



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월24일
(11) 등록번호 10-2722182
(24) 등록일자 2024년10월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
A61P 37/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/4985 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7020851
(22) 출원일자(국제) 2018년12월18일
심사청구일자 2021년12월17일
(85) 번역문제출일자 2020년07월17일
(65) 공개번호 10-2020-0100760
(43) 공개일자 2020년08월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/066108
(87) 국제공개번호 WO 2019/126083
국제공개일자 2019년06월27일
- (30) 우선권주장
62/607,941 2017년12월20일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
JP2017524037 A
US20140045814 A1
- (73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
덕맨, 알라릭 제이.
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
도드, 담펠 에스.
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준

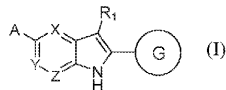
전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 디자인돌 화합물

(57) 요약

하기 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드 또는 염이 개시된다:



상기 식에서, G, A, X, Y, Z, R₁, 및 n은 본원에 정의된다. 또한 톨-유사 수용체 7, 또는 8, 또는 9를 통한 신호전달의 억제제로서 이러한 화합물을 사용하는 방법 및 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물이 개시된다. 이들 화합물은 염증성 및 자가면역 질환을 치료하는데 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/5025 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

A61P 19/02 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 37/00 (2018.01)

(72) 발명자

무사리, 크리스토퍼 피.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내

화이틀리, 브라이언 케이.

미국 08833 뉴저지주 레바논 유에스 하이웨이 22
웨스트 1404

쿠마르, 스리칸타 라트나

인도 560 099 카르나타카 방갈로르 봄마산드라 지
가니 링크 로드 봄마산드라 인터스트리얼 에리어
포 페이즈 플롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘
스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

라마찬드라 레디, 아누파마 칸디

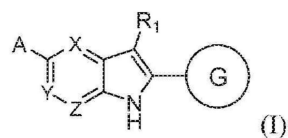
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 봄마산드라 지
가니 링크 로드 봄마산드라 인터스트리얼 에리어
포 페이즈 플롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘
스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염:



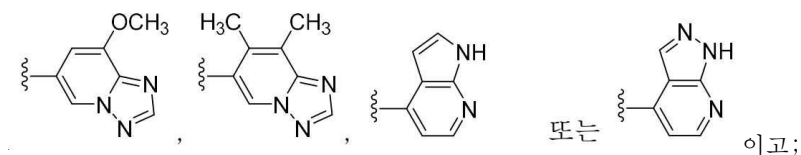
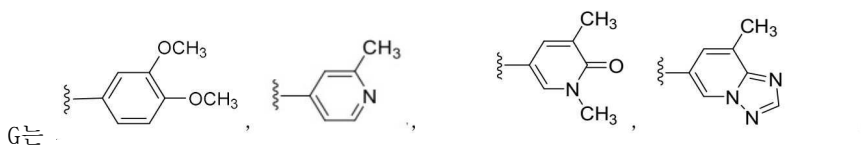
상기 식에서,

X는 CH 또는 N이고;

Y는 CH 또는 N이고;

Z는 CH 또는 N이고;

단 X, Y, 및 Z 중 하나는 CH이고, X, Y, 및 Z 중 나머지 둘은 N이고;



R₁은 -CH₃, -CH₂CH₃, 또는 -CH(CH₃)₂이고;

A는:

(i) 0 내지 1개의 R_{14a}로 치환된 옥사디아졸릴

(ii) -C(O)(옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴)

(iii) -C(O)NH(이소프로필로 치환된 피페리디닐); 또는

(iv) -CR_xR₁₂R₁₃ (여기서 R₁₂ 및 R₁₃은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 0 내지 1개의 R_{12a}로 치환된 피페리디닐을 형성함)

이고;

R_{12a}는 -CH₃, -CH₂CN, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, 옥세타닐, 피페리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, -CH₂(이미다졸릴), -CH₂(메틸 이미다졸릴), 또는 -CH(CH₃)₂ 또는 -CH₂CH(CH₃)₂로 치환된 피페리디닐이고;

R_{14a}는:

(i) -C(CH₃)₂NH₂, -CH₂NH(CH₃), -CH₂CH₂NH(CH₃), -CH₂CH₂N(CH₃)₂, 또는 -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂;

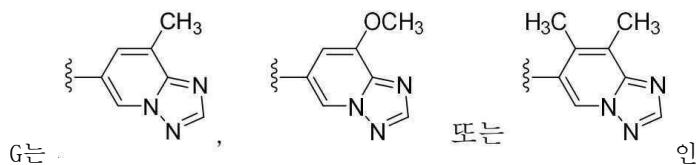
(ii) 피페리디닐 또는 피롤리디닐; 또는

(iii) -(CH₂)-(피페리디닐) 또는 -(CH₂)(피롤리디닐)이고;

R_x 는 H 또는 $-CH_3$ 이다.

청구항 2

제1항에 있어서,



화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

X는 CH이고;

Y는 N이고;

Z는 N인

화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

X는 N이고;

Y는 CH이고;

Z는 N인

화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제1항에 있어서,

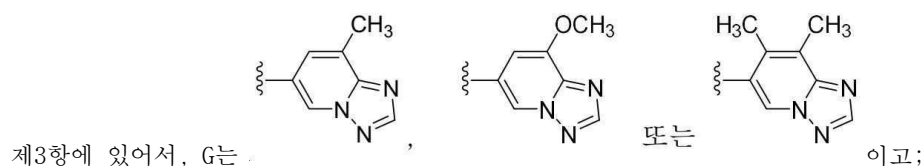
X는 N이고;

Y는 N이고;

Z는 CH인

화합물 또는 그의 염.

청구항 6



R_1 은 $-CH(CH_3)_2$ 인

화합물 또는 그의 염.

청구항 7

6-(3,4-디메톡시페닐)-5-에틸-3-(피페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진 (1); 6-(3,4-디메톡시페닐)-5-에틸

-3-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진 (2); 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진 (3); 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진 (4); 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-2-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진 (5); 6-(3,4-디메톡시페닐)-2-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-7-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (6); 5-(7-이소프로필-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (7); 5-(7-이소프로필-2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (8); 2-(4-(6-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (9); 2-(4-(6-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (10); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(7-이소프로필-6-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (11); 5-(7-이소프로필-2-(1-(테트라히드로푸란-3-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (12); 6-(7-이소프로필-2-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (13); 6-(7-이소프로필-2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (14); 1-(4-(7-이소프로필-6-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (15); 7-에틸-2-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (16); 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-이소프로필-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (17); 1-(4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-이소프로필-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (18); 6-(7-이소프로필-2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (19); 1-(4-(7-이소프로필-6-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (20); 5-(7-이소프로필-2-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (21); 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-이소프로필-2-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (22); 7-에틸-2-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (23); 6-(7-이소프로필-2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (24); 4-(7-에틸-2-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (25); 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-2-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (26); 1-(4-(6-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (27); 1-(4-(6-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (28); 2-(4-(7-이소프로필-6-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (29); 2-(4-(7-이소프로필-6-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (30); 2-(4-(7-이소프로필-6-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (31); 2-(4-(6-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (32); 5-(2-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (33); 5-(7-이소프로필-2-(1-메틸피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (34); 2-(4-(7-이소프로필-6-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (35); (R)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피페리딘-2-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸 (36); 3-(5-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-N,N-디메틸프로판-1-아민 (37); 2-(5-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-N-메틸에탄-1-아민 (38); 2-(5-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판-2-아민 (39); (S)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피페리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (40); (R)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피롤리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (41); 1-(5-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-N-메틸메탄아민 (42); (R)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피페리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (43); (S)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피롤리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (44); (S)-2-(6-(3,4-디메톡

시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피롤리딘-2-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸 (45); (S)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피페리딘-2-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸 (46); (R)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피롤리딘-2-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸 (47); 2-(5-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (48); 메틸 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-카르복실레이트 (49); 2-(4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (50); 2-(1-((1H-이미다졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (51); 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-2-(1-((4-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (52); 5-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-아민 (53); (R)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피페리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (54); (6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d] 피리미딘-2-일)(헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메탄올 (55); 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-N-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-카르복스아미드 (56); 2-(4-(7-이소프로필-6-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (57); 6-(7-이소프로필-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-6-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (58); 6-(2-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-6-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (59); 2-(4-(7-이소프로필-6-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (60); 6-(7-이소프로필-2-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-6-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (61); 6-(7-이소프로필-2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-6-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (62); 2-(4-(6-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)피페리딘-1-일)아세트오니트릴 (63); 6-(7-이소프로필-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b] 피라진-6-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (64); 2-(4-(6-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (65); 및 6-(7-이소프로필-2-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-6-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (66)으로부터 선택된 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

자가면역 질환 또는 만성 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 9

자가면역 질환 또는 만성 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 자가면역 질환 또는 만성 염증성 질환이 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 다발성 경화증 (MS) 및 쇼그렌 증후군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 11

삭제

발명의 설명

기술 분야

상호 참조

본 출원은 2017년 12월 20일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/607,941을 우선권 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 포함된다.

설명

[0004] 본 발명은 일반적으로 톨(Toll)-유사 수용체 7, 8, 또는 9 (TLR7, TLR8, TLR9) 또는 그의 조합을 통한 신호전달의 억제제로서 유용한 디아자인돌 화합물에 관한 것이다. 디아자인돌 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다. 본 발명은 추가로 TLR 조정과 관련된 상태, 예컨대 염증성 및 자가면역 질환의 치료에 유용한 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 포유동물에서 TLR의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 톨/IL-1 수용체 패밀리의 구성원은 염증 및 숙주 저항성의 중요한 조절제이다. 톨-유사 수용체 패밀리는 박테리아, 진균, 기생충, 및 바이러스를 포함한 감염성 유기체로부터 유래된 분자 패턴을 인식한다 (문헌 [Kawai, T. et al., *Nature Immunol.*, 11:373-384 (2010)]에서 검토됨). 수용체에의 리간드 결합은 이량체화 및 톨/IL-1 수용체 (TIR) 도메인으로 불리는 수용체 내의 보존된 세포질 모티프의 어댑터 분자의 동원을 유도하며, TLR3을 제외하고, 모든 TLR은 어댑터 분자 MyD88을 동원한다. IL-1 수용체 패밀리는 또한 세포질 TIR 모티프를 함유하고, 리간드 결합 시 MyD88을 동원한다 (문헌 [Sims, J.E. et al., *Nature Rev. Immunol.*, 10:89-102 (2010)]에서 검토됨).

[0006] 톨-유사 수용체 (TLR)는 일차 방어에 참여하는 진화적으로 보존된 막횡단 선천성 면역 수용체의 패밀리아이다. 패턴 인식 수용체로서 TLR은 병원체 연관 분자 패턴 (PAMP)에 의해 활성화되어 외래 분자에 대해 보호하거나, 또는 위험 연관 분자 패턴 (DAMP)에 의해 활성화되어 손상된 조직으로부터 보호한다. 총 13종의 TLR 패밀리가 확인된 바 있고, 10종이 인간에서 확인되고, 이는 세포 표면 또는 엔도솜 구획에 걸쳐 있다. TLR7/8/9는 엔도솜에 위치하는 세트 중에 있으며, 단일-가닥 RNA에 반응하거나 (TLR7 및 TLR8) 또는 시토신-포스페이트-구아닌 (CpG) 모티프를 함유하는 비메틸화 단일-가닥 DNA에 반응한다 (TLR9).

[0007] TLR7/8/9의 활성화는 다양한 염증 반응 (시토카인 생산, B 세포 활성화 및 IgG 생산, 제I형 인터페론 반응)를 개시할 수 있다. 자가면역 장애의 경우에, TLR7/8/9의 이상 지속된 활성화는 질환 상태의 악화로 이어진다. 마우스에서의 TLR7의 과다발현은 자가면역 질환을 악화시키는 것으로 밝혀진 반면, 마우스에서의 TLR7의 녹아웃은 루푸스-경향 MRL/lpr 마우스에서 질환에 대해 보호적인 것으로 발견되었다. TLR7 및 9의 이중 녹아웃은 추가로 증진된 보호를 보여주었다.

[0008] 수많은 상태가 시토카인, IFN 생산 및 B 세포 활성화의 조절을 수반하는 치료에 의해 이익을 얻을 수 있기 때문에, TLR7 및/또는 TLR8 및/또는 TLR9를 조절할 수 있는 신규 화합물 및 이들 화합물을 사용하는 방법이 매우 다양한 환자에게 실질적인 치료 이익을 제공할 수 있음이 바로 명백하다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 TLR7/8/9를 통한 신호전달의 효과적 억제제인 것으로 밝혀진 신규 부류의 디아자인돌 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 그의 약물성에 중요한 바람직한 안정성, 생체이용률, 치료 지수, 및 독성 값을 갖는 제약으로서 유용한 것으로 제공된다.

[0010] 발명의 개요

[0011] 본 발명은 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9를 통한 신호전달의 억제제로서 유용하고 증식성 질환, 알레르기성 질환, 자가면역 질환 및 염증성 질환의 치료에 유용한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, N-옥시드, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9의 억제를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9의 억제 방법을 제공한다.

[0014] 본 발명은 또한 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0015] 본 발명은 또한 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0016] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 제조하는 방법 및 그를 위한 중간체를 제공한다.

[0017] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 제공한다.

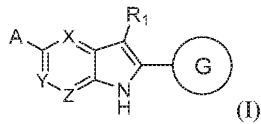
[0018] 본 발명은 또한 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9 관련 상태, 예컨대 알레르기성 질환, 자가면역 질환, 염증성 질환 및 증식성 질환의 예방 또는 치료를 위한 의학의 제조를 위한, 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물의 용도를 제공한다.

[0019] 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 다양한 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9 관련 상태를 치료, 예방 또는 치유하는데 사용될 수 있다. 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물은 다양한 치료 영역에서의 질환 또는 장애, 예컨대 알레르기성 질환, 자가면역 질환, 염증성 질환 및 증식성 질환을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 진행을 늦추는 데 유용하다.

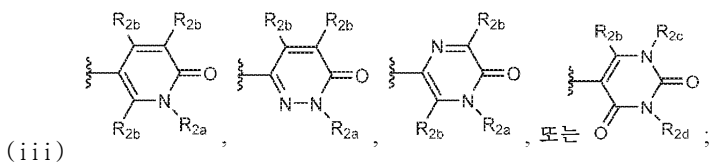
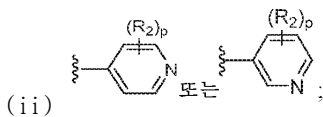
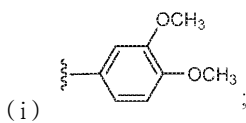
[0020] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 본 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본 발명의 제1 측면은 하기 화학식 I의 적어도 1종의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다:

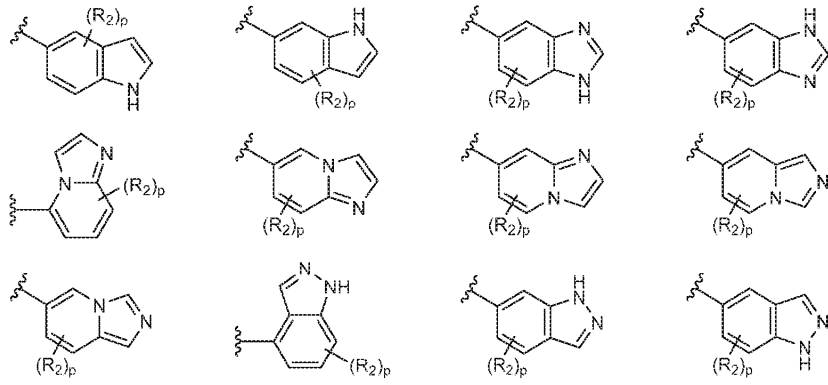


[0022] 상기 식에서,
 [0023] X는 CR₅ 또는 N이고;
 [0024] Y는 CR₅ 또는 N이고;
 [0025] Z는 CR₅ 또는 N이고;
 [0026] 단 X, Y, 및 Z 중 하나는 CR₅이고, X, Y, 및 Z 중 나머지 둘은 N이고;
 [0027] G는:

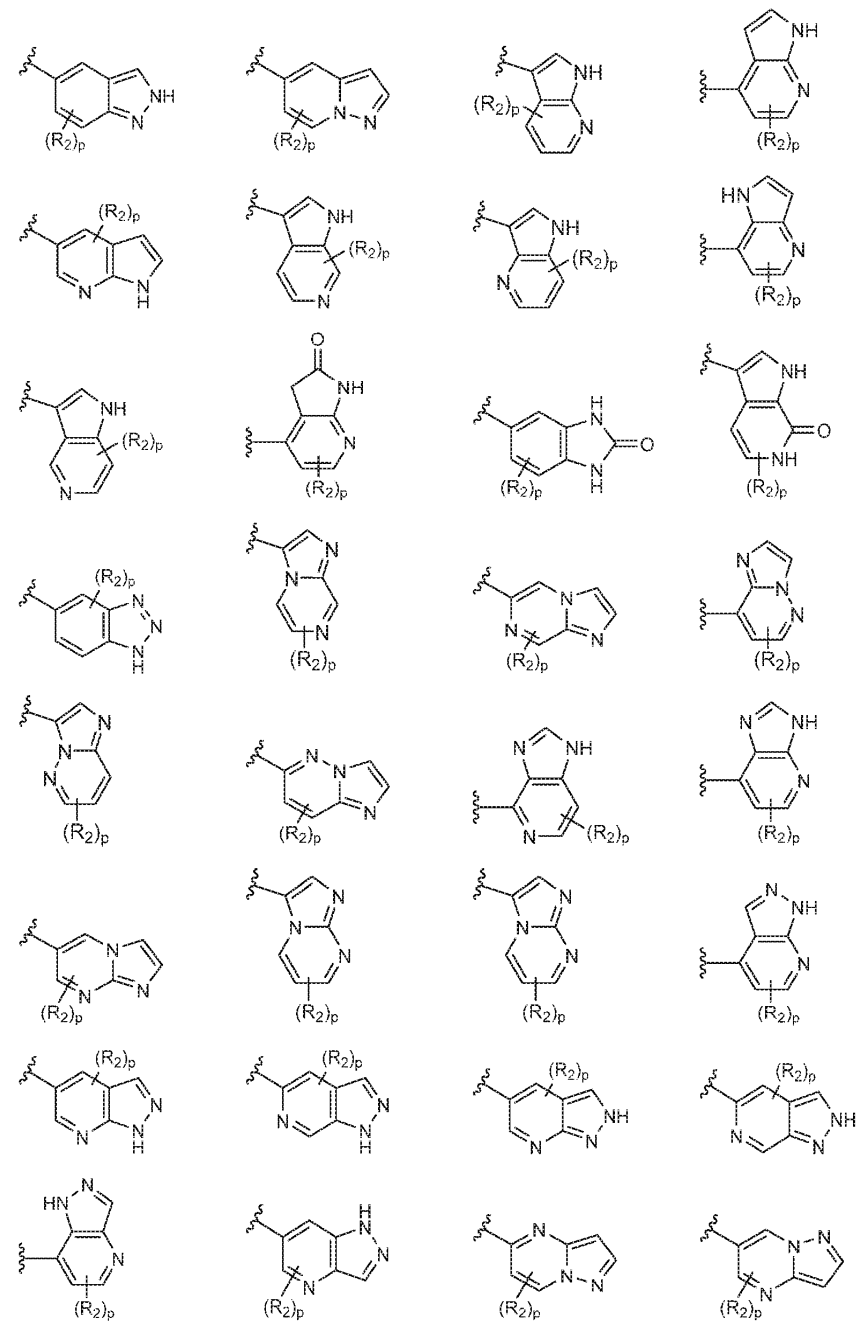


[0032]

