틸, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되는 것인 방법.

[1177] [69] [35] 내지 [68] 중 어느 한 항목에 있어서, R<sup>2b</sup>가 -C<sub>6-10</sub> 아틸 또는 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아틸이고,

여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $(=O)$ , 및 할로젠,  $-CN$ ,  $-OR^b$  및  $-N(R^b)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{3-10}$  사이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;  $R^b$ 는 [35]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

[1178] [70] [35] 내지 [67] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{2b}$ 가  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C(=O)-NH-Ra^b$ ,  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2Ra^b$ , 또는  $-N(R^b)_2$ 이고,  $Ra^b$  및  $Rb^b$ 는 [35]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

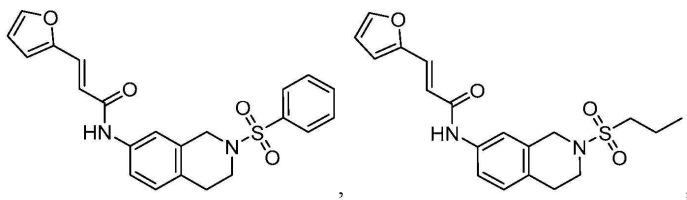
[1179] [71] [35] 내지 [67] 및 [70] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^{2b}$ 가  $-C(=O)-NH-Ra^b$  또는  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ 이고, 여기서  $Ra^b$ 는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴인 방법.

[1180] [72] [35] 내지 [67] 중 어느 한 항목에 있어서, 인접한 탄소 원자에 부착된  $R^{2b}$  및  $R^{3b}$ 가 함께 N-원자에서  $-S(=O)_2Ra^b$ 로 치환된 5원 또는 6원 N 함유 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; 여기서  $Ra^b$ 는 [35]에서 정의된 바와 같은 것인 방법.

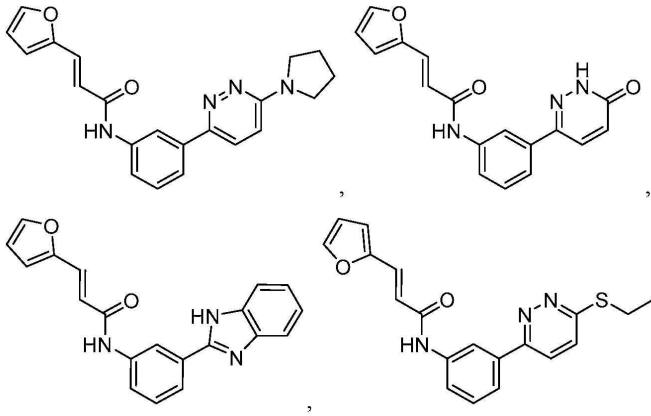
[1181] [73] [35] 내지 [72] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^b$ 가 수소 또는  $-C_{1-4}$  알킬인 방법.

[1182] [74] [35] 내지 [72] 중 어느 한 항목에 있어서,  $R^b$ 가 수소,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-6}$  사이클로알킬,  $-(5\text{원 내지 } 6\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 또는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-O(C_{1-4}$  알킬),  $-S(C_{1-4}$  알킬),  $-NH(C_{1-4}$  알킬),  $-N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ , 및 1, 2 또는 3개의 불소 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴인 방법.

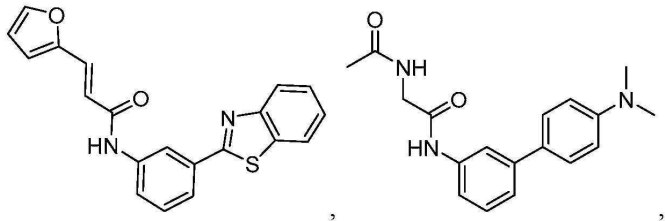
[1183] [75] [35] 내지 [41] 중 어느 한 항목에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 방법:



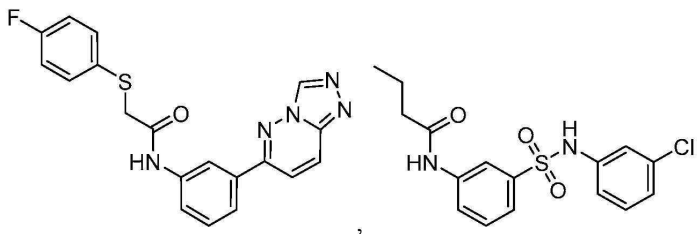
[1184]



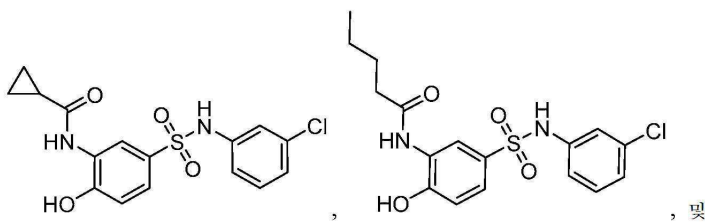
[1185]



[1186]

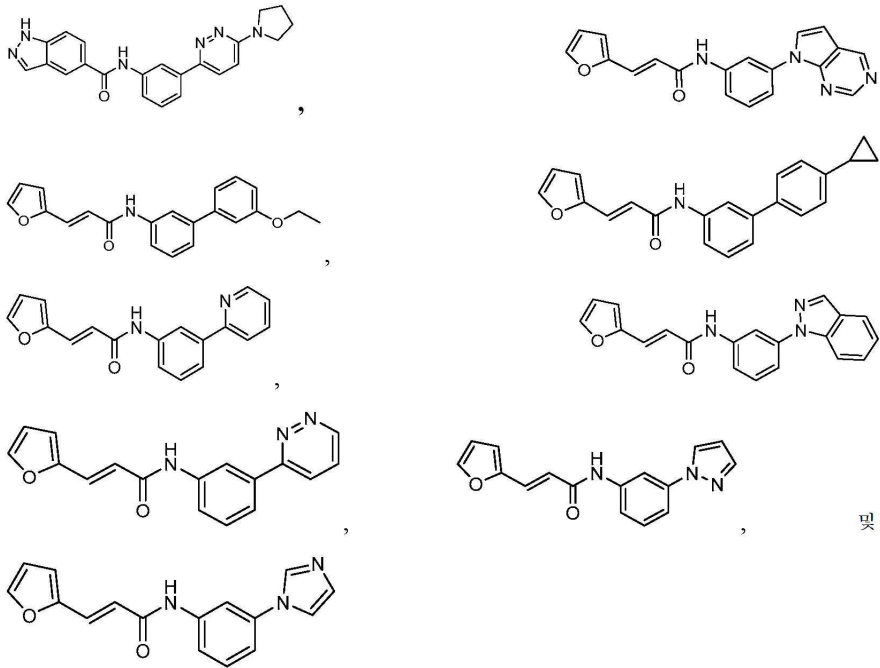


[1187]



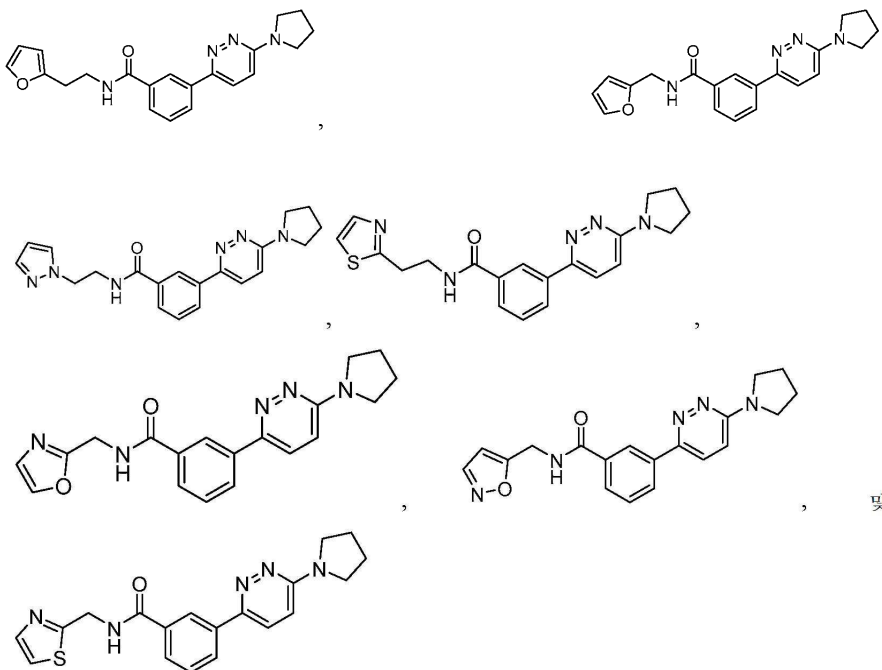
[1188]

[76] [35] 내지 [41] 중 어느 한 항목에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 방법:



[1189]

[1190] [77] [35] 내지 [40] 및 [42] 중 어느 한 항목에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 방법:



[1191]

[1192]

[1193] [78] [1] 내지 [77] 중 어느 한 항목에 있어서, 적어도 하나의 다른 치료제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[1194] [79] [78]에 있어서, 치료제가 효소 대체 요법을 위한 유효량의 효소인 방법.

[1195] [80] [79]에 있어서, 효소가 갈락토세레브로시다제 또는 그의 유사체인 방법.

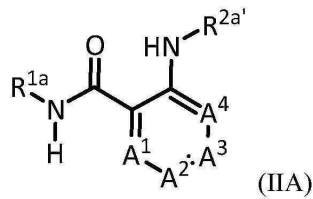
[1196] [81] [78]에 있어서, 치료제가 유효량의 소분자 샤페론인 방법.

[1197] [82] [81]에 있어서, 소분자 샤페론이 효소에 경쟁적으로 결합하는 것인 방법.

[1198] [83] [81] 또는 [82]에 있어서, 소분자 샤페론이 이미노알디톨, 이미노당, 아미노당, 티오펜일글리코사이드, 글리코시다제, 설파타제, 글리코실 트랜스퍼라제, 포스파타제, 및 펩티다제 억제제로 이루어지는 군으로부터 선택

되는 것인 방법.

[1199] [84] 하기 화학식 (IIA)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



[1200]

여기서,

[1201]

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이때  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 하나 이하가 N이고;

[1202]

[1203]

각각의  $R^{3a}$ 는 할로젠, -OH,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{1-4}$  알콕시, 및 -CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1204]

$R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $-C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $-C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[1205]

$R^{2a'}$ 는  $-C(=O)Ra^{a'}$ ,  $-S(=O)_2Ra^{a'}$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $-C(=O)NHRa^{a'}$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $-C(=O)N(Ra^{a'})_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $-S(=O)_2N(Ra^{a'})_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[1206]

$Ra^{a'}$ 는  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $-C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $-C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[1207]

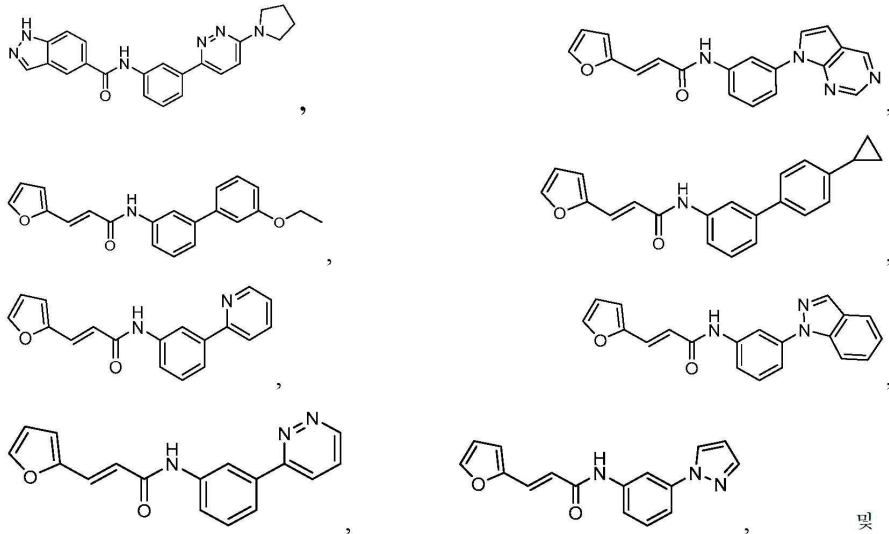
각각의  $Rb^a$ 는 독립적으로 수소,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬, 또는 -(5원 내지 10원)- $-C_{2-9}$  헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

[1208]

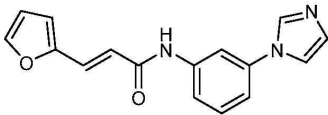
[85] [84]에 있어서, 1)  $A^1$ 이 N이고  $R^{2a'}$ 가  $-C_{1-4}$  알킬- $-C(=O)NHRa^{a'}$ 일 경우,  $Ra^{a'}$ 는 -(5원 내지 10원)- $-C_{2-9}$  헤테로

사이클릴이 아니거나; 또는 2) A<sup>4</sup>가 N일 경우, R<sup>2a'</sup>는 -C(=O)Ra<sup>a'</sup>가 아닌 것인 방법.