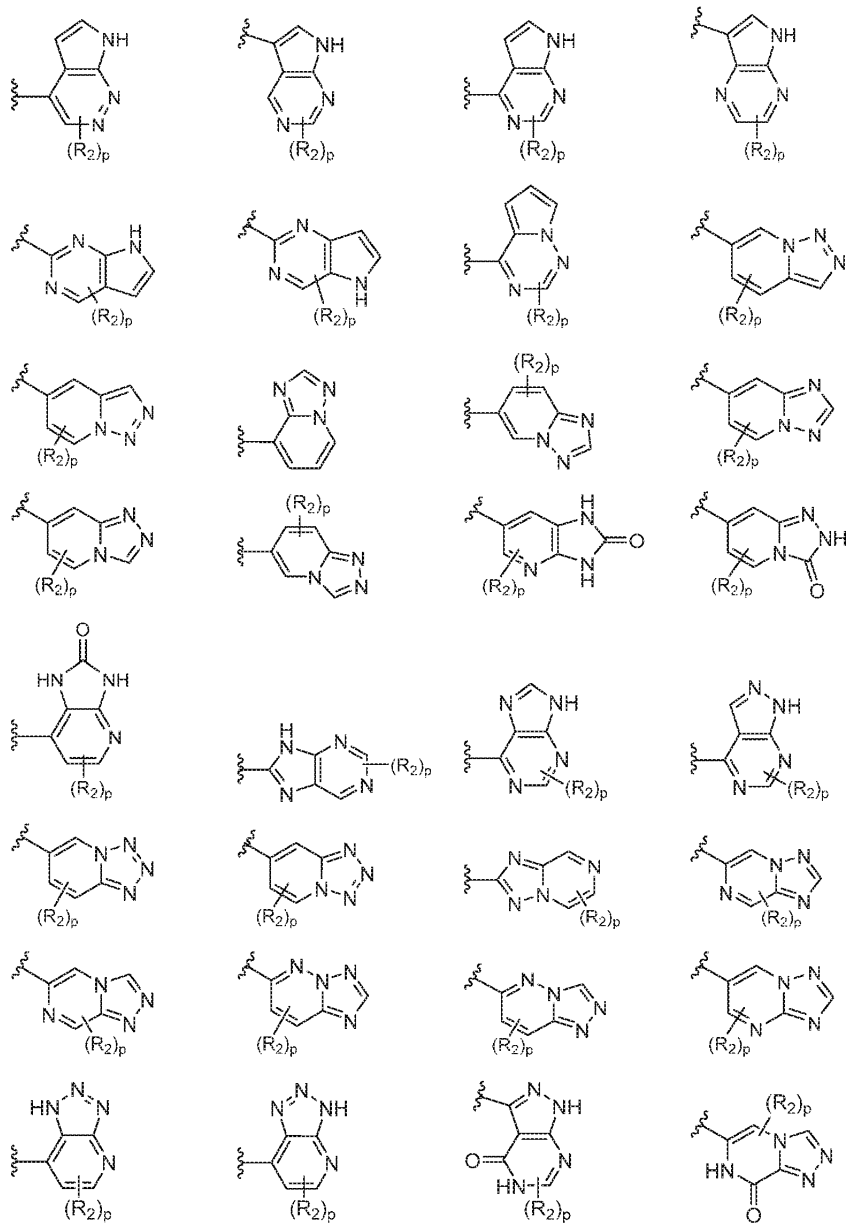
(iv) 하기로부터 선택된 9-원 헤테로시클릭 고리:



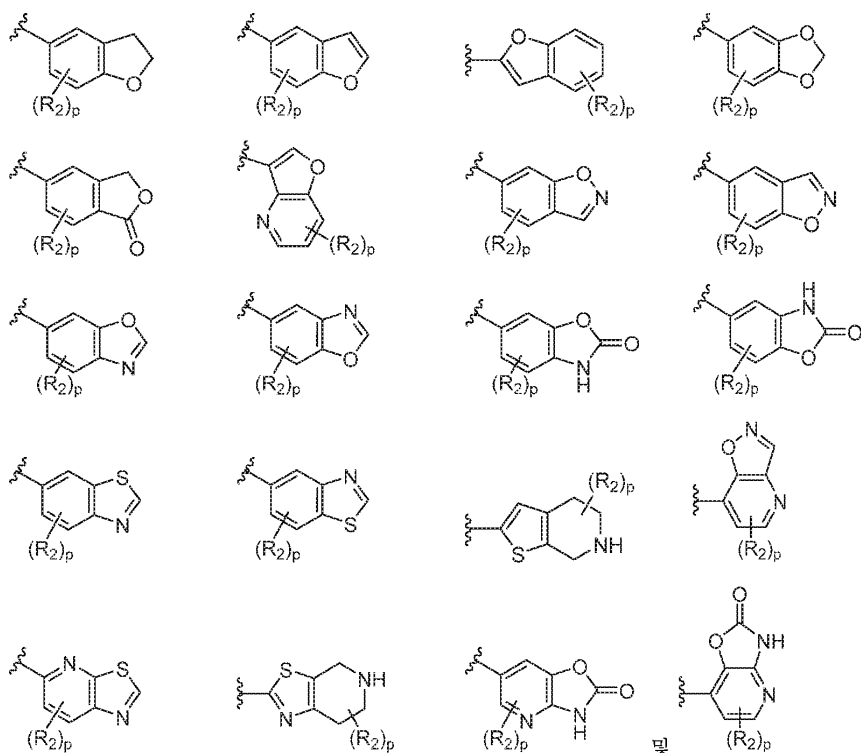
[0033]



[0034]



[0035]



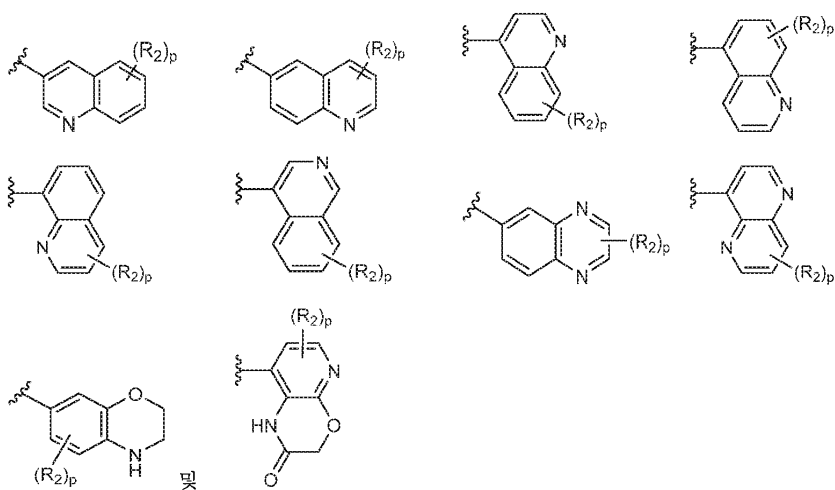
[0036]

[0037]

[0038]

또는

(v) 하기로부터 선택된 10-원 헤테로시클릭 고리:



[0039]

[0040]

[0041]

[0042]

[0043]

[0044]

[0045]

[0046]

이고;

A는:

(i) $-O-L_1-R_6$;

(ii) $-NR_7R_8$;

(iii) $-L_2-C(O)NR_9R_{10}$;

(iv) $-(CR_xR_x)_{1-3}R_{11}$, C_{1-3} 아미노알킬, $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_xC(O)R_{11}$, $-(CR_xR_x)_{1-2}NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}$ (피페리딘), $-(CR_xR_x)_{1-2}NR_xC(O)O(CH_2)_{1-2}$ (피페리딘), 또는 $-(CR_xR_x)_{1-2}NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$;

(v) $-CR_xR_{12}R_{13}$ (여기서 R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제과

닐, 아제티디닐, C₃₋₇ 시클로알킬, 디아제파닐, 디아자스피로[4.5]테카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타 [c]피롤릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 및 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 4개의 R_{12a}로 치환됨);

[0047] (vi) -CR_x=CR_x(피페리디닐); 또는

[0048] (vii) [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다졸릴, 인다졸릴, 이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 페닐, 피라지닐, 피라졸로[3,4-b]피리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴놀리노닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 테트라히드로- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라지닐, 테트라히드로이미다조[1,2-a]피라지닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리디닐, 테트라히드로티에노[2,3-c]피리디닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오옥사디아졸릴, 및 트리아졸릴로부터 선택된 방향족 기 (각각은 0 내지 2개의 R_{14a} 및 0 내지 3개의 R_{14b}로 치환됨)

[0049] 이고;

[0050] L₁은 결합, -(CR_xR_x)₁₋₂-, -(CR_xR_x)₁₋₂CR_x(OH)-, -(CR_xR_x)₁₋₂O-, -CR_xR_xC(O)-, -CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₀₋₄-, -CR_xR_xNR_xC(O)(CR_xR_x)₀₋₄-, 또는 -CR_xR_xNR_xC(O)(CR_xR_x)₀₋₄-이고;

[0051] L₂는 결합 또는 -(CR_xR_x)₁₋₃-이고;

[0052] R₁은 H, Cl, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 히드록시-플루오로알킬, -CR_v=CH₂, C₃₋₆ 시클로알킬, -CH₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), 또는 테트라히드로피라닐이고;

[0053] 각각의 R₂는 독립적으로 할로, -CN, -OH, -NO₂, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₂ 시아노알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 아미노알킬, -O(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₄ 알킬), C₁₋₃ 플루오로알콕시, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃ 알킬), -O(CH₂)₁₋₂OC(O)(C₁₋₃ 알킬), -O(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_yR_y, -C(O)NR_x(C₁₋₅ 히드록시알킬), -C(O)NR_x(C₂₋₆ 알콕시알킬), -C(O)NR_x(C₃₋₆ 시클로알킬), -NR_yR_y, -NR_y(C₁₋₃ 플루오로알킬), -NR_y(C₁₋₄ 히드록시알킬), -NR_xCH₂(페닐), -NR_xS(O)₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -NR_xCH₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₀₋₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -(CH₂)₀₋₂(페닐), 모르폴리닐, 디옥소티오모르폴리닐, 디메틸 피라졸릴, 메틸피페리디닐, 메틸피페라지닐, 아미노-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 또는 -C(O)(티아졸릴)이고;

[0054] R_{2a}는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₃ 아미노알킬, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₃ 알킬), C₃₋₆ 시클로알킬, -(CH₂)₁₋₃C(O)NR_xR_x, -CH₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -CH₂(페닐), 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 페닐이고;

[0055] 각각의 R_{2b}는 독립적으로 H, 할로, -CN, -NR_xR_x, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 플루오로알콕시, -(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₀₋₃C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃(C₃₋₆ 시클로알킬), -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)NR_x(C₁₋₃ 알킬), -CR_x=CR_xR_x, 또는 -CR_x=CH(C₃₋₆ 시클로알킬)이고;

[0056] R_{2c}는 R_{2a} 또는 R_{2b}이고;

[0057] R_{2d}는 R_{2a} 또는 R_{2b}이고; 단 R_{2c} 및 R_{2d} 중 하나는 R_{2a}이고, R_{2c} 및 R₂ 중 다른 하나는 R_{2b}이고;

[0058] R₅는 F, Cl, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, 또는 -OCH₃이고;

[0059] R₆은:

[0060] (i) -CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₃OH, -CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂NR_xR_x, 또는 -CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂CHFCR_xR_xOH; 또는

[0061] (ii) 아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아자스피로[5.5]운데카닐, 아제티디닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 옥타히드로시

클로펜타[c]피롤릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐 (각각은 0 내지 3개의 R_{6a} 로 치환됨)

[0062] 이고;

[0063] 각각의 R_{6a} 는 독립적으로 F, Cl, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-(CR_xR_x)_{1-2}S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-C(O)(CR_xR_x)_{1-2}NR_xR_x$, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 이소부틸피페리디닐, 피페라지닐, 또는 -O(피페리디닐)이고;

[0064] R_7 은:

[0065] (i) R_{7a} , $-CH_2R_{7a}$, $-C(O)R_{7a}$, $-C(O)CH(NH_2)R_{7a}$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}C(O)OH$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{2-4}NH_2$, 또는 $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$ 이거나; 또는

[0066] (ii) C_{3-6} 시클로알킬이고, 이는 $-NR_x(CH_2)_{2-3}NR_yR_y$, $-NR_x$ (메틸피페리디닐), $-NR_x(CH_2)_{2-3}$ (모르폴리닐), 디메틸아미노 피페리디닐, 및 피페라지닐 (이는 C_{1-4} 알킬, $-C(O)CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCH_3$, $-CH_2$ (메틸페닐), $-(CH_2)_{2-3}$ (피롤리디닐), C_{3-6} 시클로알킬, 피리디닐, 및 메틸피페리디닐로부터 선택된 치환기로 치환됨)로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고;

[0067] R_{7a} 는 아자스피로[3.5]노나닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아자스피로[3.5]노나닐, 디아자스피로[5.5]운데카닐, 디아제파노닐, 디아제파닐, 모르폴리닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 또는 피롤릴이고, 각각은 C_{1-3} 알킬, $-NH_2$, 메틸피페리디닐, 메틸피롤리디닐, $-OCH_2CH_2$ (피롤리디닐), 및 $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$ 으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기; 및 $-CH_3$ 으로부터 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고;

[0068] R_{7b} 는:

[0069] (i) C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{2-3}C\equiv CH$, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{0-3}NR_xR_y$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-NR_y(C_{1-2}$ 시아노알킬), $-NR_x(C_{1-2}$ 플루오로알킬), $-NR_x(C_{2-4}$ 히드록시플루오로알킬), $-NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-NR_xCH_2CH_2NR_xR_x$, $-NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-O(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}R_{7d}$, $-NHR_{7d}$, $-NH(CH_2)_{1-2}R_{7d}$, 또는 $-OR_{7d}$; 또는

[0070] (ii) 아제파닐, 아제티디닐, 디아제파닐, 디옥스티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 옥사아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 또는 테트라히드로이소퀴놀리닐 (각각은 0 내지 1개의 R_{8a} 및 0 내지 3개의 R_{8b} 로 치환됨)

[0071] 이고;

[0072] 각각의 R_{7c} 는 독립적으로 F, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CN$ 이고;

[0073] 각각의 R_{7c} 는 독립적으로 F, Cl, -CN, C_{1-2} 알킬, $-CF_3$, 또는 $-CH_2CN$ 이고;

[0074] R_{7d} 는 아자스피로[3.5]노나닐, 비시클로[1.1.1]펜타닐, C_{3-6} 시클로알킬, 모르폴리닐, 옥세타닐, 페닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 또는 테트라히드로피라닐이고, 각각은 C_{1-3} 알킬, $-NR_xR_x$, $-C(O)CH_3$, 메틸피페리디닐, 메틸피롤리디닐, 테트라메틸피페리디닐, $-OCH_2CH_2$ (피롤리디닐), 및 $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$ 으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기; 및 $-CH_3$ 으로부터 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고;

[0075] R_8 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이거나;

[0076] 또는 R_7 및 R_8 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아제티디닐, 디아제파노닐, 디아제파닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 디아자스피로[5.5]운데카닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디노닐, 옥타히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 및 피롤릴로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하

고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리는 0 내지 1개의 R_{7b} 및 0 내지 2개의 R_{7c} 로 치환되고;

[0077] R_{8a} 는 -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-(CH_2)_{1-3}$ (메틸 페닐), $-(CH_2)_{1-3}$ (피롤리디닐), $-(CH_2)_{1-3}$ (메틸피라졸릴), $-(CH_2)_{1-3}$ (티오펜), $-NR_xR_x$, C_{3-6} 시클로알킬, 메틸피페리디닐, 피리디닐, 또는 피리미디닐이고;

[0078] 각각의 R_{8b} 는 독립적으로 F, Cl, -CN, C_{1-3} 알킬, 또는 $-CF_3$ 이고;

[0079] R_9 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-6} 히드록시 플루오로알킬, C_{1-3} 아미노알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2OH$, $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_xS(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), 또는 $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$ 이고;

[0080] R_{9a} 는 C_{3-7} 시클로알킬, 푸라닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸릴, 또는 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴이고, 각각은 F, Cl, -OH, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 히드록시 플루오로알킬, C_{1-3} 아미노알킬, $-NR_yR_y$, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0081] R_{10} 은 H, C_{1-4} 알킬, $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-2}$ 알킬), 또는 C_{3-6} 시클로알킬이거나;