[1209] [86] 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:

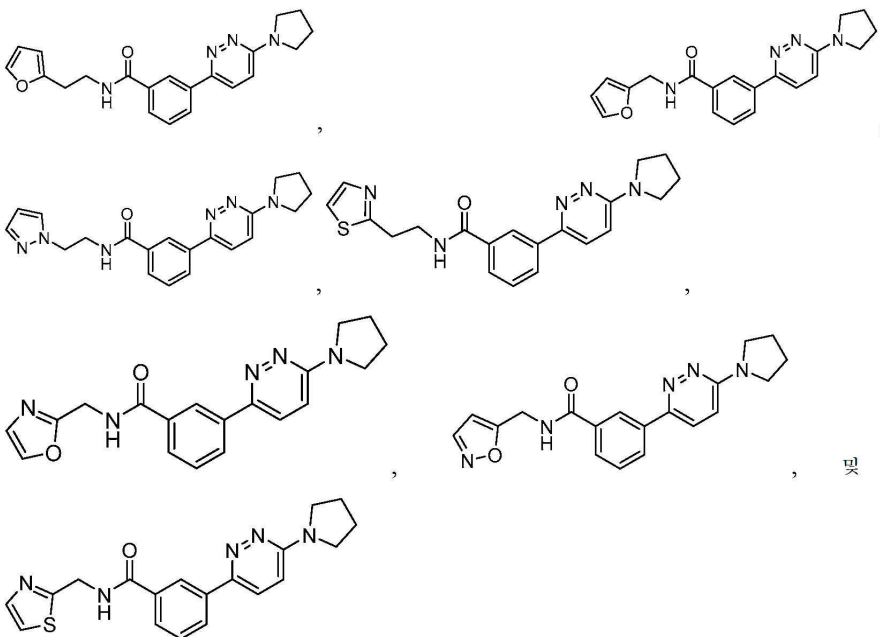


[1210] 및



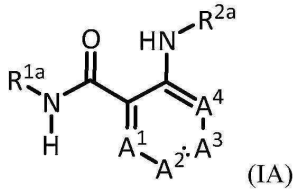
[1211]

[1212] [87] 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



[1213]

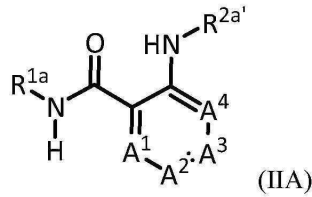
[1214] [88] 유효량의 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물로서, 화학식 (IA)의 화합물이 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 약학 조성물:



- [1215]
- [1216] 여기서,
- [1217]  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [1218] 각각의  $R^{3a}$ 는 할로젠,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{1-4}$  알콕시, 및  $-CN$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1219]  $R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;
- [1220]  $R^{2a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ ,  $(=O)$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;
- [1221]  $Ra^a$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;
- [1222] 각각의  $Rb^a$ 는 독립적으로 수소,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬, 또는  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$

헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

[1223] [89] [88]에 있어서, 화학식 (IA)의 화합물이 하기 구조를 갖는 화학식 (IIA)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 약학 조성물:



[1224]

여기서,

[1225]

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이때  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$  중 하나 이하가 N이고;

[1226]

각각의  $R^{3a}$ 는 할로젠, -OH,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{1-4}$  알콕시, 및 -CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1227]

$R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[1228]

$R^{2a1}$ 는  $-C(=O)Ra^{a1}$ ,  $-S(=O)_2Ra^{a1}$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^{a1}$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(Ra^{a1})_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2N(Ra^{a1})_2$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[1229]

$Ra^{a1}$ 는  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬-(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN,  $-ORb^a$ ,  $-SRb^a$ ,  $-N(Rb^a)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)- $C_{1-9}$  헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[1230]

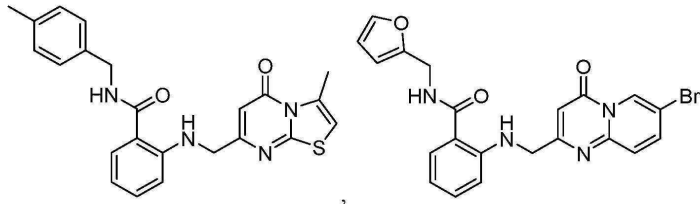
각각의  $Rb^a$ 는 독립적으로 수소,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬, 또는 -(5원 내지 10원)- $C_{2-9}$  헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

[1231]

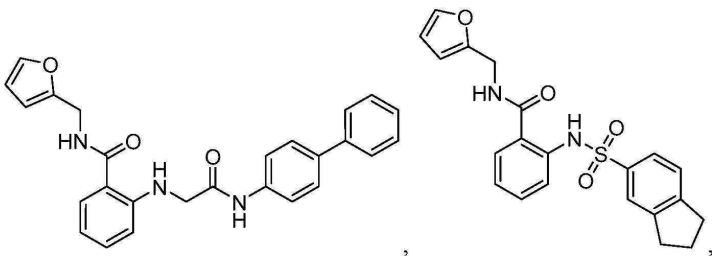
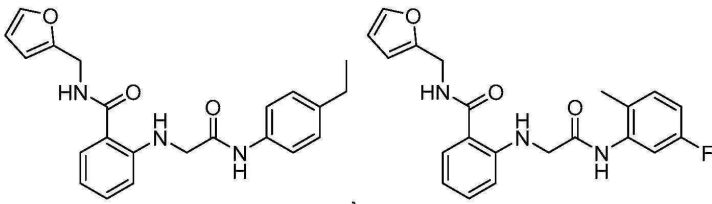
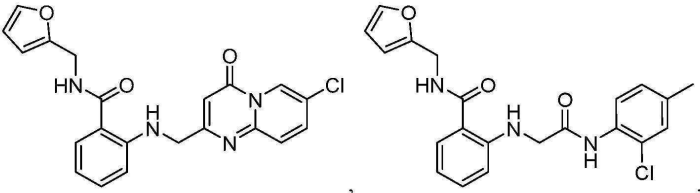
[90] [88]에 있어서, 화학식 (IA)의 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약

[1232]

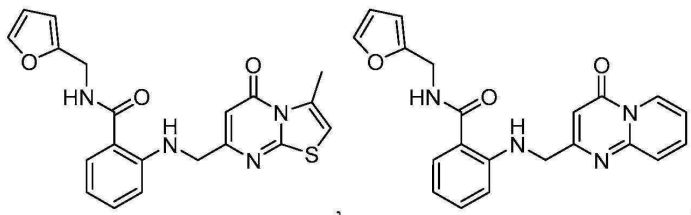
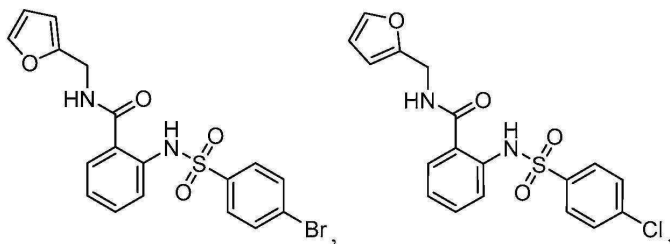
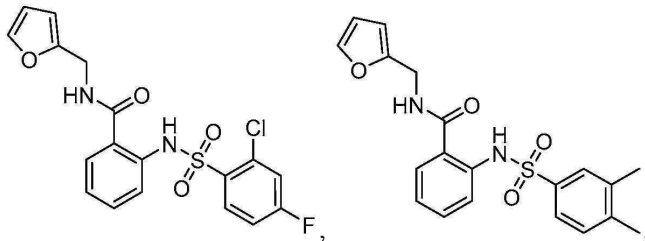
학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 약학 조성물:



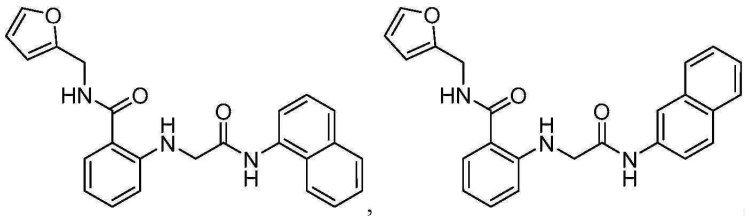
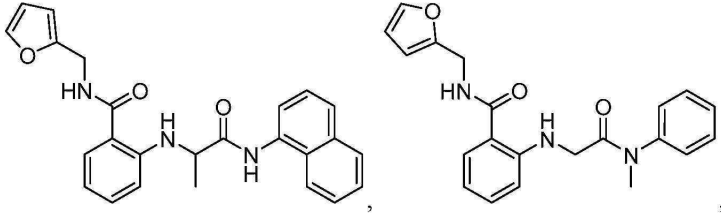
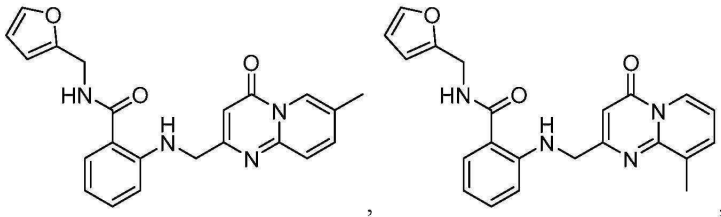
[1233]



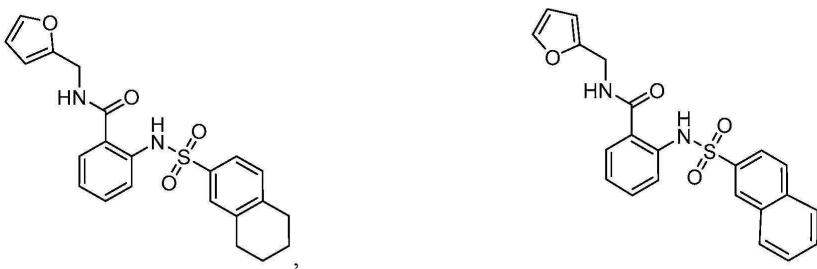
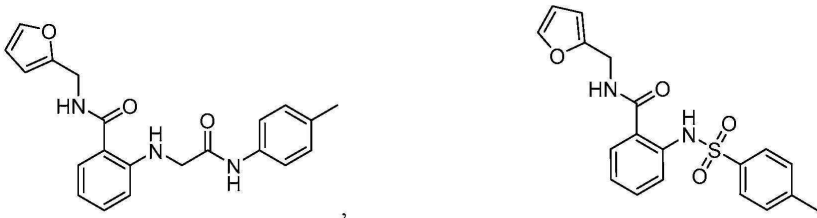
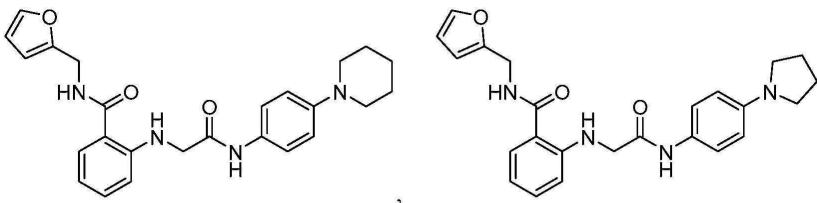
[1234]



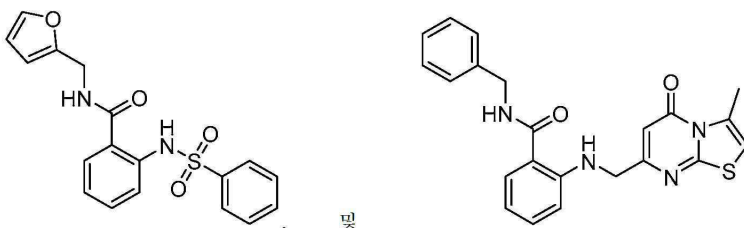
[1235]



[1236]



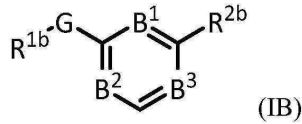
[1237]



[1238]

[1239]

[91] 유효량의 하기 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물로서, 화학식 (IB)의 화합물이 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 약학 조성물:



[1240]

[1241]

[1242]

[1243]

[1244]

[1245]

[1246]

[1247]

[1248]

여기서,

G는 -C(=O)-NH- 또는 -NH-C(=O)-이고;

B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> 및 B<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 N, CH 및 C(R<sup>3b</sup>)로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

각각의 R<sup>3b</sup>는 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, -OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 및 CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>1b</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>2-4</sub> 알킬렌-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>2-4</sub> 알킬렌-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>2-4</sub> 알케닐-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

R<sup>2b</sup>는 -C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C(=O)Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, -C(=O)-NH-Ra<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-NH-Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C(=O)Ra<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub> 알킬-S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>, 또는 -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, (=O), 및 할로젠, -CN, -OR<sup>b</sup> 및 -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>3-10</sub> 사이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되거나; 또는

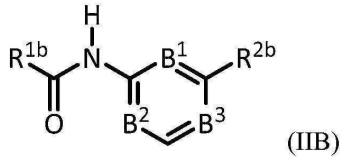
인접한 탄소 원자에 부착된 R<sup>2b</sup> 및 R<sup>3b</sup>는 함께 -S(=O)<sub>2</sub>Ra<sup>b</sup>로 치환된 1개의 N-원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

Ra<sup>b</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아

릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[1249] 각각의  $R^{1b}$ 는 독립적으로 수소,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 또는 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

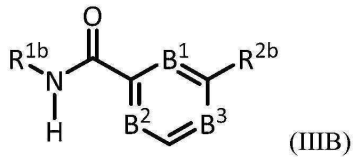
[1250] [92] [91]에 있어서, G가  $-C(=O)-NH-$ 이고 하기 화학식 (IIB)의 구조를 갖는 유효량의 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물:



[1251]

[1252] 여기서,  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^{1b}$ , 및  $R^{2b}$ 는 [91]에서 정의된 바와 같다.

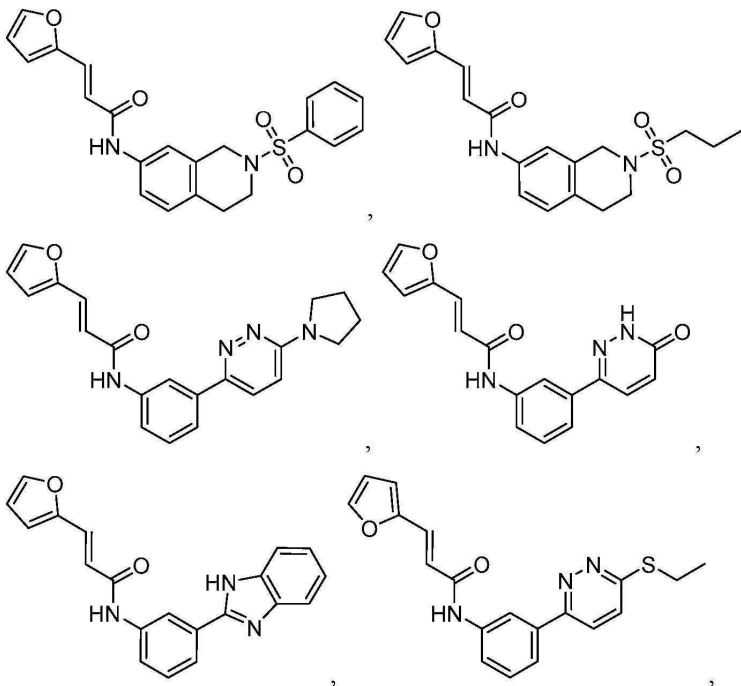
[1253] [93] [91]에 있어서, G가  $-NH-C(=O)-$ 이고 하기 화학식 (IIIB)의 구조를 갖는 유효량의 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물.



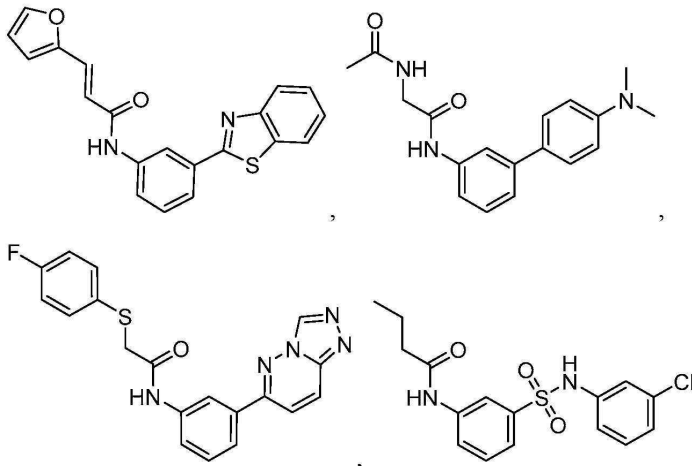
[1254]

[1255] 여기서,  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^{1b}$ , 및  $R^{2b}$ 는 [91]에서 정의된 바와 같다.

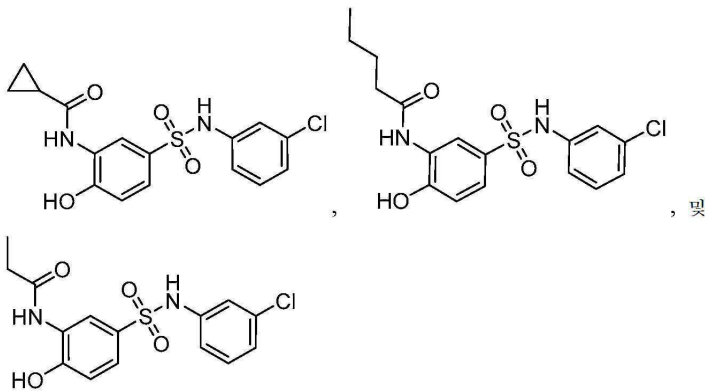
[1256] [94] [91] 또는 [92]에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 약학 조성물:



[1257]



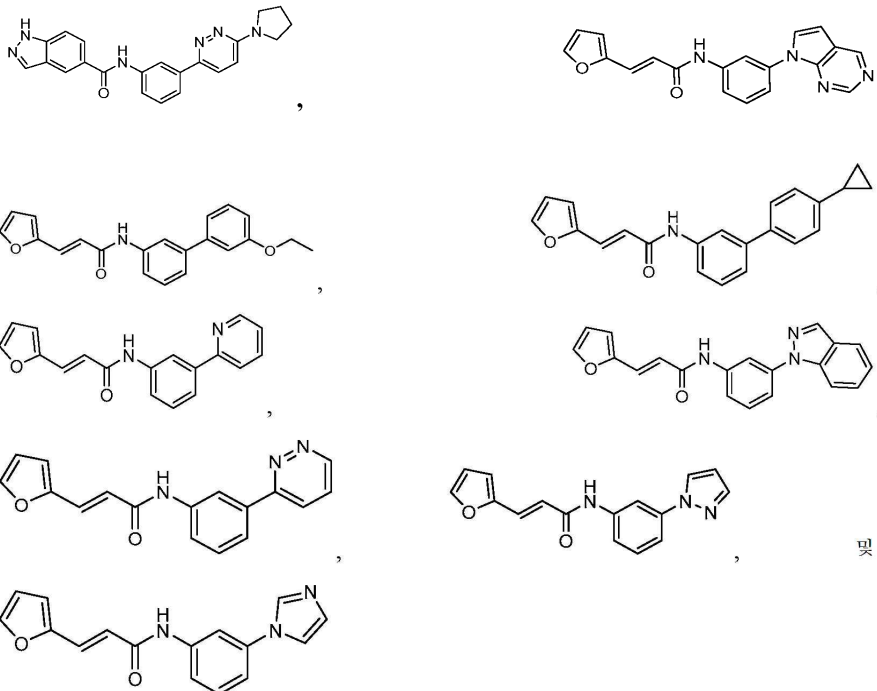
[1258]



[1259]

[1260]

[95] [91] 또는 [92]에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 약학 조성물:

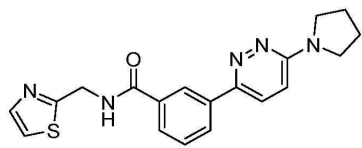
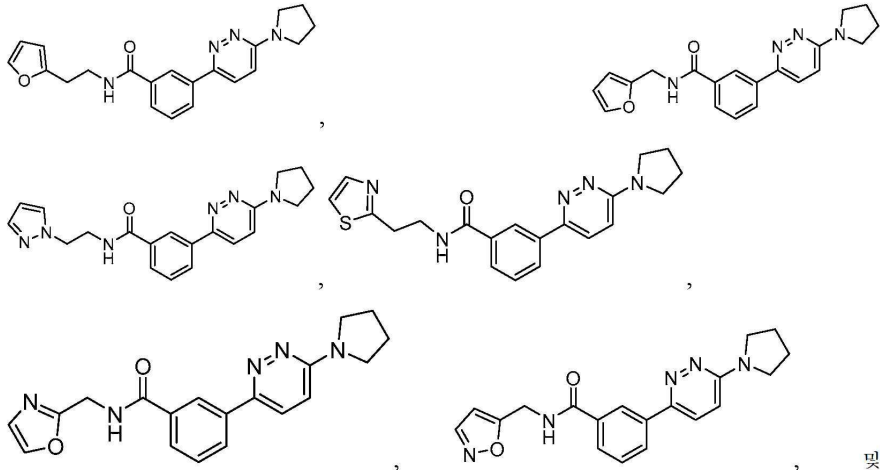