[0082] 또는 R_9 및 R_{10} 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.2.0]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 디아자스피로[4.5]데카닐, 디아제파닐, 인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{10a} 로 치환되고;

[0083] 각각의 R_{10a} 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}$ (메틸트리아졸릴), $-CH_2CH_2$ (페닐), $-CH_2CH_2$ (모르폴리닐), $-C(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)NR_yR_y$, $-C(O)CH_2NR_yR_y$, $-NR_yR_y$, $-NHC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)$ (푸라닐), $-O$ (피페리디닐), $-C(O)CH_2$ (디에틸카르바모일피페리디닐), 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 메틸피페리디닐, 디에틸카르바모일피페리디닐, 이소프로필피페리디닐, 피리디닐, 트리플루오로메틸피리디닐, 피리미디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐이고;

[0084] R_{11} 은 아제티디닐, 아자스피로[3.5]노나닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리디닐, 또는 피롤리디닐이고, 각각은 할로, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 아미노알킬, $-(CH_2)_{1-2}$ (페닐), $-C(O)CH_2NR_xR_x$, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}S(O)(C_{1-3}$ 알킬), 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 및 테트라히드로피라닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0085] 각각의 R_{12a} 는 독립적으로 F, Cl, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_xHS(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, C_{1-3} 알콕시, $-NR_yR_y$, $-NR_x(C_{1-4}$ 플루오로알킬), $-NR_x(C_{1-2}$ 시아노알킬), $-NR_xCH_2NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-NR_x(CR_xR_xCR_xR_x)O(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_x(CH_2C(O)NR_xR_x)$, $-NR_x(C_{1-3}$ 알콕시), $-NR_xCH_2CH_2S(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-NR_xC(O)CH_3$, $-NR_xC(O)(C_{1-2}$ 플루오로알킬), $-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xR_x$, $-NR_xC(O)CH_2NR_yR_y$, $-NR_xC(O)CH_2NR_x(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-NR_xS(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-5}$ 알킬), $-C(O)(CH_2)_{1-3}O(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)CR_xR_xNR_yR_y$, R_{12b} , $-CR_xR_xR_{12b}$, $-C(O)R_{12b}$, $-C(O)CR_xR_xNR_xR_{12b}$, $-C(O)NR_xR_{12b}$, $-NR_xC(O)CR_xR_xR_{12b}$, $-NR_xR_{12b}$, $-NR_xCR_xR_xR_{12b}$, $-N(CH_2CN)R_{12b}$, $-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xR_{12b}$, $-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xCH_2R_{12b}$, $-NR_xCR_xR_xC(O)NR_xR_{12b}$, 또는 $-OR_{12b}$ 이거나; 또는 2개의 R_{12a} 와 이들이 부착되어 있는 탄소 원자는 C=O를 형성하고;

[0086] R_{12b} 는 아제티디닐, 비시클로[1.1.1]헵타닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디옥솔라닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피페

리디닐, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 F, Cl, -OH, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 아미노알킬, C₁₋₄ 알콕시, -(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -NR_xR_x, -C(O)NR_xR_x, 및 -CR_xR_xS(O)₂(C₁₋₃ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고;

[0087] 각각의 R_{14a}는 독립적으로:

[0088] (i) H, 할로, -OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₂₃ 플루오로알킬, C₁₋₄ 히드록시알킬, -(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -CR_xR_xNR_yR_y, -CR_xR_xNR_x(C₁₋₃ 시아노알킬), -CR_xR_xNR_x((CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬)), -CR_xR_xN((CH₂)₁₋₂OCH₃)₂, -CR_xR_xNR_x(CH₂C≡CR_x), -CR_xR_xNR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CR_xR_x)₁₋₃CR_xR_xNR_xR_x, -CR_x(NH₂)(CH₂)₁₋₄NR_xR_x, -CR_xR_xNR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -CR_xR_xNR_x(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₁₋₂OH, -CR_xR_xNR_x(CH₂)₁₋₃S(O)₂OH, -CR_xR_xC(O)NR_xR_x, -NR_xR_y, -NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -NR_xC(O)(C₁₋₃ 플루오로알킬), -NR_xC(O)O(C₁₋₃ 알킬), -NR_xC(O)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -NR_xCH₂C(O)CH₂NR_xR_x, -C(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₁₋₃OH, -C(O)CR_xR_xNR_xR_x, -C(O)NR_xR_x, -C(O)NR_x(C₁₋₂ 시아노알킬), -C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x, -C(O)N(CH₂CH₃)(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x, -C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₃NR_xC(O)(C₁₋₂ 알킬), -O(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x, -S(O)₂NR_xR_x, 또는 -C(O)(CR_xR_x)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂ 알킬);

[0089] (ii) 8-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아자스피로[3.5]노나닐, 아제티디닐, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 시클로펜틸, 시클로헥실, 디아제파닐, 모르폴리닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디노닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로피리디닐, 또는 티아졸리디닐 (각각은 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₄ 히드록시알킬, -NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)CH₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -CH₂C(O)NR_xR_x, C₃₋₆ 시클로알킬, -CH₂(페닐), -CH₂(피롤릴), -CH₂(모르폴리닐), -CH₂(메틸피페라지닐), -CH₂(티오페닐), 메틸피페리디닐, 이소부틸피페리디닐, 및 피리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환됨); 또는

[0090] (iii) -L₃-R_{14c}

[0091] 이고;

[0092] 각각의 R_{14b}는 F, Cl, -OH, -CH₃, 또는 -OCH₃이고;

[0093] R_{14c}는 아다만타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C₃₋₇ 시클로알킬, 디아제파닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 모르폴리닐, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 페닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 트리아졸릴, 또는 테트라졸릴이고, 각각은 F, -OH, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, -NR_xR_y, -NR_xC(O)CH₃, -C(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)NR_xR_x, -C(O)N(CH₂CH₃)₂, -C(O)(테트라히드로푸라닐), -C(O)O(C₁₋₂ 알킬), -CH₂C(O)NR_xR_y, 모르폴리닐, 메틸피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 및 피롤리디닐로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되고;

[0094] L₃은 -(CR_xR_x)₁₋₃-, -CH(NH₂)-, -CR_xR_xNR_x-, -C(O)-, -C(O)NR_x(CH₂)₀₋₄-, -NR_x-, -NR_xC(O)-, -NR_xCH₂-, -NR_xCH₂C(O)-, 또는 -O(CH₂)₀₋₂-이고;

[0095] R_v는 H, C₁₋₂ 알킬, 또는 C₁₋₂ 플루오로알킬이고;

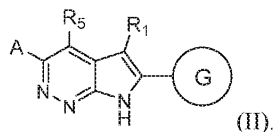
[0096] 각각의 R_x는 독립적으로 H 또는 -CH₃이고;

[0097] 각각의 R_y는 독립적으로 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[0098] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

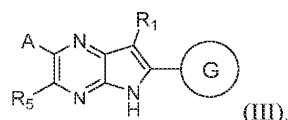
[0099] A는 -CR_xR₁₂R₁₃이고; R₁₂ 및 R₁₃은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클릭 기를 형성하고, 시클릭 기는 1개 이상의 헤테로원자를 갖고, 시클릭 기는 시클릭 기 내의 탄소 원자에 의해 인돌 고리에 결합되는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염.

[0100] 한 실시양태는 X는 CR₅이고; Y는 N이고; Z는 N이고; G, A, R₁, 및 R₅는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태의 화합물은 하기 화학식 II의 구조를 갖는다:



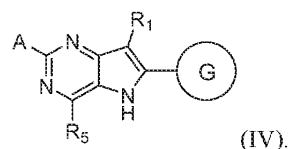
[0101]

[0102] 한 실시양태는 X는 N이고; Y는 CR₅이고; Z는 N이고; G, A, R₁, 및 R₅는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태의 화합물은 하기 화학식 III의 구조를 갖는다:

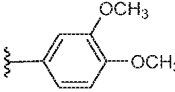


[0103]

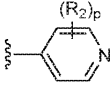
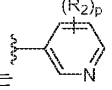
[0104] 한 실시양태는 X는 N이고; Y는 N이고; Z는 CR₅이고; G, A, R₁, 및 R₅는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 하기 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태의 화합물은 하기 화학식 IV의 구조를 갖는다:



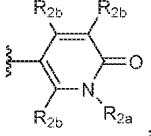
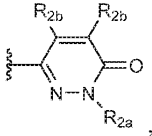
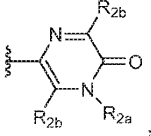
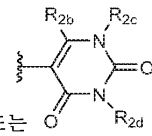
[0105]

[0106] 한 실시양태는 G는  이고; A, R₁, R₅, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0106]

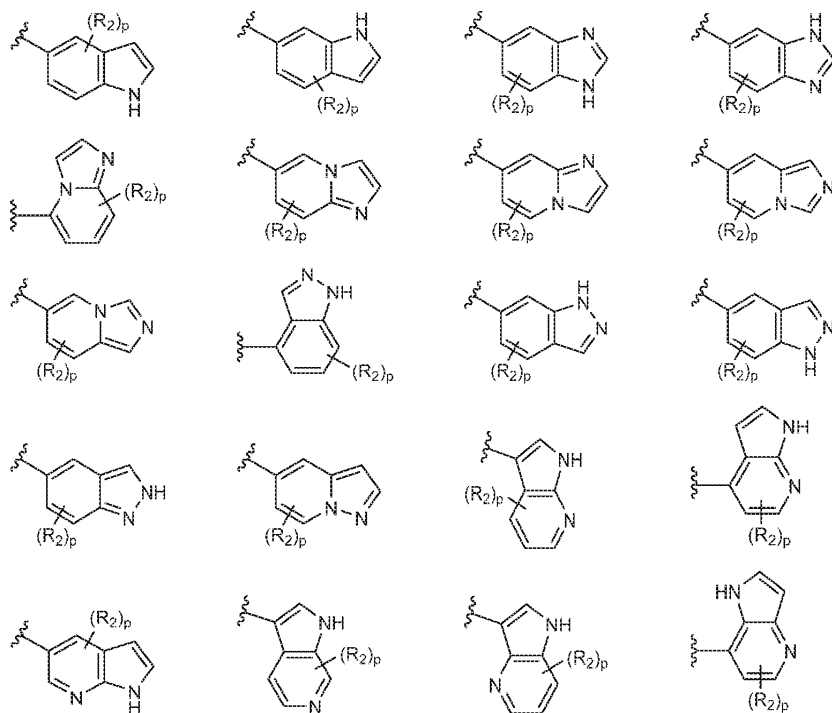
[0107] 한 실시양태는 G는  또는  이고; A, R₁, R₂, R₅, n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다.

[0107]

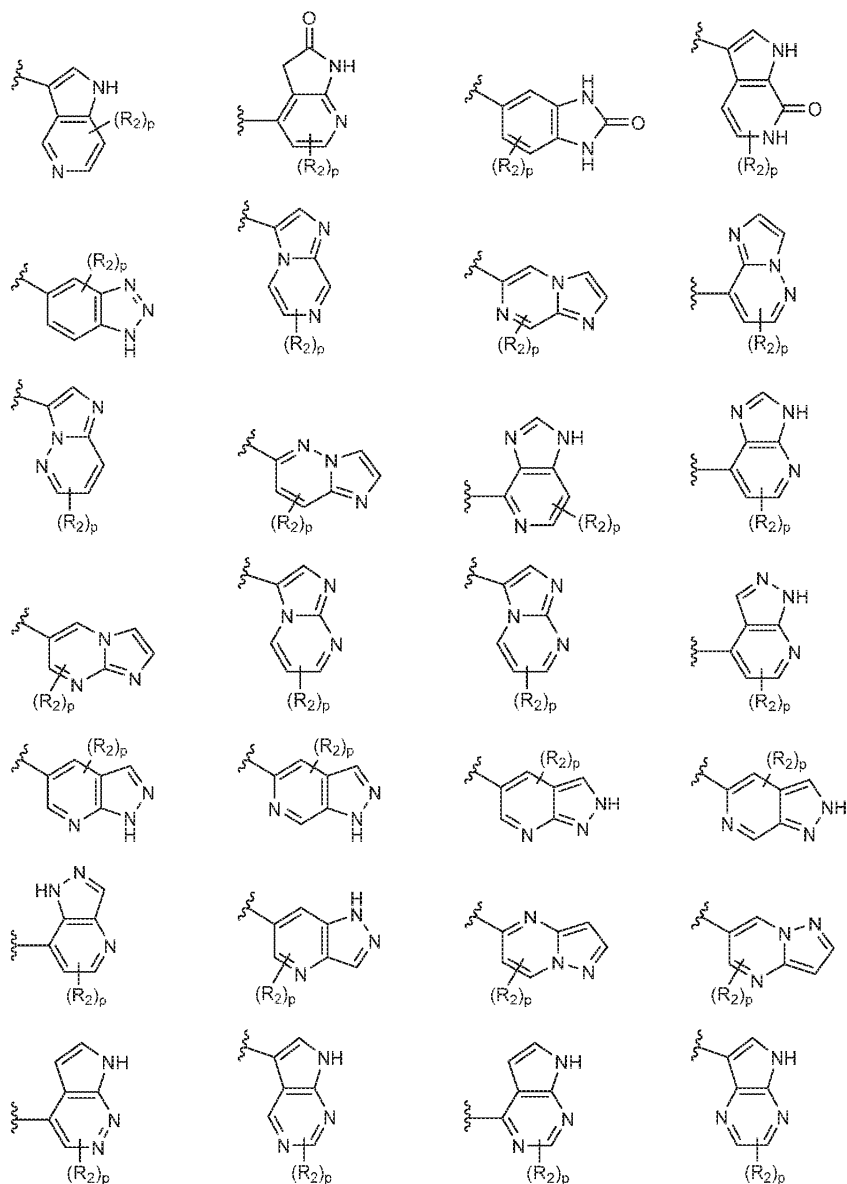
[0108] 한 실시양태는 G는 , , , 또는  이고; A, R₁, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R_{2d}, R₅, n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, R_{2a}는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₄ 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, C₃₋₆ 시클로알킬, -CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -CH₂(페닐), 테트라히드로푸라닐, 또는 페닐이고; 각각의 R_{2b}는 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -NR_xR_x, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, -(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₂ 알킬), -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃(시클로프로필), -C(O)O(C₁₋₂ 알킬), -C(O)NR_x(C₁₋₃ 알킬), -CR_x=CH₂, 또는 -CH=CH(C₃₋₆ 시클로알킬)인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는, R_{2a}는 -CH₃이고; 각각의 R_{2b}는 독립적으로 H, Cl, 또는 -CH₃인 화합물이 포함된다.

[0108]

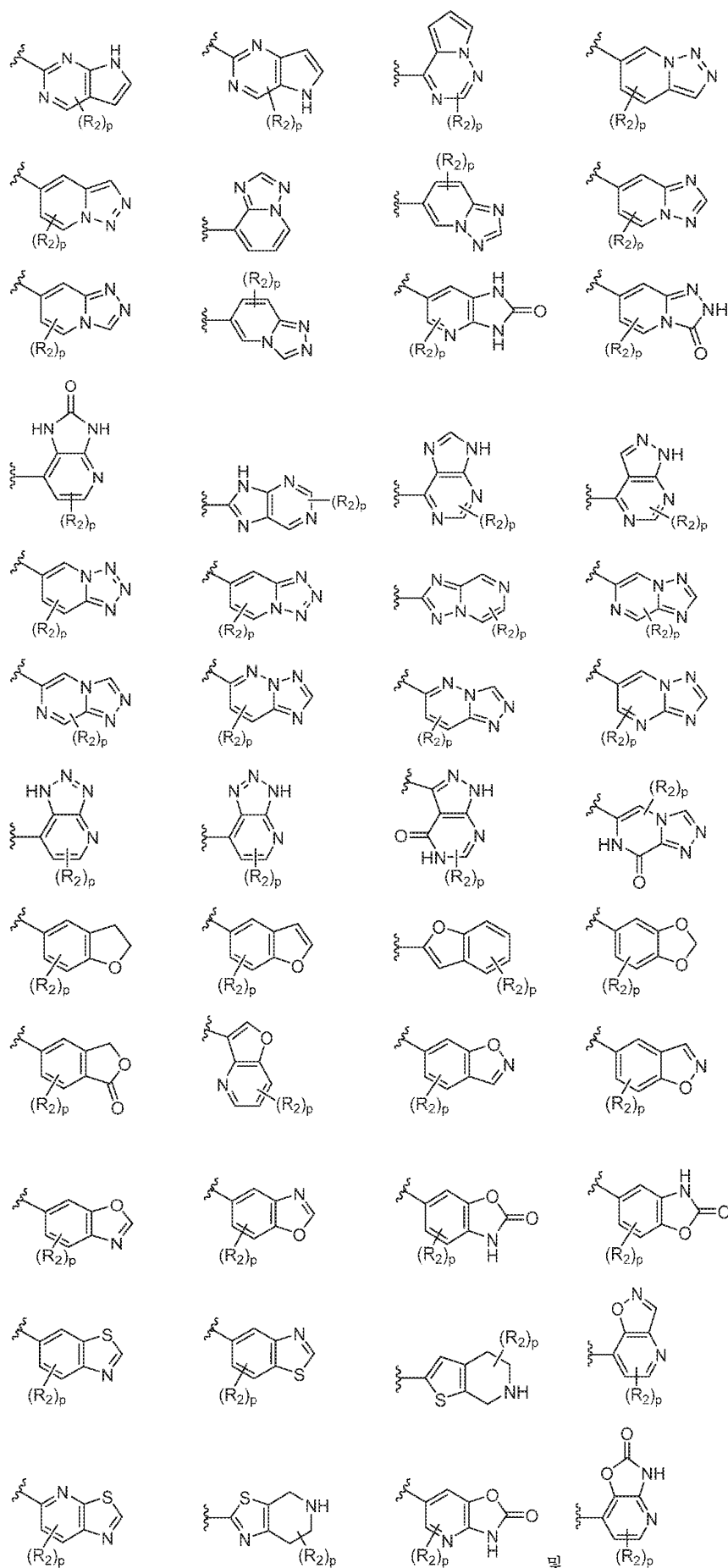
[0109] 한 실시양태는 G는 하기로부터 선택된 9-원 헤테로시클릭 고리이고:



[0110]



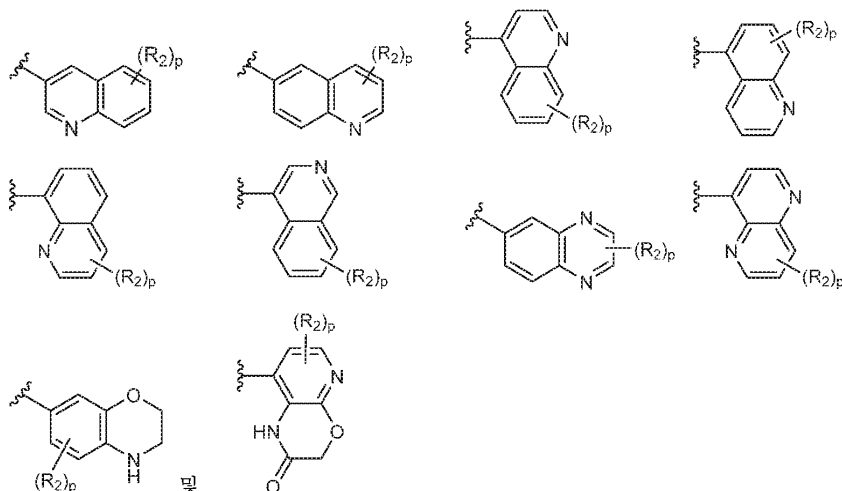
[0111]



[0114] A, R₁, R₂, R₅, n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인

[0115] 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0116] 한 실시양태는 G는 하기로부터 선택된 10-원 헤테로시클릭 고리이고:



[0117] ;

[0118] A, R₁, R₂, R₅, n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인

[0119] 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0120] 한 실시양태는

[0121] A는:

[0122] (i) -O-L₁-R₆;

[0123] (ii) -NR₇R₈;

[0124] (iii) -L₂-C(O)NR₉R₁₀;

[0125] (iv) -(CR_xR_x)₁₋₂R₁₁, C₁₋₂ 아미노알킬, -(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)R₁₁, -CH₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂(피페리딘), -CH₂NR_xC(O)OCH₂(피페리딘), 또는 -CH₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x;

[0126] (v) -CR_xR₁₂R₁₃ (여기서 R₁₂ 및 R₁₃은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C₃₋₇ 시클로알킬, 디아제파닐, 디아자스피로[4.5]데카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 및 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{3a}로 치환됨);

[0127] (vi) -CR_x=CR_x(피페리디닐); 또는

[0128] (vii) [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다졸릴, 인다졸릴, 이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 페닐, 피라지닐, 피라졸로[3,4-b]피리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴놀리노닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 테트라히드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라지닐, 테트라히드로이미다조[1,2-a]피라지닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리디닐, 테트라히드로티에노[2,3-c]피리디닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오옥사디아졸릴, 및 트리아졸릴로부터 선택된 방향족 기 (각각은 0 내지 2개의 R_{14a} 및 0 내지 3개의 R_{14b}로 치환됨)

[0129] 이고;

[0130] L₁은 결합, -(CR_xR_x)₁₋₂-, -CH₂C(O)-, -CH₂C(O)NR_x(CR_xR_x)₀₋₂-, -CH₂NR_xC(O)-, 또는 -CH₂NR_xC(O)CH₂-이고;

[0131] L₂는 결합 또는 -(CR_xR_x)₁₋₂-이고;

- [0132] R_1 은 H, Cl, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, 또는 $-C(O)O(C_{1-2}$ 알킬)이고;
- [0133] 각각의 R_2 는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-2} 아미노알킬, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{3-6} 시클로알킬, $-NR_xR_x$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-CH_2$ (페닐), 또는 페닐이고;
- [0134] R_{2a} 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$, C_{3-6} 시클로알킬, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-CH_2$ (페닐), 테트라히드로푸라닐, 또는 페닐이고;
- [0135] 각각의 R_{2b} 는 독립적으로 H, F, Cl, -CN, $-NR_xR_x$, C_{1-6} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}$ (시클로프로필), $-C(O)O(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ 알킬), $-CR_x=CH_2$, 또는 $-CH=CH(C_{3-6}$ 시클로알킬)이고;
- [0136] R_5 는 F, Cl, -CN, C_{1-2} 알킬, 또는 $-OCH_3$ 이고;
- [0137] R_6 은:
- [0138] (i) $-CH_2C(O)NHCH_2CR_xR_xOH$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2CR_xR_xOH$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2NR_xR_x$, 또는 $-CH_2C(O)NHCH_2CHFCR_xR_xOH$; 또는
- [0139] (ii) 아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아자스피로[5.5]운데카닐, 아제티디닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐 (각각은 0 내지 3개의 R_{6a} 로 치환됨)
- [0140] 이고;
- [0141] 각각의 R_{6a} 는 독립적으로 F, -OH, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}OCH_3$, $-NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, 이소부틸피페리디닐, 피페라지닐, 또는 $-O$ (피페리디닐)이고;
- [0142] R_7 은:
- [0143] (i) R_{7a} , $-CH_2R_{7a}$, $-C(O)R_{7a}$, $-C(O)CH(NH_2)R_{7a}$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}C(O)OH$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{2-4}NH_2$, 또는 $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$ 이거나; 또는
- [0144] (ii) C_{3-6} 시클로알킬이고, 이는 $-NR_x(CH_2)_{2-3}NR_xR_x$, $-NH(CH_2)_{2-3}NHCH_3$, $-NH$ (메틸피페리디닐), $-NH(CH_2)_{2-3}$ (모르폴리닐), 디메틸아미노 피페리디닐, 및 피페라지닐 (이는 C_{1-4} 알킬, $-C(O)CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCH_3$, $-CH_2$ (메틸페닐), $-(CH_2)_{2-3}$ (피롤리디닐), C_{3-6} 시클로알킬, 피리디닐, 및 메틸피페리디닐로부터 선택된 치환기로 치환됨)로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고;
- [0145] R_{7b} 는:
- [0146] (i) C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{2-3}C\equiv CH$, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{0-3}NR_xR_y$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-NR_y(C_{1-2}$ 시아노알킬), $-NR_x(C_{1-2}$ 플루오로알킬), $-NR_x(C_{2-4}$ 히드록시플루오로알킬), $-NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-NR_xCH_2CH_2NR_xR_x$, $-NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-O(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}R_{7d}$, $-NHR_{7d}$, $-NH(CH_2)_{1-2}R_{7d}$, 또는 $-OR_{7d}$; 또는
- [0147] (ii) 아제파닐, 아제티디닐, 디아제파닐, 디옥스토오모르폴리닐, 모르폴리닐, 옥사아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 또는 테트라히드로이소퀴놀리닐 (각각은 0 내지 1개의 R_{8a} 및 0 내지 3개의 R_{8b} 로 치환됨)
- [0148] 이고;

- [0149] 각각의 R_{7c} 는 독립적으로 F, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CN$ 이고;
- [0150] R_{7d} 는 아자스피로[3.5]노나닐, 비시클로[1.1.1]펜타닐, C_{3-6} 시클로알킬, 모르폴리닐, 옥세타닐, 페닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 또는 테트라히드로피라닐이고, 각각은 C_{1-3} 알킬, $-NH_2$, $-C(O)CH_3$, 메틸피페리디닐, 메틸피롤리디닐, 테트라메틸피페리디닐, $-OCH_2CH_2$ (피롤리디닐), 및 $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$ 으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기; 및 $-CH_3$ 으로부터 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고;
- [0151] R_8 은 H 또는 C_{1-2} 알킬이거나;
- [0152] 또는 R_7 및 R_8 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아제티디닐, 디아제파노닐, 디아제파닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 디아자스피로[5.5]운데카닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디노닐, 옥타히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 및 피롤릴로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리는 0 내지 1개의 R_{7b} 및 0 내지 2개의 R_{7c} 로 치환되고;
- [0153] R_{8a} 는 $-OH$, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-(CH_2)_{1-2}$ (메틸 페닐), $-(CH_2)_{1-3}$ (피롤리디닐), $-(CH_2)_{1-2}$ (메틸피라졸릴), $-(CH_2)_{1-2}$ (티오펜), $-NR_xR_x$, C_{3-6} 시클로알킬, 메틸피페리디닐, 또는 피리디닐이고;
- [0154] 각각의 R_{8b} 는 독립적으로 F 또는 $-CH_3$ 이고;
- [0155] R_9 는 C_{1-3} 알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, C_{2-5} 히드록시 플루오로알킬, C_{1-2} 아미노알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-3}N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}CR_xR_xNHS(O)_2CH_3$, 또는 $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$ 이고;
- [0156] R_{9a} 는 C_{5-7} 시클로알킬, 푸라닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸릴, 또는 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴이고, 각각은 $-OH$, C_{1-3} 알킬, $-NR_xR_x$, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;
- [0157] R_{10} 은 H, C_{1-3} 알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), 또는 C_{3-6} 시클로알킬이거나;
- [0158] 또는 R_9 및 R_{10} 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.2.0]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 디아자스피로[4.5]데카닐, 디아제파닐, 인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{10a} 로 치환되고;
- [0159] 각각의 R_{10a} 는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2$ (메틸트리아졸릴), $-CH_2CH_2$ (페닐), $-CH_2CH_2$ (모르폴리닐), $-C(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_{1-2}$ 알킬) $_2$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-NR_xR_x$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)$ (푸라닐), $-O$ (피페리디닐), $-C(O)CH_2$ (디에틸카르바모일피페리디닐), 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 메틸피페리디닐, 디에틸카르바모일피페리디닐, 이소프로필피페리디닐, 피리디닐, 트리플루오로메틸피리디닐, 피리미디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐이고;
- [0160] R_{11} 은 아제티디닐, 아자스피로[3.5]노나닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리디닐, 또는 피롤리디닐이고, 각각은 F, Cl, $-CN$, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 아미노알킬, $-CH_2$ (페닐), $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-CH_2CR_xR_xOH$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2CH_2S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-CH_2CH_2S(O)(C_{1-3}$ 알킬), 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 및 테트라히드로피라닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;
- [0161] 각각의 R_{12a} 는 독립적으로 $-OH$, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NHS(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, C_{1-2} 알콕시, $-NR_yR_y$, $-NR_x(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-NR_x(CH_2CR_xR_x)OCH_3$, $-NR_x(C_{1-2}$ 시아노알킬), $-NR_xCH_2NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-NR_x(CH_2C(O)NH_2)$, $-NR_x(OCH_3)$, $-NR_xCH_2CH_2S(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-NR_x(CH_2CR_xR_x)OCH_3$, $-NR_xC(O)CH_3$, $-NR_xC(O)(C_{1-4}$

플루오로알킬), $-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xR_x$, $-NR_xC(O)CH_2NR_yR_y$, $-NR_xC(O)CH_2NR_x(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, $-NR_xS(O)_2CH_3$, $-C(O)(C_{1-5}$ 알킬), $-C(O)CH_2O(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)CH_2CH_2O(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-C(O)CHNR_xNR_yR_y$, R_{12b} , $-CR_xR_xR_{12b}$, $-C(O)R_{12b}$, $-C(O)CH_2NR_xR_{12b}$, $-C(O)NR_xR_{12b}$, $-NR_xC(O)CR_xR_xR_{12b}$, $-NR_xR_{12b}$, $-NR_xCR_xR_xR_{12b}$, $-N(CH_2CN)R_{12b}$, $-NR_xC(O)CH_2NR_xR_{12b}$, $-NR_xC(O)CH_2NR_xCH_2R_{12b}$, $-NR_xCH_2C(O)NR_xR_{12b}$, 또는 $-OR_{12b}$ 이거나; 또는 2개의 R_{12a} 와 이들이 부착되어 있는 탄소 원자는 $C=O$ 를 형성하고;

[0162] R_{12b} 는 아제티디닐, 비시클로[1.1.1]헵타닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디옥솔라닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 디옥시도티오폐리닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 F, Cl, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, C_{1-2} 알콕시, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), $-NR_xR_x$, $-C(O)NR_xR_x$, 및 $-CH_2S(O)_2(C_{1-2}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고;

[0163] 각각의 R_{14a} 는 독립적으로:

[0164] (i) H, F, Cl, -OH, C_{1-5} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{0-2}OCH_3$, $-CHNR_xNR_x(C_{1-5}$ 알킬), $-CHNR_xNR_x(C_{1-2}$ 시아노알킬), $-CHNR_xNR_x((CH_2)_{1-2}OCH_3)$, $-CHNR_xN((CH_2)_{1-2}OCH_3)_2$, $-CH_2NR_x(CH_2C \equiv CR_x)$, $-CH_2NR_xCH_2CH_2NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}CR_xR_xNR_xR_x$, $-CH(NH_2)(CH_2)_{3-4}NR_xR_x$, $-CH_2NR_x(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), $-CH_2NR_x(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2NH(CH_2)_{1-2}S(O)_2OH$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-NR_xR_y$, $-NR_x(CH_2)_{2-3}NR_xR_x$, $-NR_xC(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-NR_xC(O)(C_{1-2}$ 플루오로알킬), $-NR_xC(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-NR_xCH_2C(O)CH_2NR_xR_x$, $-C(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)CH_2CR_xR_xOH$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-C(O)NR_xR_x$, $-C(O)NR_x(CH_2CN)$, $-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{2-3}NR_xR_x$, $-C(O)N(CH_2CH_3)(CR_xR_x)_{2-3}NR_xR_x$, $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, $-C(O)NR_xCH_2CH_2NR_xC(O)CH_3$, $-O(CR_xR_x)_{2-3}NR_xR_x$, $-S(O)_2NR_xR_x$, 또는 $-C(O)CH_2S(O)_2(C_{1-2}$ 알킬);

[0165] (ii) 8-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아자스피로[3.5]노나닐, 아제티디닐, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 시클로헥틸, 시클로헥실, 디아제파닐, 모르폴리닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디노닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로피리디닐, 또는 티아졸리디닐 (각각은 C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-C(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-CH_2C(O)NR_xR_x$, C_{3-6} 시클로알킬, $-CH_2$ (페닐), $-CH_2$ (피롤릴), $-CH_2$ (모르폴리닐), $-CH_2$ (메틸피페라지닐), $-CH_2$ (티오펜), 메틸피페리디닐, 이소부틸피페리디닐, 및 피리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환됨); 또는

[0166] (iii) $-L_3-R_{14c}$

[0167] 이고;

[0168] 각각의 R_{14b} 는 F, $-CH_3$, 또는 $-OCH_3$ 이고;

[0169] L_3 은 $-(CR_xR_x)_{1-3}-$, $-CH(NH_2)-$, $-CR_xR_xNH-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR_x(CH_2)_{0-4}-$, $-NR_x-$, $-NR_xC(O)-$, $-NR_xCH_2-$, $-NR_xCH_2C(O)-$, $-O-$, 또는 $-O(CH_2)_{1-2}-$ 이고;

[0170] R_{14c} 는 아다만타닐, 아제티디닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아제파닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 모르폴리닐, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 페닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 또는 테트라졸릴이고, 각각은 F, -OH, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-NR_xR_y$, $-NR_xC(O)CH_3$, $-C(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)NR_xR_x$, $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)$ (테트라히드로푸라닐), $-C(O)O(C_{1-2}$ 알킬), $-CH_2C(O)NR_xR_y$, 모르폴리닐, 메틸피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 및 피롤리디닐로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되고;

[0171] G, n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인

[0172] 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다.