[1261]

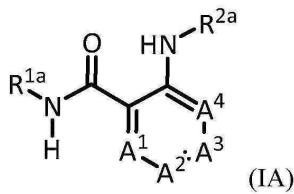
[1262]

[1263]

[96] [91] 또는 [93]에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 약학 조성물:



[1266] [97] 의약으로서 사용하기 위한 하기 화학식 (IA)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



[1267] 여기서,

[1268]  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , 및  $A^4$ 는 각각 독립적으로 N, CH 및  $C(R^{3a})$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[1269] 각각의  $R^{3a}$ 는 할로겐,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{1-4}$  알콕시, 및  $-CN$ 으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1270]  $R^{1a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5원 내지 10원)-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5원 내지 10원)-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5원 내지 10원)-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $(5원 내지 10원)-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로겐, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-OR^b$ ,  $-SR^b$ ,  $-N(R^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5원 내지 10원)-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5원 내지 10원)-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

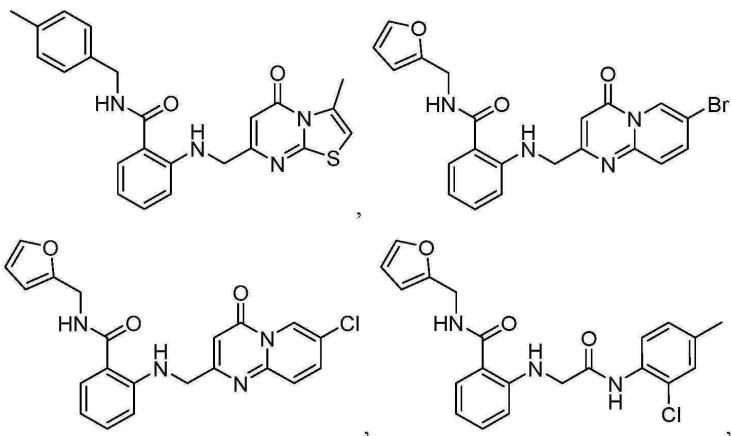
[1271]  $R^{2a}$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C(=O)Ra^a$ ,  $-S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)NHRa^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2Ra^a$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2-N(Ra^a)_2$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5원 내지 10원)-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $(5원 내지 10원)-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $(5원 내지 10원)-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $(5원 내지 10원)-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클

클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -C(=O)Ra<sup>a</sup>, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, (=O), 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

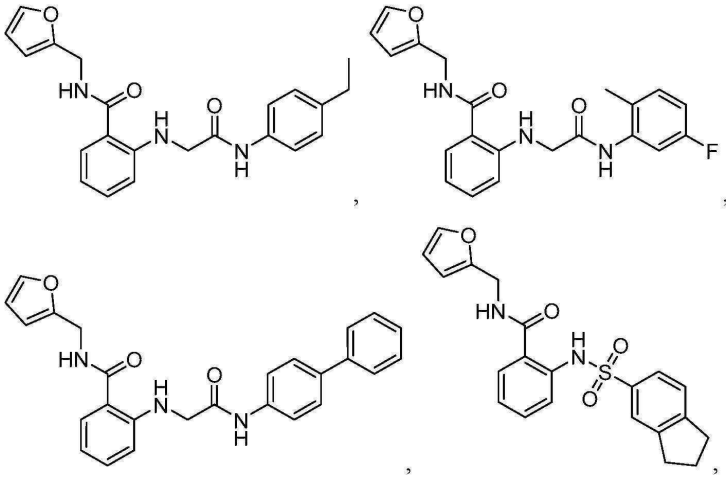
[1273] Ra<sup>a</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -ORb<sup>a</sup>, -SRb<sup>a</sup>, -N(Rb<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

[1274] 각각의 Rb<sup>a</sup>는 독립적으로 수소, -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 또는 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

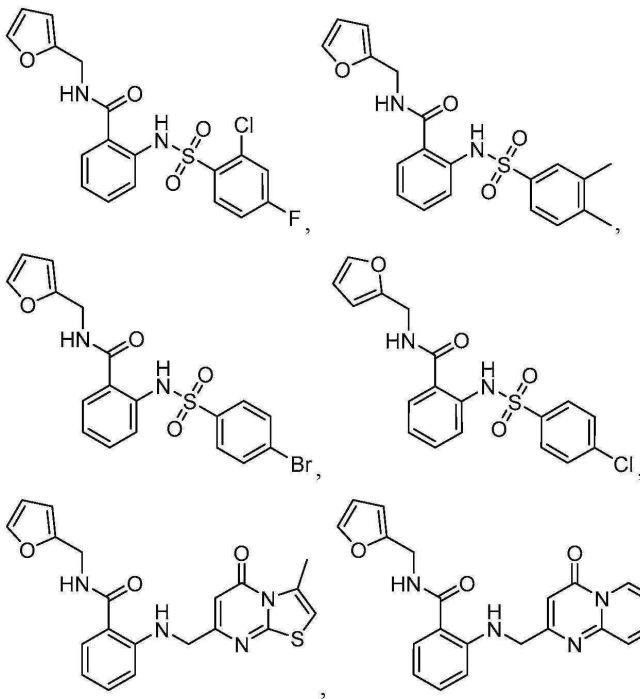
[1275] [98] [97]에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 화합물:



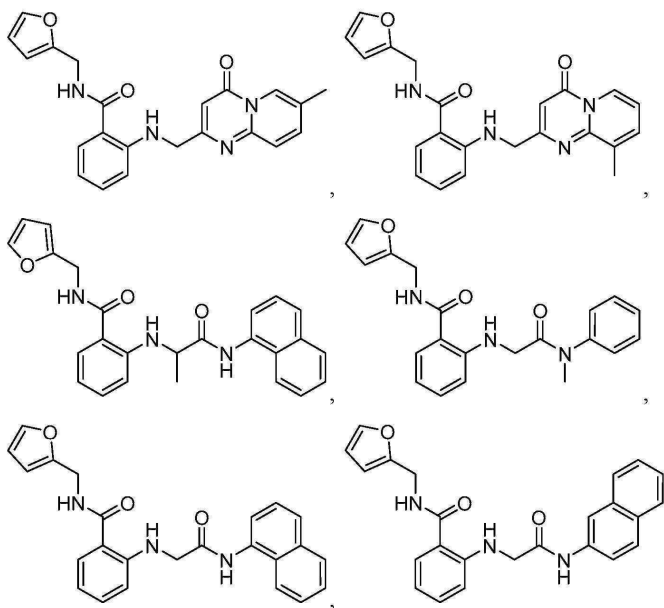
[1276]