[0173] 한 실시양태는

- [0174] A는:
- [0175] (i) $-O-L_1-R_6$;
- [0176] (ii) $-NR_7R_8$;
- [0177] (iii) $-L_2-C(O)NR_9R_{10}$;
- [0178] (iv) $-CHR_{11}R_{11}$, $-CH_2CH_2R_{11}$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHC(O)R_{11}$, $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2$ (피페리디닐), $-CH_2NHC(O)OCH_2$ (피페리디닐), 또는 $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$;
- [0179] (v) $-CHR_{12}R_{13}$ (여기서 R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아자스피로[4.5]데카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페리디닐, 피롤리디닐, 및 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환됨);
- [0180] (vi) $-CH=CH$ (피페리디닐); 또는
- [0181] (vii) [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다졸릴, 인다졸릴, 이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 페닐, 피라지닐, 피라졸로[3,4-b]피리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴놀리노닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 테트라히드로- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라지닐, 테트라히드로이미다조[1,2-a]피라지닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리디닐, 테트라히드로티에노[2,3-c]피리디닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오옥사디아졸릴, 및 트리아졸릴로부터 선택된 방향족 기 (각각은 0 내지 2개의 R_{14a} 및 0 내지 3개의 R_{14b} 로 치환됨)
- [0182] 이고;
- [0183] L_1 은 결합, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(O)-$, $-CH_2C(O)NH-$, $-CH_2C(O)N(CH_3)-$, $-CH_2C(O)NHCH_2-$, 또는 $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2-$ 이고;
- [0184] L_2 는 결합, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 $-CH_2CH_2-$ 이고;
- [0185] R_6 은:
- [0186] (i) $-CH_2C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2NH_2$, 또는 $-CH_2C(O)NHCH_2CHFC(CH_3)_2OH$; 또는
- [0187] (ii) 아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아자스피로[5.5]운데카닐, 아제티디닐, 시클로헥실, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐 (각각은 0 내지 2개의 R_{6a} 로 치환됨)
- [0188] 이고;
- [0189] 각각의 R_{6a} 는 독립적으로 F, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, 이소부틸피페리디닐, 또는 $-O$ (피페리디닐)이고;
- [0190] R_7 은:
- [0191] (i) $-CH_2$ (이소프로필 아자스피로[3.5]노나닐), $-CH_2$ (메틸피롤리디닐), $-C(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH(NH_2)CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(NH_2)CH_2CH_2C(O)OH$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{3-4}NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)$ (시클로헥실), $-C(O)CH(NH_2)$ (페닐), $-C(O)$ (아미노시클로헥실), $-C(O)$ (모르폴리닐), $-C(O)$ (피롤리디닐), 펜타메틸피페리디닐, 메틸피페리디닐-피페리디닐, 메틸피롤리디닐-피롤리디

닐, 또는 페닐 (이는 $-OCH_2CH_2$ (피롤리디닐) 또는 $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$ 로 치환됨)이거나; 또는

[0192] (ii) 시클로헥실이고, 이는 $-NR_x(CH_2)_{2-3}N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2NHCH_3$, $-NH$ (메틸피페리디닐), $-NH(CH_2)_{2-3}$ (모르폴리닐), 디메틸아미노 피페리디닐, 또는 피페라지닐 (이는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2$ (메틸페닐), $-(CH_2)_{2-3}$ (피롤리디닐), 시클로헥틸, 피리디닐, 또는 메틸피페리디닐로 치환됨)로 치환되고;

[0193] R_{7b} 는:

[0194] (i) $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-NR_xR_y$, $-NR_x(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-NR_y(C_{1-2}$ 시아노알킬), $-NR_x(C_{1-2}$ 플루오로알킬), $-NR_x(C_{2-4}$ 히드록시플루오로알킬), $-NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-NR_xCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}R_{7d}$, $-NHR_{7d}$, $-NH(CH_2)_{1-2}R_{7d}$, 또는 $-OR_{7d}$; 또는

[0195] (ii) 아제파닐, 아제티디닐, 디아제파닐, 디옥스티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 옥사아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 또는 테트라히드로이소퀴놀리닐 (각각은 0 내지 1개의 R_{8a} 및 0 내지 3개의 R_{8b} 로 치환됨)

[0196] 이고;

[0197] 각각의 R_{7c} 는 독립적으로 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CN$ 이고;

[0198] R_{7d} 는 아자스피로[3.5]노나닐, 비시클로[1.1.1]펜타닐, C_{3-6} 시클로알킬, 모르폴리닐, 옥세타닐, 페닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 또는 테트라히드로피라닐이고, 각각은 C_{1-3} 알킬, $-NH_2$, $-C(O)CH_3$, 메틸피페리디닐, 메틸피롤리디닐, 테트라메틸피페리디닐, $-OCH_2CH_2$ (피롤리디닐), 및 $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$ 으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기; 및 $-CH_3$ 으로부터 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고;

[0199] R_8 은 H, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이거나;

[0200] 또는 R_7 및 R_8 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아제티디닐, 디아제파노닐, 디아제파닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 디아자스피로[5.5]운데카닐, 이미다졸리디노닐, 옥타히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디노닐, 및 피롤리디닐로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리는 0 내지 1개의 R_{7b} 및 0 내지 2개의 R_{7c} 로 치환되고;

[0201] R_{8a} 는 $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-C(O)CH_3$, $-CH_2$ (시클로프로필), $-CH_2$ (메틸 페닐), $-(CH_2)_{2-3}$ (피롤리디닐), $-CH_2$ (메틸피라졸릴), $-CH_2$ (티오펜), $-NR_xR_x$, 시클로헥틸, 메틸피페리디닐, 또는 피리디닐이고;

[0202] 각각의 R_{8b} 는 $-CH_3$ 이고;

[0203] R_9 는 $-CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_2OH)_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2S(O)_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2NHS(O)_2CH_3$, 또는 $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$ 이고;

[0204] R_{9a} 는 시클로헥실, 시클로헥틸, 푸라닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸릴, 또는 옥타히드로시클로헵타[c]피롤릴이고, 각각은 $-OH$, C_{1-3} 알킬, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

[0205] R_{10} 은 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, 또는 시클로프로필이거나;

[0206] 또는 R_9 및 R_{10} 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.2.

0]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 디아자스피로[4.5]데카닐, 디아제파닐, 인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 각각은 0 내지 2개의 R_{10a}로 치환되고;

[0207] 각각의 R_{10a}는 독립적으로 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH(CH₃), -CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂(메틸트리아졸릴), -CH₂CH₂(페닐), -CH₂CH₂(모르폴리닐), -C(O)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -C(O)(푸라닐), -O(피페리디닐), -C(O)CH₂(디에틸카르바모일피페리디닐), 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 메틸피페리디닐, 디에틸카르바모일피페리디닐, 이소프로필피페리디닐, 피리디닐, 트리플루오로메틸피리디닐, 피리미디닐, 또는 디히드로벤조[d]이미다졸로닐이고;

[0208] R₁₁은 아제티디닐, 아자스피로[3.5]노나닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 또는 피롤리디닐이고, 각각은 F, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CN, -CH₂(페닐), -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)CH₃, 옥세타닐, 및 테트라히드로피라닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

[0209] 각각의 R_{12a}는 독립적으로 -OH, -CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂CN, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃, -CH₂NR_xR_x, -CH₂CH₂NH(CH₃), -OCH₃, -NR_xR_y, -NR_x(C₂₋₄ 플루오로알킬), -NR_x(CH₂CR_xR_xH₂OCH₃), -NH(CH₂CN), -N(CH₃)CH₂N(CH₃)₂, -NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -NR_x(CH₂C(O)NH₂), -N(CH₃)(OCH₃), -NR_xCH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CF₃, -NHC(O)CHR_xNH(CH₃), -NR_xC(O)CH₂N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃), -NHC(O)CH₂N(CH₂CH₃)₂, -NHC(O)CH₂NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -NHCH₂C(O)NR_x(CH₃), -NHS(O)₂CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)CH(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH₂OCH₃, -C(O)CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₃)NH(CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃), -C(O)CH₂N(CH₂CH₃)₂, R_{12b}, -CH₂R_{12b}, -C(O)R_{12b}, -C(O)CH₂R_{12b}, -C(O)CH₂NHR_{12b}, -C(O)NR_xR_{12b}, -NR_xC(O)CH₂R_{12b}, -NR_xR_{12b}, -NR_xCH₂R_{12b}, -N(CH₂CN)R_{12b}, -NHC(O)CH₂NR_xR_{12b}, -NHC(O)CH₂NR_xCH₂R_{12b}, -NHCH₂C(O)NHR_{12b}, 또는 -OR_{12b}이거나; 또는 2개의 R_{12a}와 이들이 부착되어 있는 탄소 원자는 C=O를 형성하고;

[0210] R_{12b}는 아제티디닐, 비시클로[1.1.1]헵타닐, 시클로프로필, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디옥솔라닐, 디옥시도 테트라히드로티오피라닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로헵타[c]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 F, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -NR_xR_x, -C(O)NH₂, 및 -CH₂S(O)₂CH₃으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고;

[0211] 각각의 R_{14a}는 독립적으로:

[0212] (i) H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CHR_xNR_x(CH₃), -CH₂N(CH₃)(CH(CH₃)₂), -CH₂NH(CH₂C(CH₃)₃), -CH₂NH(CH₂CN), -CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃), -CH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -CH₂NR_x(CH₂C≡CH), -CH₂NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NR_x(CH₃), -CH₂CR_x(CH₃)NH₂, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH(NH₂)(CH₂)₃₋₄NH₂, -CH₂NHCH₂CH₂O(C₁₋₃ 알킬), -CH₂NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -CH₂NHCH₂CH₂S(O)₂OH, -CH₂C(O)NR_x(CH₃), -NR_xR_x, -NH(CH(CH₃)₂), -NHCH₂CH₂NH(CH₃), -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CF₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -NHC(O)CH₂N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCH₂C(O)CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂NR_x(CH₃), -C(O)NR_xR_x, -C(O)NH(CH₂CN), -C(O)NHCH₂CH₂CH₂NR_xR_x, -C(O)NHCH₂CH(CH₃)CH₂NH₂, -C(O)NHCH₂C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)N(CH₂CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -OCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)CH₃, -S(O)₂NH₂, 또는 -C(O)CH₂S(O)₂CH₃;

[0213] (ii) 8-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아자스피로[3.5]노나닐, 아제티디닐, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 시클로

펜틸, 시클로헥실, 디아제파닐, 모르폴리닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디노닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로피리디닐, 또는 티아졸리디닐 (각각은 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, 시클로부틸, 시클로펜틸, $-\text{CH}_2$ (페닐), $-\text{CH}_2$ (피롤릴), $-\text{CH}_2$ (모르폴리닐), $-\text{CH}_2$ (메틸피페라지닐), $-\text{CH}_2$ (티오펜), 메틸피페리디닐, 이소부틸피페리디닐, 및 피리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환됨); 또는

[0214] (iii) $-\text{L}_3-\text{R}_{14c}$

[0215] 이고;

[0216] 각각의 R_{14b} 는 $-\text{CH}_3$ 이고;

[0217] L_3 은 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-4}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, 또는 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 이고;

[0218] R_{14c} 는 아다만타닐, 아제티디닐, 시클로프로필, 시클로헥실, 디아제파닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 모르폴리닐, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 페닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 또는 테트라졸릴이고, 각각은 $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})$ (테트라히드로푸라닐), $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, 모르폴리닐, 메틸피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 및 피롤리디닐로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되고;

[0219] p는 0, 1, 2, 또는 3이고; G는 제1 측면에 정의되어 있는 것인

[0220] 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다.

[0221] 한 실시양태는 R_1 은 H, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 알킬)이고; G, A, R_5 , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, R_1 은 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는, R_1 은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 인 화합물이 포함된다.

[0222] 한 실시양태는 각각의 R_2 는 독립적으로 F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-2} 아미노알킬, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬), $-\text{CH}_2$ (페닐), 또는 페닐이고; G, A, R_1 , R_5 , R_x , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, 각각의 R_2 는 독립적으로 Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0223] 한 실시양태는 A는 $-\text{O}-\text{L}_1-\text{R}_6$ 이고; G, R_1 , R_5 , R_6 , L_1 , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, L_1 은 결합, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})-$, 또는 $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ 이고; 각각의 R_{6a} 는 독립적으로 F, $-\text{OH}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, 이소부틸피페리디닐, 피페라지닐, 또는 $-\text{O}$ (피페리디닐)인 화합물이 포함된다.

[0224] 한 실시양태는 A는 $-\text{NR}_7\text{R}_8$ 이고; G, R_1 , R_5 , R_7 , R_8 , R_x , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, R_7 은 (i) R_{7a} , $-\text{CH}_2\text{R}_{7a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{7a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{R}_{7a}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_2-$

$_4\text{NH}_2$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 이거나; 또는 (ii) C_{3-6} 시클로알킬이고, 이는 $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NHCH}_3$, $-\text{NH}$ (메틸피페리디닐), $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{2-3}$ (모르폴리닐), 디메틸아미노 피페리디닐, 및 피페라지닐 (이는 C_{1-4} 알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2$ (메틸페닐), $-(\text{CH}_2)_{2-3}$ (피롤리디닐), C_{3-6} 시클로알킬, 피리디닐, 및 메틸피페리디닐로부터 선택된 치환기로 치환됨)로부터 선택된 1개의 치환기로 치환되고; R_{7b} 는 (i) C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{C}\equiv\text{CH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{R}_{7d}$, $-\text{NHR}_{7d}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{R}_{7d}$, 또는 $-\text{OR}_{7d}$; 또는 (ii) 아제파닐, 디아제파닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 또는 테트라히드로이소퀴놀리닐 (각각은 0 내지 1개의 R_{8a} 및 0 내지 3개의 R_{8b} 로 치환됨)이고; R_{7d} 는 아자스피로[3.5]노나닐, C_{3-6} 시클로알킬, 모르폴리닐, 페닐, 피페리디닐, 또는 피롤리디닐이고, 각각은 C_{1-3} 알킬, $-\text{NH}_2$, 메틸피페리디닐, 메틸피롤리디닐, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (피롤리디닐), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기; 및 $-\text{CH}_3$ 으로부터 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고; R_8 은 H 또는 C_{1-2} 알킬이고; R_{8a} 는 $-\text{OH}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬), $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (메틸 페닐), $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (피롤리디닐), $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (메틸피라졸릴), $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (티오펜), $-\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{3-6} 시클로알킬, 메틸피페리디닐, 또는 피리디닐이고; 각각의 R_{8b} 는 독립적으로 F 또는 $-\text{CH}_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0225]

한 실시양태는 A는 $-\text{NR}_7\text{R}_8$ 이고; G, R_1 , R_5 , R_7 , R_8 , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, R_7 및 R_8 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아제티디닐, 디아제파노닐, 디아제파닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 디아자스피로[5.5]운데카닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디노닐, 옥타히드로-1H-피롤로[3,4-b]피리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 및 피롤릴로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로시클릭 고리는 0 내지 1개의 R_{7b} 및 0 내지 2개의 R_{7c} 로 치환되고; R_{7b} 는 (i) C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{C}\equiv\text{CH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{R}_{7d}$, $-\text{NHR}_{7d}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{R}_{7d}$, 또는 $-\text{OR}_{7d}$; 또는 (ii) 아제파닐, 디아제파닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 또는 테트라히드로이소퀴놀리닐 (각각은 0 내지 1개의 R_{8a} 및 0 내지 3개의 R_{8b} 로 치환됨)이고; 각각의 R_{7c} 는 독립적으로 F, $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 이고; R_{8a} 는 $-\text{OH}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬), $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (메틸 페닐), $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (피롤리디닐), $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (메틸피라졸릴), $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (티오펜), $-\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{3-6} 시클로알킬, 메틸피페리디닐, 또는 피리디닐이고; 각각의 R_{8b} 는 독립적으로 F 또는 $-\text{CH}_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0226]

한 실시양태는 A는 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{R}_{11}$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_xC(\text{O})\text{R}_{11}$, 또는 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_xC(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$ 이고; G, R_1 , R_5 , R_{11} , R_x , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, R_{11} 은 아제티디닐, 아자스피로[3.5]노나닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리디닐, 또는 피롤리디닐이고, 각각은 F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 아미노알킬, $-\text{CH}_2$ (페닐), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 및 테트라히드로피라닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것인 화합물이 포함된다.

[0227]

한 실시양태는 A는 $-\text{CR}_x\text{R}_{12}\text{R}_{13}$ 이고, 여기서 R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C_{3-7} 시클로알킬, 디아제파닐, 디아자스피로[4.5]데카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 및 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭기를 형성하고, 각각은 0 내지 4개의 R_{12a} 로 치환되고; G, R_1 , R_5 , R_{12} , R_{13} , R_x , R_y , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, 각각의 R_{12a} 는 독립적으로 $-\text{OH}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 알킬),

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ 알킬})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ 알킬})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-2} 알콕시, $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-3} \text{ 플루오로알킬})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ 알킬}))$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-2} \text{ 시아노알킬})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ 히드록시알킬})$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$, $-\text{NR}_x(\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ 알킬})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ 플루오로알킬})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ 히드록시알킬})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-5} \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CHR}_x\text{NR}_y\text{R}_y$, R_{12b} , $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CR}_x\text{R}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{R}_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_{12b}$, 또는 $-\text{OR}_{12b}$ 이고; R_{12b} 는 아제티디닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디옥솔라닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, C_{1-2} 알콕시, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ 알킬})$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, 및 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4 개의 치환기로 치환된 것인 화합물이 포함된다.

[0228]

한 실시양태는 A는 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다졸릴, 인다졸릴, 이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 페닐, 피라지닐, 피라졸로[3,4-b]피리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴놀리노닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 테트라히드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라지닐, 테트라히드로이미다조[1,2-a]피라지닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리디닐, 테트라히드로티에노[2,3-c]피리디닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오옥사디아졸릴, 및 트리아졸릴로부터 선택된 방향족 기이고, 각각은 0 내지 2 개의 R_{14a} 및 0 내지 3 개의 R_{14b} 로 치환되고; G, R_1 , R_5 , R_{14a} , R_{14b} , R_x , R_y , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, 각각의 R_{14a} 는 독립적으로 (i) H, F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-5} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OCH}_3$, $-\text{CHR}_x\text{NR}_x(\text{C}_{1-5} \text{ 알킬})$, $-\text{CHR}_x\text{NR}_x(\text{C}_{1-2} \text{ 시아노알킬})$, $-\text{CHR}_x\text{NR}_x((\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3)$, $-\text{CHR}_x\text{N}((\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CR}_x)$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{3-4}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ 알킬})$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ 알킬})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ 플루오로알킬})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ 알킬})$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CN})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CR}_x\text{R}_x)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_x\text{R}_x)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ 알킬})$; (ii) 8-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아자스피로[3.5]노나닐, 아제티디닐, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 시클로펜틸, 시클로헥실, 디아제파닐, 모르폴리닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디노닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로피리디닐, 또는 티아졸리디닐 (각각은 C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ 알킬})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{CH}_2$ (페닐), $-\text{CH}_2$ (피롤릴), $-\text{CH}_2$ (모르폴리닐), $-\text{CH}_2$ (메틸피페라지닐), $-\text{CH}_2$ (티오펜), 메틸피페리디닐, 이소부틸피페리디닐, 및 피리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2 개의 치환기로 치환됨); 또는 (iii) $-\text{L}_3-\text{R}_{14c}$ 이고; 각각의 R_{14b} 는 F, $-\text{CH}_3$, 또는 $-\text{OCH}_3$ 이고; R_{14c} 는 아다만타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C_{3-7} 시클로알킬, 디아제파닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 모르폴리닐, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 페닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 트리아졸릴, 또는 테트라졸릴이고, 각각은 F, $-\text{OH}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})$ (테트라히드로푸라닐), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2} \text{ 알킬})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$, 모르폴리닐, 메틸피페리디닐, 피라지닐, 피리디닐, 및 피롤리디닐로부터 선택된 0 내지 1 개의 치환기로 치환되는 것인 화합물이 포함된다.

[0229]

한 실시양태는 6-(3,4-디메톡시페닐)-5-에틸-3-(피페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진 (1); 6-(3,4-디메톡시페닐)-5-에틸-3-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진 (2); 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진 (3); 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-2-(피페리딘-4-일)-

5H-피롤로[2,3-b]피라진 (4); 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-2-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진 (5); 6-(3,4-디메톡시페닐)-2-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-7-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (6); 5-(7-이소프로필-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (7); 5-(7-이소프로필-2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (8); 2-(4-(6-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (9); 2-(4-(6-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (10); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(7-이소프로필-6-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (11); 5-(7-이소프로필-2-(1-(테트라히드로푸란-3-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (12); 6-(7-이소프로필-2-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (13); 6-(7-이소프로필-2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (14); 1-(4-(7-이소프로필-6-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (15); 7-에틸-2-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (16); 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-이소프로필-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (17); 1-(4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-이소프로필-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (18); 6-(7-이소프로필-2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (19); 1-(4-(7-이소프로필-6-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (20); 5-(7-이소프로필-2-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (21); 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-이소프로필-2-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (22); 7-에틸-2-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (23); 6-(7-이소프로필-2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (24); 4-(7-에틸-2-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (25); 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-2-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (26); 1-(4-(6-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (27); 1-(4-(6-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (28); 2-(4-(7-이소프로필-6-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (29); 2-(4-(7-이소프로필-6-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (30); 2-(4-(7-이소프로필-6-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (31); 2-(4-(6-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (32); 5-(2-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (33); 5-(7-이소프로필-2-(1-메틸피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (34); 2-(4-(7-이소프로필-6-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (35); (R)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피페리딘-2-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸 (36); 3-(5-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-N,N-디메틸프로판-1-아민 (37); 2-(5-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-N-메틸에탄-1-아민 (38); 2-(5-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판-2-아민 (39); (S)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피페리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (40); (R)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피롤리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (41); 1-(5-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-N-메틸메탄아민 (42); (R)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피페리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (43); (S)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피롤리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (44); (S)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피롤리딘-2-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸 (45); (S)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피페리딘-2-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸 (46); (R)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-

2-일)-5-(피롤리딘-2-일메틸)-1,3,4-옥사디아졸 (47); 2-(5-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (48); 메틸 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-카르복실레이트 (49); 2-(4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (50); 2-(1-((1H-이미다졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (51); 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-2-(1-((4-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (52); 5-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-아민 (53); (R)-2-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5-(피페리딘-3-일)-1,3,4-옥사디아졸 (54); (6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)(헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메타논 (55); 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-N-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-카르복사미드 (56); 2-(4-(7-이소프로필-6-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (57); 6-(7-이소프로필-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-6-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (58); 6-(2-(1-에틸피페리딘-4-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-6-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (59); 2-(4-(7-이소프로필-6-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (60); 6-(7-이소프로필-2-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-6-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (61); 6-(7-이소프로필-2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-6-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (62); 2-(4-(6-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)피페리딘-1-일)아세트니트릴 (63); 6-(7-이소프로필-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-6-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (64); 2-(4-(6-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-7-이소프로필-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (65); 및 6-(7-이소프로필-2-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-6-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (66)으로부터 선택된 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다.

[0230] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께, 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합하여, 추가의 실시양태를 기재하도록 의도된 것으로 이해되어야 한다.

[0231] 정의

[0232] 본 발명의 특색 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽으면 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 더 용이하게 이해될 수 있다. 명확성 이유로 인해, 상기에 기재되고 하기에 별개의 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 특정 특색들은 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 반대로, 간결성 이유로 인해, 단일 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 다양한 특색들은 또한 조합되어 그의 하위-조합을 형성할 수 있다. 본원에서 예시적이거나 바람직한 것으로서 확인되는 실시양태는 예시적이도록 의도된 것이며 제한적이지도록 의도된 것은 아니다.

[0233] 본원에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수에 대한 언급은 복수를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수형은 하나, 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.

[0234] 본원에 사용된 어구 "화합물"은 적어도 1종의 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 화학식 I의 1종의 화합물, 및 화학식 I의 2종 이상의 화합물을 포함한다.

[0235] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 헤테로원자는 원자가를 만족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.

[0236] 본원에 제시된 정의는 본원에 참조로 포함된 임의의 특허, 특허 출원 및/또는 특허 출원 공개에 기재된 정의보다 우선한다.

[0237] 본 발명을 기재하기 위해 사용된 다양한 용어의 정의는 하기에 열거되어 있다. 이들 정의는 개별적으로 또는 더 큰 군의 일부로서 본 명세서 전반에 걸쳐 이들이 사용된 바와 같은 (달리 구체적 경우에 제한되지 않는 한) 용어에 적용된다.

[0238] 본 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 안정한 모이어티 및 화합

물을 제공하도록 선택될 수 있다.

[0239] 관련 기술분야에 사용되는 규정에 따르면,

[0240] 

[0241] 는, 본원의 구조 화학식에서 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하기 위해 사용된다.

[0242] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br, 및 I를 지칭한다.

[0243] 용어 "시아노"는 기 $-CN$ 을 지칭한다.

[0244] 용어 "아미노"는 기 $-NH_2$ 를 지칭한다.

[0245] 용어 "옥소"는 기 $=O$ 를 지칭한다.

[0246] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 예를 들어 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 i-프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), n-헥실, 2-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-메틸펜틸, 및 4-메틸펜틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우, 이러한 아래첨자는 특정한 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, " C_{1-6} 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 나타낸다.

[0247] 본원에 사용된 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, " C_{1-4} 플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 C_1 , C_2 , C_3 , 및 C_4 알킬 기를 포함하도록 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 $-CF_3$ 및 $-CH_2CF_3$ 을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0248] 용어 "시아노알킬"은 1개 이상의 시아노 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "시아노알킬"은 $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, 및 C_{1-4} 시아노알킬을 포함한다.

[0249] 용어 "아미노알킬"은 1개 이상의 아민 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "아미노알킬"은 $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, 및 C_{1-4} 아미노알킬을 포함한다.

[0250] 용어 "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "히드록시알킬"은 $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, 및 C_{1-4} 히드록시알킬을 포함한다.

[0251] 용어 "히드록시-플루오로알킬"은 1개 이상의 히드록실 기 및 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "히드록시-플루오로알킬"은 $-CHFCH_2OH$, $-CH_2CHF(C(CH_3)_2)OH$, 및 C_{1-4} 히드록시-플루오로알킬을 포함한다.

[0252] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 포화 고리 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 분자로부터 유도된 기를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우, 이러한 아래첨자는 특정한 시클로알킬 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, " C_3-C_6 시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 나타낸다.

[0253] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기, 예를 들어 메톡시 기 ($-OCH_3$)를 지칭한다. 예를 들어, " C_{1-3} 알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 나타낸다.

[0254] 본원에 사용된 용어 "알콕시알킬"은 모 분자 모이어티에 부착되는 알킬 기에 산소 원자를 통해 부착된 알콕시 기, 예를 들어 메톡시메틸 기 ($-CH_2OCH_3$)를 지칭한다. 예를 들어, " C_{2-4} 알콕시알킬"은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 기, 예컨대 $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, 및 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 을 지칭한다.

- [0255] 어구 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다.
- [0256] 화학식 I의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 동결건조가 화학식 I의 화합물을 무정형 고체로서 제공하기 위해 사용될 수 있다.
- [0257] 화학식 I의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범주 내에 있다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 용어 "용매화물"은 유기이든지 무기이든지 간에 1종 이상의 용매 분자와 화학식 I의 화합물의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 이소프로판올레이트, 아세트니트릴 용매화물, 및 에틸 아세테이트 용매화물을 포함한다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0258] 다양한 형태의 전구약물이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 하기 문헌에 기재되어 있다:
- [0259] a) [The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996)];
- [0260] b) [Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985)];
- [0261] c) [A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991)]; 및
- [0262] d) [Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)].
- [0263] 또한, 화학식 I의 화합물을, 그의 제조에 후속하여 단리 및 정제하여 중량 기준으로 99% 이상의 양의 ("실질적으로 순수한") 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물을 수득할 수 있고, 이어서 이는 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 제제화된다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 I의 화합물은 또한 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다.
- [0264] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 구현하도록 의도된다.
- [0265] "치료 유효량"은 TLR7/8/9에 억제제로서 작용하기에 효과적이거나 또는 자가면역 및/또는 염증성 질환 상태, 예컨대 SLE, IBD, 다발성 경화증 (MS), 쇼그렌 증후군, 및 류마티스 관절염을 치료 또는 예방하기에 효과적인 본 발명의 화합물 단독의 양 또는 청구된 화합물들의 조합물의 양 또는 다른 활성 성분과 조합된 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0266] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환-상태의 치료를 포함하며, 이는 (a) 포유동물에서, 특히 상기 포유동물이 질환-상태에 취약하지만 아직 이를 앓는 것으로 진단되지는 않은 경우, 질환-상태의 발생을 예방하는 것; (b) 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그의 발병을 저지하는 것; 및/또는 (c) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다.
- [0267] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 (D) 및 삼중수소 (T)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ¹³C 및 ¹⁴C를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 이용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 메틸 (-CH₃)은 중수소화 메틸 기 예컨대 -CD₃을 또한 포함한다.
- [0268] 유용성
- [0269] 인간 면역계는 감염, 질환 또는 사망을 유발할 수 있는 미생물, 바이러스 및 기생충으로부터 신체를 방어하기 위해 진화해 왔다. 복잡한 조절 메카니즘은 면역계의 다양한 세포 성분이 개체에 대한 영구적 또는 중요한 손

상을 유발하지 않으면서 외래 물질 또는 유기체를 표적화하는 것을 보장한다. 개시 사건은 현재 잘 이해되지는 않지만, 자가면역 질환 상태에서 면역계는 앓는 개체에서 표적 기관에 대해 그의 염증 반응을 지시한다. 상이한 자가면역 질환은 전형적으로 이화된 우세 또는 초기 표적 기관 또는 조직; 예컨대 류마티스 관절염의 경우에 관절, 하시모토 갑상선염의 경우에 갑상선, 다발성 경화증의 경우에 중추 신경계, 제1형 당뇨병의 경우에 췌장, 및 염증성 장 질환의 경우에 장에 의해 특징화된다.

[0270] 본 발명의 화합물은 톨-유사 수용체 7, 또는 8, 또는 9 (TLR7, TLR8, TLR9) 또는 그의 조합을 통한 신호전달을 억제한다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 중 1종 이상을 통한 신호전달의 억제와 연관된 상태를 치료하는데 유용성을 갖는다. 이러한 상태는 시토킨 수준이 세포내 신호전달의 결과로서 조정되는 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 수용체 연관 질환을 포함한다.

[0271] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환 상태의 치료를 포함하며, 이는 (a) 포유동물에서, 특히 상기 포유동물이 질환 상태에 취약하지만 아직 이를 앓는 것으로 진단되지는 않은 경우, 질환 상태의 발생을 예방 또는 지연시키는 것; (b) 질환 상태를 억제하는 것, 즉 그의 발병을 저지하는 것; 및/또는 (c) 증상 또는 질환 상태의 완전한 또는 부분적 감소를 달성하고/거나 질환 또는 장애 및/또는 그의 증상을 완화하거나, 호전시키거나, 감소시키거나, 또는 치유하는 것을 포함한다.

[0272] TLR7, TLR8, 또는 TLR9의 선택적 억제제로서의 그의 활성의 관점에서, 화학식 I의 화합물은 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 패밀리 수용체 연관 질환, 비제한적으로, 염증성 질환, 예컨대 크론병, 궤양성 결장염, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 동종이식편 거부, 만성 폐쇄성 폐 질환; 자가면역 질환, 예컨대 그레이브스병, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 피부 루푸스, 건선; 자가-염증성 질환, 예컨대 크리오피린-연관 주기성 증후군 (CAPS), TNF 수용체 연관 주기성 증후군 (TRAPS), 가족성 지중해열 (FMF), 성인 발병 스틸병, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 통풍, 통풍성 관절염; 대사 질환, 예컨대 제2형 당뇨병, 아테롬성동맥경화증, 심근경색; 파괴성 골 장애, 예컨대 골 흡수 질환, 골관절염, 골다공증, 다발성 골수종-관련 골 장애; 증식성 장애, 예컨대 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병; 혈관신생 장애, 예컨대 고형 종양, 안구 신생혈관화 및 영아 혈관종과 같은 혈관신생 장애; 감염성 질환, 예컨대 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시겔라증; 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈, 또는 외상성 손상에 의해 유발된 신경변성 질환, 종양성 및 바이러스성 질환, 예컨대 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 및 HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS 각각을 치료하는데 유용하다.

[0273] 보다 특히, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 구체적 상태 또는 질환은, 비제한적으로, 췌장염 (급성 또는 만성), 천식, 알레르기, 성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 사구체신염, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 위염, 당뇨병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 궤양성 결장염, 크론병, 건선, 이식편 대 숙주 질환, 내독소에 의해 유발된 염증성 반응, 결핵, 아테롬성동맥경화증, 근육 변성, 악액질, 건선성 관절염, 라이터 증후군, 통풍, 외상성 관절염, 풍진성 관절염, 급성 활막염, 췌장 β-세포 질환; 광범성 호중구 침윤을 특징으로 하는 질환; 류마티스 척추염, 통풍성 관절염 및 다른 관절염, 뇌 말라리아, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 사르코이드증, 골 흡수 질환, 동종이식편 거부, 감염으로 인한 열 및 근육통, 감염에 대해 속발성인 악액질, 켈로이드 형성, 반흔 조직 형성, 궤양성 결장염, 발열, 인플루엔자, 골다공증, 골관절염, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시겔라증; 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈, 또는 외상성 손상에 의해 유발된 신경변성 질환; 혈관신생 장애 예컨대 고형 종양, 안구 신생혈관화, 및 영아 혈관종; 바이러스성 질환 예컨대 급성 간염 감염 (A형 간염, B형 간염 및 C형 간염 포함), HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS, ARC 또는 악성종양, 및 포진; 졸중, 심근 허혈, 졸중 심장 발작에서의 허혈, 기관 저산소증, 혈관 증식증, 심장 및 신장 재관류 손상, 혈전증, 심장 비대, 트롬빈-유발 혈소판 응집, 내독소혈증 및/또는 독성 쇼크 증후군, 프로스타글란딘 엔도피옥시다제 신다제-2와 연관된 상태, 및 심상성 천포창을 포함한다. 이러한 실시양태에는, 상태가 루푸스 신염 및 전신 홍반성 루푸스 (SLE)를 포함하는 루푸스, 크론병, 궤양성 결장염, 동종이식편 거부, 류마티스 관절염, 건선, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 및 심상성 천포창으로부터 선택된 것인 치료 방법이 포함된다. 상태가 졸중으로부터 유발되는 뇌 허혈 재관류 손상 및 심근경색으로부터 유발되는 심장 허혈 재관류 손상을 포함한 허혈 재관류 손상으로부터 선택된 것인 치료 방법이 또한 포함된다. 또 다른 치료 방법은 상태가 다발성 골수종인 것이다.

[0274] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (WM), 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 피부 미만성 대 B 세포 림프종 및 원발성 CNS 림프종을 포함한 암을 치

료하는데 유용하다.

- [0275] 또한, 본 발명의 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 억제제는 유도성 염증유발 단백질, 예컨대 프로스타글란딘 엔도퍼옥시드 신타제-2 (PGHS-2) (또한 시클로옥시게나제-2 (COX-2)로도 지칭됨), IL1, IL-6, IL-18, 케모카인의 발현을 억제한다. 따라서, 추가의 TLR7/8/9 연관 상태는 부종, 무통각, 열 및 통증, 예컨대 신경근육 통증, 두통, 암으로 인한 통증, 치통 및 관절염 통증을 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 수의학적 바이러스 감염, 예컨대 렌티바이러스 감염, 예컨대, 비제한적으로 말 감염성 빈혈 바이러스; 또는 레트로바이러스 감염, 예컨대 고양이 면역결핍 바이러스, 소 면역결핍 바이러스, 및 개 면역결핍 바이러스를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0276] 따라서, 본 발명은 이러한 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, 이러한 상태를 치료하는 방법을 제공한다. "치료 유효량"은 자가 면역 질환 또는 만성 염증성 질환을 억제하기 위해 단독으로 또는 조합하여 투여되는 경우에 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0277] TLR7, TLR8, 또는 TLR9 연관 상태를 치료하는 방법은 화학식 I의 화합물을 단독으로, 또는 서로 조합하고/거나 이러한 상태를 치료하는데 유용한 다른 적합한 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함할 수 있다. 따라서, "치료 유효량"은 또한 TLR7, TLR8, 또는 TLR9를 억제하고/거나 TLR7, TLR8, 또는 TLR9와 연관된 질환을 치료하는데 효과적인 청구된 화합물의 조합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0278] 예시적인 이러한 다른 치료제는 코르티코스테로이드, 콜리프람, 칼포스틴, 시토카인-억제성 항염증 약물 (CSAID), 인터류킨-10, 글루코코르티코이드, 살리실레이트, 산화질소 및 다른 면역억제제; 핵 전위 억제제, 예컨대 데옥시시페르구알린 (DSG); 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 예컨대 이부프로펜, 셀레콕시브 및 로페콕시브; 스테로이드, 예컨대 프레드니손 또는 텍사메타손; 항바이러스제, 예컨대 아바카비르; 항증식제, 예컨대 메토트렉세이트, 레플루노미드, FK506 (타크롤리무스, 프로그래프(PROGRAF)®); 항-말라리아제, 예컨대 히드록시클로로퀸; 세포독성 약물, 예컨대 아자티오프린 및 시클로포스파미드; TNF- α 억제제, 예컨대 테니답, 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 및 라파마이신 (시롤리무스 또는 라파문(RAPAMUNE)®) 또는 그의 유도체를 포함한다.
- [0279] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 경우에, 예를 들어, 의사 처방 참고집 (PDR)에 제시된 그러한 양으로 또는 다르게는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같다. 본 발명의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)는 본 발명의 화합물을 투여하기 전에, 투여와 동시에, 또는 투여한 후에 투여될 수 있다. 본 발명은 또한 상기 기재된 바와 같은 IL-1 패밀리 수용체 매개 질환을 포함하는 TLR7/8/9 수용체-연관 상태를 치료할 수 있는 제약 조성물을 제공한다.
- [0280] 본 발명의 조성물은 상기 기재된 바와 같은 다른 치료제를 함유할 수 있고, 예를 들어 제약 제제 기술분야에 널리 공지된 바와 같은 기술에 따라 통상적인 고체 또는 액체 비히클 또는 희석제, 뿐만 아니라 목적하는 투여 방식에 적절한 유형의 제약 첨가제 (예를 들어, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 향미제 등)를 사용함으로써 제제화될 수 있다.
- [0281] 따라서, 본 발명은 추가로 화학식 I의 1종 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0282] "제약상 허용되는 담체"는 생물학적 활성제의 동물, 특히, 포유동물로의 전달을 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 충분히 다수의 인자에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해범위 내에서 제제화된다. 이들은 비제한적으로, 제제화되는 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및, 표적화될 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반-고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제에 더하여 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있고, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체, 및 그의 선택에 수반되는 인자에 대한 설명은 용이하게 이용가능한 다양한 출처 예컨대, 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985)]에서 발견되며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0283] 화학식 I에 따른 화합물은 치료될 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있으며, 이는 부위-특이적 치료에 대한 필요에 따라 또는 전달될 화학식 I 화합물의 양에 따라 달라질 수 있다.
- [0284] 또한 본 발명 내에는, 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 비-독성 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는

아주반트 (집합적으로 본원에서 "담체" 물질로 지칭됨) 및, 원하는 경우에, 다른 활성 성분을 포함하는 제약 조성물 부류가 포괄된다. 화학식 I의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물의 형태로, 및 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은, 예를 들어 경구로, 점막으로, 또는 비경구로 예컨대 혈관내로, 정맥내로, 복강내로, 피하로, 근육내로, 및 흉골내로, 통상적인 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제약 담체는 만니톨 또는 락토스 및 미세결정질 셀룰로스의 혼합물을 함유할 수 있다. 혼합물은 추가의 성분, 예컨대 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 및 붕해제, 예컨대 크로스포비돈을 함유할 수 있다. 담체 혼합물은 젤라틴 캡슐 내로 충전되거나 또는 정제로서 압축될 수 있다. 제약 조성물은, 예를 들어 경구 투여 형태 또는 주입으로서 투여될 수 있다.