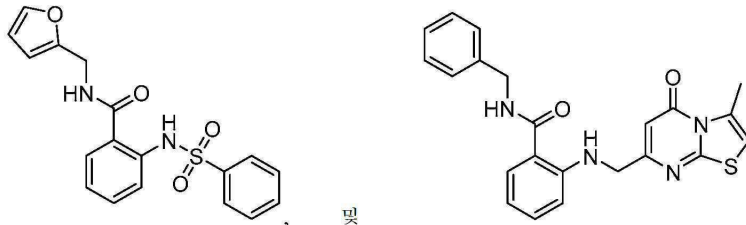
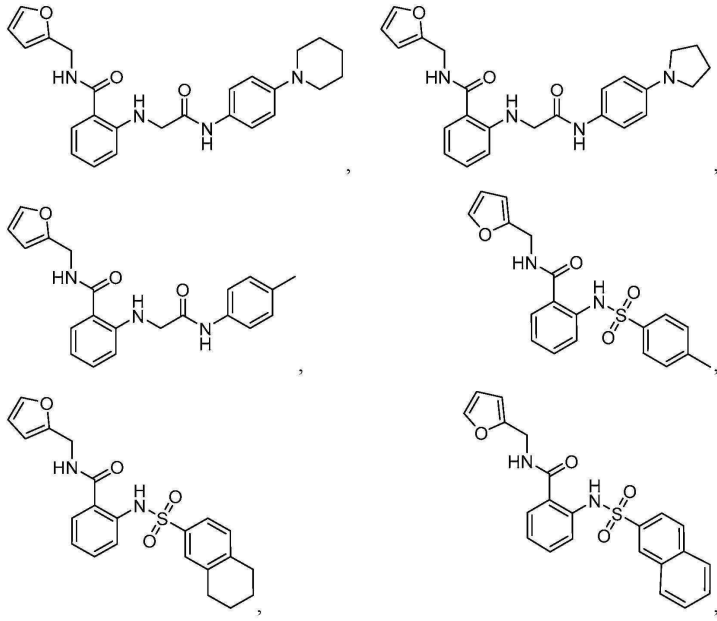
[1277]



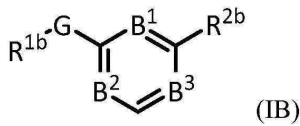
[1278]



[1279]



[1282] [99] 의약으로서 사용하기 위한 하기 화학식 (IB)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



[1284] 여기서,

[1285] G는 -C(=O)-NH- 또는 -NH-C(=O)-이고;

[1286] B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> 및 B<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 N, CH 및 C(R<sup>3b</sup>)로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

[1287] 각각의 R<sup>3b</sup>는 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, -OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 및 CN으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1288] R<sup>1b</sup>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬, -C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, -C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-C<sub>6-10</sub> 아릴, -C<sub>2-4</sub> 알킬렌-C<sub>6-10</sub> 아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -C<sub>2-4</sub> 알킬렌-(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, -C<sub>1-4</sub> 알킬-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴, 및 -C<sub>2-4</sub> 알케닐-(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시, -CN, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 -C<sub>1-4</sub> 알킬, 선택적으로 치환된 -C<sub>6-10</sub> 아릴, 선택적으로 치환된 -(5원 내지 10원)-C<sub>1-9</sub> 헤테로아릴, 및 -(5원 내지 10원)-C<sub>2-9</sub> 헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의

(제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

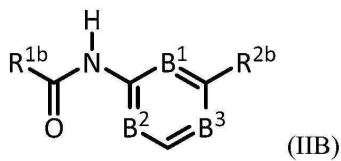
[1289]  $R^{2b}$ 는  $-C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C(=O)-NH-Ra^b$ ,  $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $C(=O)Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬- $S(=O)_2Ra^b$ , 또는  $-N(Rb^b)_2$ 이고, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^b$ ,  $-SRb^b$ ,  $-N(Rb^b)_2$ ,  $(=O)$ , 및 할로젠,  $-CN$ ,  $-ORb^b$  및  $-N(Rb^b)_2$ 로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{3-10}$  사이클릴알킬로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되거나; 또는

[1290] 인접한 탄소 원자에 부착된  $R^{2b}$  및  $R^{3b}$ 는 함께  $-S(=O)_2Ra^b$ 로 치환된 1개의 N-원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[1291]  $Ra^b$ 는  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-C_{6-10}$  아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $C_{6-10}$  아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-C_{1-4}$  알킬- $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 및  $-C_{1-4}$  알킬- $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴 기는 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-ORb^b$ ,  $-SRb^b$ ,  $-N(Rb^b)_2$ , 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된  $-C_{1-4}$  알킬, 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴, 선택적으로 치환된  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{1-9}$  헤테로아릴, 및  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴 및 알킬헤테로사이클릴은 추가의 (제2) 고리에 선택적으로 융합되고;

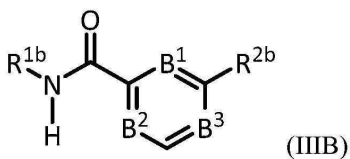
[1292] 각각의  $Rb^b$ 는 독립적으로 수소,  $-C(=O)Ra^b$ ,  $-S(=O)_2Ra^b$ ,  $-C_{1-4}$  알킬,  $-C_{3-10}$  사이클로알킬,  $-(5\text{원 내지 } 10\text{원})-C_{2-9}$  헤테로사이클릴, 또는 선택적으로 치환된  $-C_{6-10}$  아릴이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는 1, 2 또는 3개의 불소 원자에 의해 선택적으로 치환된다.

[1293] [100] [99]에 있어서, 하기 화학식 (IIB)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물인 화합물:



[1294] 여기서,  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^{1b}$ , 및  $R^{2b}$ 는 [99]에서 정의된 바와 같다.

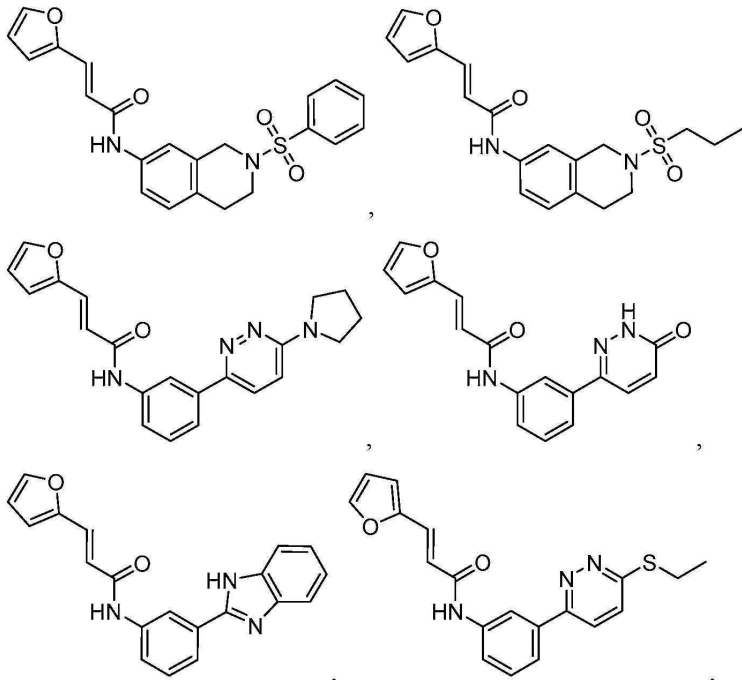
[1296] [101] [99]에 있어서, 하기 화학식 (IIIB)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매화물인 화합물:



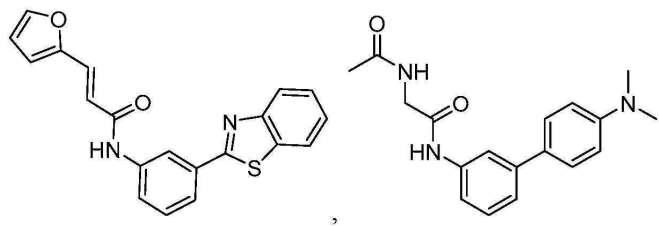
[1297] 여기서,  $B^1$ ,  $B^2$ ,  $B^3$ ,  $R^{1b}$ , 및  $R^{2b}$ 는 [99]에서 정의된 바와 같다.

[1299]

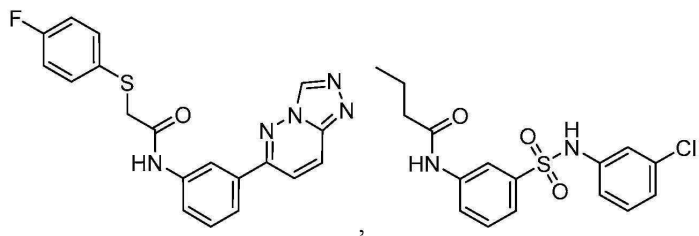
[102] [99] 또는 [100]에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 화합물:



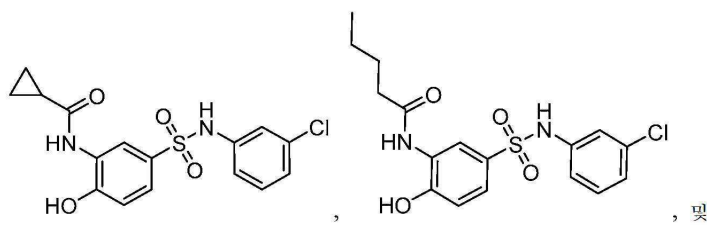
[1300]



[1301]



[1302]

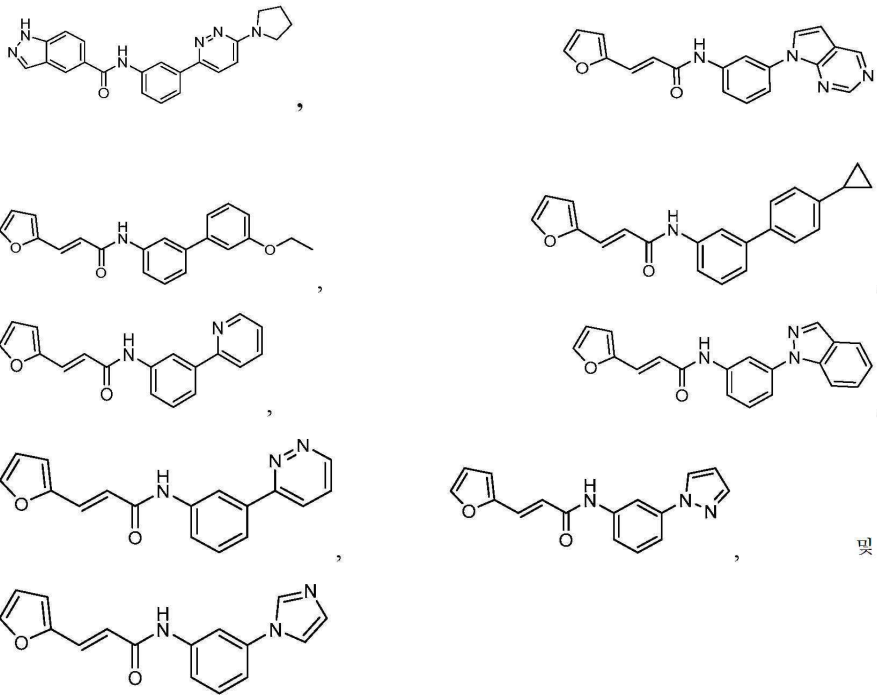


[1303]

[103] [99] 또는 [100]에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 화합물:



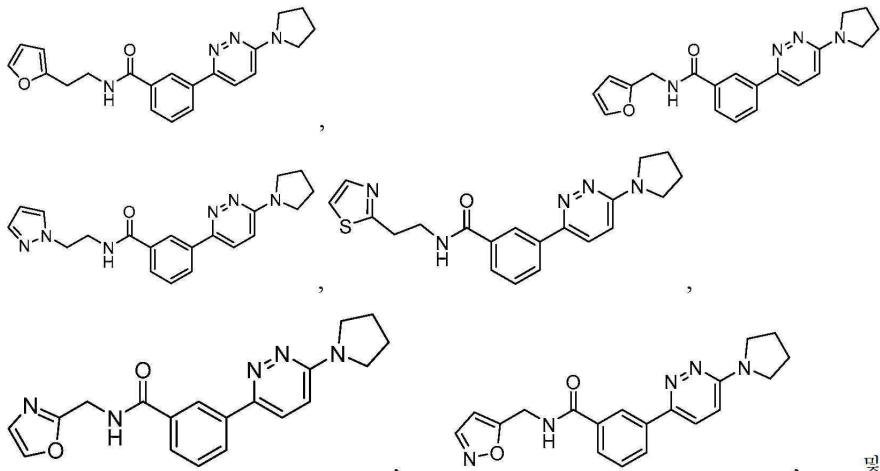
[1304]



[1305]

[1306]

[104] [99] 또는 [101]에 있어서, 화합물이 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 화합물:



[1307]

[1308]

[1309]

[105] [97] 내지 [104] 중 어느 한 항목에 있어서, 의약이 리소좀 축적 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것인 화합물.

[1310]

[106] [105]에 있어서, 리소좀 축적 질환이 크라베병인 화합물.

[1311]

[107] [97] 내지 [104] 중 어느 한 항목에 있어서, 의약이  $\alpha$ -시누클레인병증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것인 화합물.

[1312]

[108] [97] 내지 [104] 중 어느 한 항목에 있어서, 의약이 크라베병, 탈수초화 장애, 갈락토실스핑고신 관련 장애, 구상 세포 백색질 형성 장애, 다발성 경화증(MS), 파킨슨병, 말초 신경병증, 진행성 다발성 경화증, COPD의 폐동맥 비대, 개방각 녹내장, 루이소체 치매 및 다계통 위축(MSA)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환 또

는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것인 화합물.