[0285] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 액체 캡슐, 현탁액, 또는 액체 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위의 형태로 제조된다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 250 mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 100 mg 범위의 양의 활성 성분을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 제공될 수 있다. 인간 또는 다른 포유동물에 적합한 1일 용량은 환자의 상태 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있지만, 상용 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0286] 본원에서 고려되는 임의의 제약 조성물은, 예를 들어 임의의 허용되고 적합한 경구 제제를 통해 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 파립, 에멀전, 경질 및 연질 캡슐, 액체 캡슐, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물은 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물을 제조하기 위한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약상 맛이 우수한 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 제약 조성물은 감미제, 향미제, 착색제, 완화제, 항산화제 및 보존제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제를 함유할 수 있다.

[0287] 정제는, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 정제의 제조에 적합한 적어도 1종의 비-독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 및 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 소듐 크로스카르멜로스, 옥수수 전분 및 알긴산; 결합제, 예컨대 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 및 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가적으로, 정제는 코팅되지 않거나, 또는 불쾌한 맛이 나는 약물의 나쁜 맛을 차폐하거나 또는 위장관에서의 활성 성분의 붕해 및 흡수를 지연시켜 활성 성분의 효과를 보다 긴 기간 동안 지속시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예시적인 수용성 맛 차폐 물질은 히드록시프로필-메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-셀룰로스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시간 지연 물질은 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0288] 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 불활성 고체 희석제, 예컨대 예를 들어, 탄산칼슘; 인산칼슘; 및 카올린과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0289] 연질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 수용성 담체, 예컨대 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜; 및 적어도 1종의 오일 매질, 예컨대 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀, 및 올리브 오일과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0290] 수성 현탁액은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 1종의 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액의 제조에 적합한 예시적인 부형제는 예를 들어 현탁화제, 예컨대 예를 들어 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 분산제 또는 습윤제, 예컨대 예를 들어 자연 발생 포스포티드, 예를 들어 레시틴; 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 헵타데카에틸렌-옥시세탄올; 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트; 및 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 수성 현탁액은 또한 적어도 1종의 보존제, 예컨대 예를 들어 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 적어도 1종의 착색제; 적어도 1종의 향미제; 및/또는 예를 들어 수크로스, 사카린, 및 아스파르탐을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 감미제를 함유할 수 있다.

- [0291] 유성 현탁액은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 식물성 오일, 예컨대 예를 들어 아라키스 오일; 올리브 오일; 참깨 오일; 및 코코넛 오일; 또는 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어 액체 파라핀 중에 현탁시킴으로써 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 적어도 1종의 증점제, 예컨대 예를 들어 밀랍; 경질 파라핀; 및 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 맛이 우수한 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기에 이미 기재된 적어도 1종의 감미제, 및/또는 적어도 1종의 향미제가 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은, 예를 들어 향산화제, 예컨대 예를 들어 부틸화 히드록시아니솔 및 알파-토코페롤을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 적어도 1종의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.
- [0292] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 분산제 및/또는 습윤제; 적어도 1종의 현탁화제; 및/또는 적어도 1종의 보존제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 분산제, 습윤제, 및 현탁화제는 상기에 이미 기재된 바와 같다. 예시적인 보존제는 또한 향산화제, 예를 들어, 아스코르브산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 추가로, 분산성 분말 및 과립은 또한 예를 들어, 감미제; 향미제; 및 착색제를 포함하나 이에 제한되지 않는 적어도 1종의 부형제를 함유할 수 있다.
- [0293] 그의 화학식 I의 적어도 1종의 화합물의 에멀전은, 예를 들어 수중유 에멀전으로서 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물을 포함하는 에멀전의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 오일 상은, 예를 들어 식물성 오일, 예컨대 예를 들어 올리브 오일 및 아라키스 오일; 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어 액체 파라핀; 및 그의 혼합물에 의해 제공될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 상은 단지 유화제만을 포함할 수 있지만, 이는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다의 혼합물을 포함할 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 대두 레시틴; 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트; 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 이와 함께, 안정화제(들) 포함 또는 불포함 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하며, 왁스는 오일 및 지방과 함께, 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 에멀전은 또한 감미제, 향미제, 보존제, 및/또는 향산화제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀전 안정화제는 트윈(Tween) 60, 스펀(Span) 80, 세토스테아릴 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질과 함께 포함한다.
- [0294] 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 또한 임의의 제약상 허용되고 적합한 주사가능한 형태를 통해 정맥내로, 피하로 및/또는 근육내로 전달될 수 있다. 예시적인 주사가능한 형태는, 예를 들어 허용되는 비히클 및 용매, 예컨대 예를 들어 물, 링거액, 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하는 멸균 수용액; 멸균 수중유 마이크로에멀전; 및 수성 또는 유질 현탁액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0295] 비경구 투여를 위한 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 이들 용액 및 현탁액은 경구 투여를 위한 제제에 사용하기 위한 것으로 언급된 담체 또는 희석제 중 1종 이상을 사용하거나, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용함으로써 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알코올, 염화나트륨, 트라가칸트 겔, 및/또는 다양한 완충제 중에 용해될 수 있다. 다른 아주반트 및 투여 방식이 제약 기술분야에 널리 광범위하게 공지되어 있다. 활성 성분은 또한 염수, 텍스트로스 또는 물을 포함한 적합한 담체, 또는 시클로텍스트린 (즉, 캡티솔(Captisol)), 공용매 가용화제 (즉, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화제 (즉, 트윈 80)와의 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0296] 멸균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액과 같이 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 이 중 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 추가로, 멸균, 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이 목적을 위해 임의의 무자극 고정 오일은 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하여 사용될 수 있다. 추가로, 지방산 예컨대 올레산은 주사제의 제조에서의 용도를 확인한다.
- [0297] 멸균 주사가능한 수중유 마이크로에멀전은, 예를 들어 1) 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 유성 상, 예컨대 예를 들어 대두 오일 및 레시틴의 혼합물 중에 용해시키고; 2) 화학식 I 함유 유성 상을 물 및 글리세롤 혼합물과 배합하고; 3) 배합물을 가공하여 마이크로에멀전을 형성함으로써 제조될 수 있다.
- [0298] 멸균 수성 또는 유질 현탁액은 관련 기술분야에 이미 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 멸균 수

용액 또는 현탁액은 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 예를 들어 1,3-부탄 디올을 사용하여 제조될 수 있고; 멸균 유질 현탁액은 멸균 비-독성의 허용되는 용매 또는 현탁 매질, 예컨대 예를 들어 멸균 고정 오일, 예를 들어 합성 모노- 또는 디글리세리드; 및 지방산, 예컨대 예를 들어 올레산을 사용하여 제조될 수 있다.

[0299] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클은 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 예컨대 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈(Tween), 폴리옥실화 피마자 오일, 예컨대 크레모포르(CREMOPHOR) 계면활성제 (바스프(BASF)), 또는 다른 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세리드 혼합물, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기재 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 시클로덱스트린, 예컨대 알파-, 베타- 및 감마-시클로덱스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대 히드록시알킬시클로덱스트린, 예를 들어 2- 및 3-히드록시프로필-시클로덱스트린, 또는 다른 가용화된 유도체가 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증진시키는 데 유리하게 사용될 수 있다.

[0300] 본 발명의 제약 활성 화합물은 인간 및 다른 포유동물을 포함한 환자에게 투여하기 위한 의약 작용제를 제조하기 위해 통상적인 약학 방법에 따라 가공될 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나, 통상적인 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및 환제는 추가적으로 장용 코팅을 갖는 것으로 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 감미제, 향미제, 및 퍼펄제를 포함할 수 있다.

[0301] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 질환 상태를 치료하기 위해 투여되는 화합물의 양 및 투여 요법은 연령, 체중, 성별, 대상체의 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 특정한 화합물을 포함한 다양한 인자에 따라 달라진다. 따라서, 투여 요법은 폭넓게 달라질 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 정제적으로 결정될 수 있다. 약 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.0025 내지 약 50 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.005 내지 10 mg/kg 체중의 1일 용량이 적절할 수 있다. 1일 용량은 1일에 1 내지 4회 용량으로 투여될 수 있다. 다른 투여 스케줄은 1주에 1회 용량 및 2일에 1회 용량 사이클을 포함한다.

[0302] 치료 목적을 위해, 본 발명의 활성 화합물은 표시된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트와 통상적으로 조합된다. 경구로 투여되는 경우에, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합된 다음, 편리한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액에 제공될 수 있는 바와 같이, 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.

[0303] 본 발명의 제약 조성물은 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 및 임의로 임의의 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 및 비히클로부터 선택되는 추가의 작용제를 포함한다. 본 발명의 대안적 조성물은 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는 비히클을 포함한다.

[0304] 본 발명은 또한 제조 물품을 포괄한다. 본원에 사용된 제조 물품은 키트 및 패키지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 본 발명의 제조 물품은 (a) 제1 용기; (b) 제1 용기 내에 배치된 제약 조성물 (여기서 조성물은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함함); 및 (c) 제약 조성물이 염증성 장애 및/또는 자가면역 질환의 치료에 사용될 수 있음 (이전에 정의된 바와 같음)이 기재되어 있는 패키지 삽입물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 패키지 삽입물은 염증성 장애 및/또는 자가면역 질환을 치료하기 위해 제약 조성물을 제2 치료제와 조합하여 사용할 수 있음 (이전에 정의된 바와 같음)을 언급한다. 제조 물품은 (d) 제2 용기를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기 내부에 배치되고, 성분 (c)는 제2 용기 내부에 또는 외부에 배치된다. 제1 및 제2 용기 내에 배치된다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 항목을 보유한다는 것을 의미한다.

[0305] 제1 용기는 제약 조성물을 보유하는데 사용되는 리셉터클이다. 이러한 용기는 제조, 저장, 수송 및/또는 개별/별크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 제약 제품의 제조, 보유, 저장 또는 분배를 위해 사용되는 병, 단

지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크림 제제용) 또는 임의의 다른 용기를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0306] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 패키지 삽입물을 보유하는데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 크레이트, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 파우치 및 봉지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 제1 용기에 대한 임의의 물리적 부착 수단 없이 제2 용기의 내부에 놓일 수 있다. 대안적으로, 패키지 삽입물은 제2 용기의 외부에 배치된다. 제2 용기의 외부에 배치되는 경우에, 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착되는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적으로 부착되지 않으면서 제2 용기의 외부에 인접해 있거나 또는 접촉되어 있을 수 있다.

[0307] 패키지 삽입물은 제1 용기 내에 배치된 제약 조성물에 관한 정보를 열거하는 라벨, 태그, 마커 등이다. 기재되는 정보는 통상적으로 제조품이 판매되는 지역을 관할하는 규제 기관 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결정될 것이다. 한 실시양태에서, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 승인되었다는 표시를 구체적으로 열거한다. 패키지 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 담긴 정보를 읽을 수 있는 임의의 재료로 제조될 수 있다. 예를 들어, 패키지 삽입물은 그 위에 목적하는 정보가 형성 (예를 들어, 인쇄 또는 적용)된 인쇄가능한 재료 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 카드보드, 호일, 접착성-이면 종이 또는 플라스틱 등)이다.

[0308] 제조 방법

[0309] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같은 그에 대한 변형을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 방법을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 인용되는 모든 참고문헌은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0310] 본 발명의 화합물은 본 섹션에 기재된 반응 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 반응은 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 변환을 실시하기에 적합한 용매 중에서 수행된다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 설명에서 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속시간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은 그 반응을 위한 표준 조건이 되도록 선택되며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인지되어야 하는 것으로 이해되어야 한다. 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기는 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것이 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 이러한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이며, 따라서 대안적 방법이 사용되어야 한다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 공정 반응식을 또 다른 공정 반응식에 대해 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다. 또한, 이 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또 다른 주요 고려사항은, 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호를 위해 사용되는 보호기의 신중한 선택임이 인지될 것이다. 숙련된 기술자에게 많은 대안을 기재하고 있는 권위 있는 설명은 [Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons, 1999)]이다.

[0311] 실시예

[0312] 화학식 I의 화합물, 및 화학식 I의 화합물의 제조에 사용되는 중간체의 제조는 하기 실시예에 제시된 절차 및 관련 절차를 사용하여 제조할 수 있다. 이들 실시예에 사용된 방법 및 조건, 및 이들 실시예에서 제조된 실제 화합물은 제한하려는 의도가 아니라, 화학식 I의 화합물이 어떻게 제조될 수 있는지를 입증하는 것을 의도한다. 이들 실시예에 사용된 출발 물질 및 시약은, 본원에 기재된 절차에 의해 제조되지 않는 경우에, 일반적으로 상업적으로 입수가능하거나, 또는 화학 문헌에 보고되어 있거나, 또는 화학 문헌에 기재된 절차를 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0313] 약어

[0314] Ac 아세틸

[0315] ACN 아세토니트릴

[0316] AcOH 아세트산

[0317]	anhyd.	무수
[0318]	aq.	수성
[0319]	Bn	벤질
[0320]	Bu	부틸
[0321]	Boc	<i>tert</i> -부톡시카르보닐
[0322]	CV	칼럼 부피
[0323]	DCE	디클로로에탄
[0324]	DCM	디클로로메탄
[0325]	DMAP	디메틸아미노피리딘
[0326]	DMF	디메틸포름아미드
[0327]	DMSO	디메틸설폭시드
[0328]	EDC	1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
[0329]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0330]	Et	에틸
[0331]	EtOH	에탄올
[0332]	H 또는 H ₂	수소
[0333]	h, hr 또는 hrs	시간
[0334]	HCTU	<i>O</i> -(6-클로로벤조트리아졸-1-일)- <i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0335]	hex	헥산
[0336]	i	이소
[0337]	IPA	이소프로필 알콜
[0338]	HOAc	아세트산
[0339]	HCl	염산
[0340]	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
[0341]	LC	액체 크로마토그래피
[0342]	M	몰
[0343]	mM	밀리몰
[0344]	Me	메틸
[0345]	MeOH	메탄올
[0346]	MHz	메가헤르츠
[0347]	min.	분
[0348]	mins	분
[0349]	M ⁺¹	(M+H) ⁺
[0350]	MS	질량 분광측정법
[0351]	n 또는 N	노르말

- [0352] NBS n-브로모숙신이미드
- [0353] nm 나노미터
- [0354] nM 나노몰
- [0355] NMP *N*-메틸피롤리디논
- [0356] Pd/C 탄소 상 팔라듐
- [0357] PdCl₂(dppf)₂ [1,1'-*b*/스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
- [0358] Pd(PPh₃)₄ 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐
- [0359] Ph 페닐
- [0360] PPh₃ 트리페닐포스핀
- [0361] Pr 프로필
- [0362] PSI 제곱 인치당 파운드
- [0363] Ret Time 체류 시간
- [0364] sat. 포화
- [0365] SFC 초임계 유체 크로마토그래피
- [0366] TEA 트리에틸아민
- [0367] TFA 트리플루오로아세트산
- [0368] THF 테트라히드로푸란
- [0369] XPhos 전촉매 G2 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)
- [0370] 분석용 및 정제용 HPLC 조건:
- [0371] QC-ACN-AA-XB: 칼럼: 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0372] QC-ACN-TFA-XB: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0373] 방법 A1: L3 액퀴티: 칼럼: (LCMS) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상: (A) 물; (B) 아세트니트릴; 완충제: 0.05% TFA; 구배 범위: 2%-98% B (0 내지 1분) 98%B (1.5분까지) 98%-2% B (1.6분까지); 구배 시간: 1.6분; 유량: 0.8 mL/분; 분석 시간: 2.2분; 검출: 검출기 1: 220 nm에서 UV; 검출기 2: MS (ESI⁺).
- [0374] 방법 B1: L2 액퀴티(4); 칼럼: (LCMS) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상: (A) 물; (B) 아세트니트릴; 완충제: 0.05% TFA; 구배 범위: 2%-98% B (0 내지 1분) 98% B (1.5분까지) 98%-2% B (1.5분까지); 구배 시간: 1.8분; 유량: 0.8 mL/분; 분석 시간: 2.2분; 검출: 검출기 1: 220 nm에서 UV; 검출기 2: MS (ESI⁺).
- [0375] (A): 칼럼-아센티스 익스프레스(Ascentis Express) C18 (50 X 2.1 mm-2.7 μm) 이동상 A: 물 중 10 mM NH₄COOH: ACN (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM NH₄COOH: ACN (02:98), 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 유량 = 1 mL/분.
- [0376] (D): 키넵텍스(Kinetex) XB-C18 (75 x 3 mm) 2.6 μm; 용매 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세트니트릴 (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세트니트릴 (02:98); 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100%

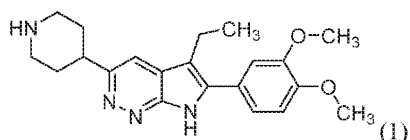
B; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[0377] DDL2: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

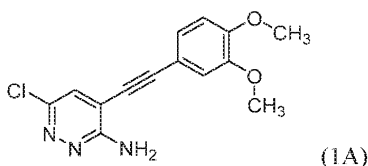
[0378] (TS): 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 μ m; 용매 A = 100% 물, 0.05% TFA 포함; 용매 B = 100% 아세트니트릴, 0.05% TFA 포함; 구배 = 1분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 254 nm에서 UV.

[0379] 실시예 1

[0380] 6-(3,4-디메톡시페닐)-5-에틸-3-(피페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진



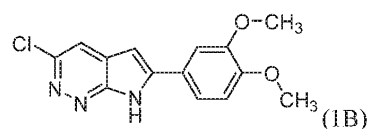
[0381] 중간체 1A: 6-클로로-4-((3,4-디메톡시페닐)에틸닐)피리다진-3-아민



[0382] 4-브로모-6-클로로피리다진-3-아민 (320 mg, 1.54 mmol), 4-에틸닐-1,2-디메톡시벤젠 (260 mg, 1.61 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (53 mg, 0.046 mmol) 및 아이오딘화구리 (I) (29 mg, 0.15 mmol)의 혼합물을 테플론 라이닝된 스크류 마개 격막이 장착된 큰 스크류 마개 바이알에 넣었다. 바이알을 배기시키고 질소로 퍼징하였다. 과정을 2회 반복하고, 질소 기체를 퍼징하였다. TEA (15 mL)를 첨가하고, 바이알을 밀봉하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 소량의 DCM 중에 용해시키고, 12 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 충전하고, 이를 15분에 걸쳐 0%-100% DCM/EtOAc 구배로 텔레다인(Teledyne) 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템을 사용하여 용리시켜 6-클로로-4-((3,4-디메톡시페닐)에틸닐) 피리다진-3-아민 (400 mg, 1.38 mmol, 90% 수율)을 수득하였다.

[0383] MS m/z (290, M+H).

[0384] 중간체 1B: 3-클로로-6-(3,4-디메톡시페닐)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진

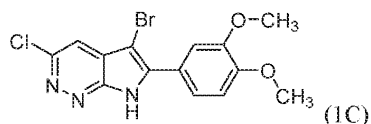


[0385] NMP (4 mL) 중 아이오딘화구리 (I) (39 mg, 0.21 mmol)을 함유하는 6-클로로-4-((3,4-디메톡시페닐)에틸닐)피리다진-3-아민 (300 mg, 1.0 mmol)의 용액을 바이오타지(Biotage) 마이크로웨이브에서 190°C에서 30초 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 물로 희석하였다. 생성된 고체를 여과하고, 물로 행구고, 건조시켜 3-클로로-6-(3,4-디메톡시페닐)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진 (250 mg, 0.86 mmol, 83% 수율)을 수득하였다.

[0386] MS m/z (290, M+H).

[0387] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.13 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.82 (m, 3H).

[0391] 중간체 1C: 5-브로모-3-클로로-6-(3,4-디메톡시페닐)-7H-피롤로[2,3-c] 피리다진



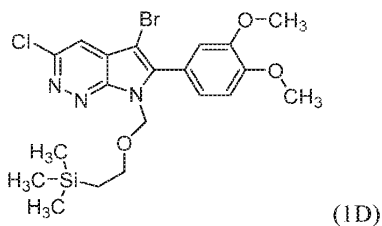
[0392]

[0393] DMF (5 mL) 중 3-클로로-6-(3,4-디메톡시페닐)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진 (240 mg, 0.83 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (115 mg, 0.83 mmol)를 첨가하고, 이어서 NBS (140 mg, 0.79 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (70 mL)로 희석하고, 분리 깔때기에 붓고, 수성 10% LiCl 용액 (3X20 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (30 mL)으로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 고체를 소량의 DCM 중에 용해시키고, 12g 이스코 실리카 겔 칼럼에 충전시키고, 이를 15분에 걸쳐 0%-100% DCM/EtOAc 구배로 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템을 사용하여 용리시켜 5-브로모-3-클로로-6-(3,4-디메톡시페닐)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진 (180 mg, 0.49 mmol, 59% 수율)을 수득하였다.

[0394] MS m/z (368/370, M+H).

[0395] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.33 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.21 (d, J=8.4 Hz, 1H).

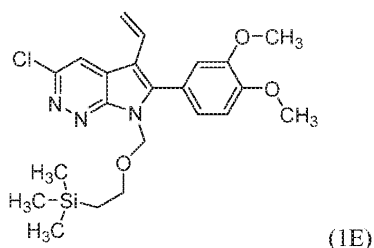
[0396] 중간체 1D: 5-브로모-3-클로로-6-(3,4-디메톡시페닐)-7-((2-(트리메틸실릴) 에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진



[0397]

[0398] -5°C에서 질소 하에 DMF (5 mL) 중 5-브로모-3-클로로-6-(3,4-디메톡시페닐)-7H-피롤로[2,3-c] 피리다진 (160 mg, 0.43 mmol)의 용액에 NaH (21 mg, 0.52 mmol, 오일 중 60%)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, SEM-Cl (0.10 mL, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 수성 10% LiCl 용액 (2X10 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (10 mL)으로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 소량의 DCM 중에 용해시키고 12g 이스코 실리카 겔 칼럼에 충전시키고, 이를 15분에 걸쳐 0%-50% hexan/EtOAc 구배로 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템을 사용하여 용리시켜 5-브로모-3-클로로-6-(3,4-디메톡시페닐)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진 (172 mg, 0.35 mmol, 80% 수율) (m/e (498, M+1), (~5%가 또 다른 알킬화 위치이성질체로 오염됨)을 수득하였다. 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[0399] 중간체 1E: 3-클로로-6-(3,4-디메톡시페닐)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5-비닐-7H-피롤로[2,3-c]피리다진



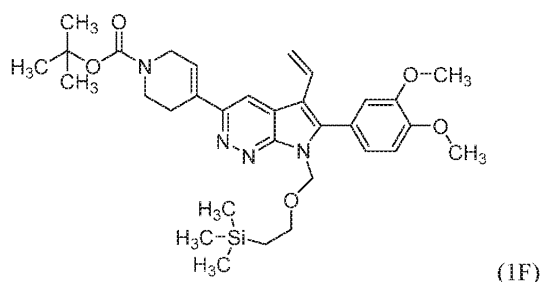
[0400]

[0401] 스크류 마개 바이알에 들은 5-브로모-3-클로로-6-(3,4-디메톡시페닐)-7-((2-(트리메틸실릴) 에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진 (140 mg, 0.28 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (0.060 mL, 0.35 mmol), 및 Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0.014 mmol)의 혼합물에 THF (2 mL)에 이어서 인산삼칼륨의 수성 3 M 수용액

(0.280 mL, 0.84 mmol)을 첨가하였다. 바이알에 테플론 라이닝된 격막 마개를 장착하였다. 시스템을 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 바늘을 통해) 진공 하에 배기시키고, 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 3회 반복하였다. 바늘을 제거하고, 바이알을 65℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaCl 용액 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 진탕시키고, 유기층을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조 물질을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 12 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 충전하고, 이를 15분에 걸쳐 0%-100% 헥산/EtOAc 구배로 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템을 사용하여 용리시켜 3-클로로-6-(3,4-디메톡시페닐)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5-비닐-7H-피콜로[2,3-c]피리다진 (100 mg, 0.22 mmol, 80% 수율) (m/e (446, M+1))을 수득하였다. 물질은 ~5%의 또 다른 SEM 보호된 위치이성질체로 오염되어 있었다. 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[0402]

중간체 F: tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5-비닐-7H-피콜로[2,3-c]피리다진-3-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



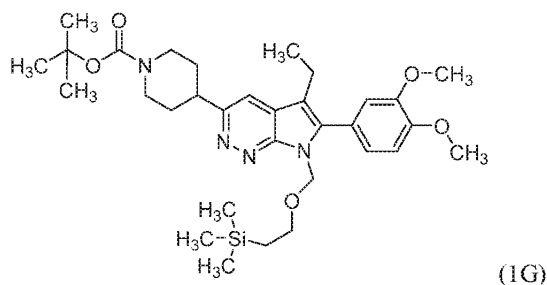
[0403]

[0404]

스크류 마개 바이알에 들은 3-클로로-6-(3,4-디메톡시페닐)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5-비닐-7H-피콜로[2,3-c]피리다진 (100 mg, 0.224 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (83 mg, 0.27 mmol), 및 1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드 (7.5 mg, 0.012 mmol)을 함유하는 혼합물에 THF (2 mL)를 첨가한 후, 질소 기체 퍼징된 인산삼칼륨의 3M 수용액 (0.225 mL, 0.68 mmol)을 첨가하였다. 바이알에 테플론 라이닝된 격막 마개를 장착하고, 시스템을 진공 하에 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 바늘을 통해) 배기시키고, 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 3회 반복하였다. 바늘을 제거하고, 바이알을 85℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaCl 용액 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 진탕시키고, 유기층을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조 물질을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 12 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 충전하고, 이를 15분에 걸쳐 5%-100% 헥산/EtOAc 구배로 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템을 사용하여 용리시켜 tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5-비닐-7H-피콜로[2,3-c]피리다진-3-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (120 mg, 0.20 mmol, 90% 수율) (MS m/z (593, M+H))을 수득하였다. 물질은 ~5%의 또 다른 SEM 보호된 위치이성질체로 오염되어 있었다. 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[0405]

중간체 G: tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-5-에틸-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-c]피리다진-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0406]

[0407]

메탄올 (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5-비닐-7H-피콜로[2,3-c]피리다진-3-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (130 mg, 0.219 mmol) 및 Pd-C (50 mg, 0.047 mmol)의 혼합물을 파르(Parr) 병에서 수소 기체로 50 psi로 가압하고, 파르 장치 상에서 48시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트의 플리그를 통해 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 소량의 DCM 중에 용해

시키고, 12 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 충전하고, 이를 15분에 걸쳐 5%-100% 헥산/EtOAc 구배로 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템을 사용하여 용리시켜 tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-5-에틸-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.084 mmol, 38.2% 수율) (MS m/z (597, M+H))을 수득하였다. 물질은 ~5%의 또 다른 SEM 보호된 위치이성질체로 오염되어 있었다. 이를 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[0408] 실시예 1

[0409] EtOH (1 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-5-에틸-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.034 mmol)의 용액을 6 M 수성 HCl (0.25 mL, 1.5 mmol)로 처리하고, 75°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 SCX, 산성 이온 교환 수지. UCT, 클린-업 추출 칼럼, 파트# CUBCX1HL3R3, 300 mg을 사용하여 유리 염기화시켰다. 하기 조건을 사용하였다: 화합물을 MeOH (0.5 mL) 중에 용해시키고, 메탄올로 평형화된 칼럼 상에 로딩하고, ~6 mL의 메탄올로 플러싱하고, 이어서 화합물을 MeOH 중 2 N 암모니아로 용리시키고, 농축시켜 조 6-(3,4-디메톡시페닐)-5-에틸-3-(피페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진을 수득하였다. 조 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 다음 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 250 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 2분 동안 5% 유지 및 10분에 걸쳐 5-75% B, 이어서 75% B에서 2분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 순수한 6-(3,4-디메톡시페닐)-5-에틸-3-(피페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진, 2 TFA (12 mg, 0.019 mmol, 57.2% 수율)을 수득하였다.

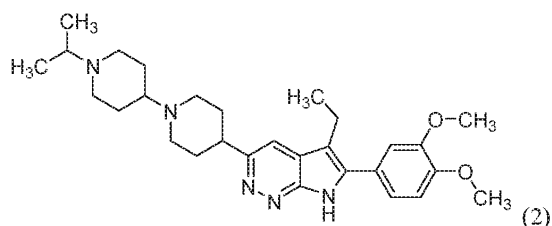
[0410] MS m/z (595, M+H).

[0411] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.33 (s, 1H), 7.49 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.41-2.20 (m, 4H), 1.39 (t, J=7.6 Hz, 3H).

[0412] HPLC 체류 시간: 5.09분; 선파이어 C18 3.5 μm, 3.0 x 150 mm, 하기 조건 사용: 출발 % B = 10, 12분에 걸쳐 → 100% B, 15분까지 100% 유지, 유량 = 1 ml/분, 파장 = 220, 용매 쌍 = H₂O/MeCN, 0.05% TFA 포함. 용매 A = 95/5 물/MeCN, 0.05% TFA 포함; 용매 B = 5/95 물/MeCN, 0.05% TFA 포함.

[0413] 실시예 2

[0414] 6-(3,4-디메톡시페닐)-5-에틸-3-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진



[0415]

[0416] DMF (0.5 mL) 중 6-(3,4-디메톡시페닐)-5-에틸-3-(피페리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-c]피리다진, 2 TFA (10 mg, 0.017 mmol), 1-이소프로필피페리딘-4-온 (7 mg, 0.05 mmol) 및 TEA (10 μl, 0.072 mmol)를 함유하는 용액에 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (20 mg, 0.09 mmol)를 첨가하고, 이어서 아세트산 (5 μl, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 35°C에서 20시간 동안 가열하였다. 조 물질을 물/CAN (1/9) (1.5 mL)으로 희석하고, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 250 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 2분 동안 5% 유지, 10분에 걸쳐 5-75% B, 이어서 75% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 6-(3,4-디메톡시페닐)-5-에틸-3-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-7H-피롤로[2,3-c] 피리다진, 2 TFA (4.5 mg, 5.63 μmol, 33% 수율)을 수득하였다.

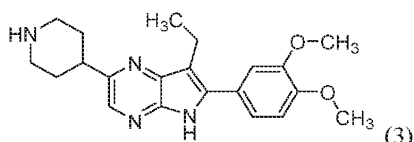
[0417] MS m/z (492, M+H).

[0418] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.74 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.16-7.16 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94-3.93 (m, 3H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.90-2.76 (m, 3H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.27-2.00 (m, 7H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 3H), 1.32-1.25 (m, 6H).

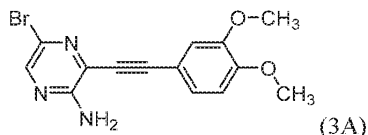
[0419] HPLC 체류 시간: 4.85분, 선파이어 C18 3.5 μm , 3.0 x 150 mm, 하기 조건 사용: 출발 % B = 12분에 걸쳐 10 \rightarrow 100% B, 15분까지 100% 유지, 유량 = 1 mL/분, 파장 = 220 nm, 용매 쌍 = $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 0.05% TFA 포함. 용매 A = 95/5 물/ MeCN , 0.05% TFA 포함; 용매 B = 5/95 물/ MeCN , 0.05% TFA 포함.

[0420] 실시예 3

[0421] 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[0422] 중간체 3A: 5-브로모-3-((3,4-디메톡시페닐)에틸닐)피라진-2-아민



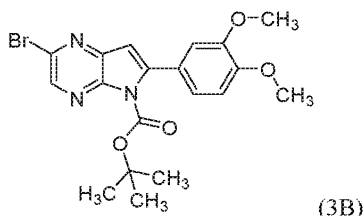
[0424] 감압 격막이 장착된 20 ml 바이알에 3,5-디브로모피라진-2-아민 (500 mg, 1.977 mmol), DMF (1.98E+04 μl), 트리에틸아민 (2756 μl , 19.77 mmol), 아이오딘화구리 (I) (37.7 mg, 0.198 mmol), 및 팔라듐테트라키스 (114 mg, 0.099 mmol)를 첨가하였다. 용액을 N_2 로 5분 동안 퍼징하였다. 4-에틸닐-1,2-디메톡시벤젠 (321 mg, 1.977 mmol)을 첨가하고, 바이알을 N_2 로 추가로 5분 동안 퍼징하였다. 25°C에서 밤새 반응을 진행하였다. 황색 고체를 여과에 의해 제거하고 진공 하에 건조하였다. 여과물을 EtOAc (50 ml)에 첨가하고, 염수 (3 x 100 ml)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 오일을 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카, 100% 헥산 \rightarrow 70% EtOAc)에 의해 정제하여 5-브로모-3-((3,4-디메톡시페닐)에틸닐)피라진-2-아민 (561 mg, 1.6 mmol 815 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0426] LCMS 체류 시간 1.37분 [B1].

[0427] MS m/z : 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0428] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 8.08 (s, 1H), 7.41-7.27 (m, 2H), 7.08-6.87 (m, 3H), 3.81 (s, 6H).

[0429] 중간체 3B: tert-부틸 2-브로모-6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[2,3-b] 피라진-5-카복실레이트



[0430] 50 ml 둥근 바닥 플라스크에 5-브로모-3-((3,4-디메톡시페닐)에틸닐)피라진-2-아민 (294 mg, 0.880 mmol), THF (10 ml), 및 포타슘 tert-부톡사이드 (247 mg, 2.199 mmol)를 첨가하였다. 용액을 70°C로 2시간 동안 가열하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 포화 염화암모늄 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x40 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (1x 50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 고체를 THF (10 mL) 및 포타슘 tert-부톡사이드 (148 mg, 1.320 mmol) 중에 용해시키고, 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.409 ml, 1.760 mmol)를 첨가하였다. 교반

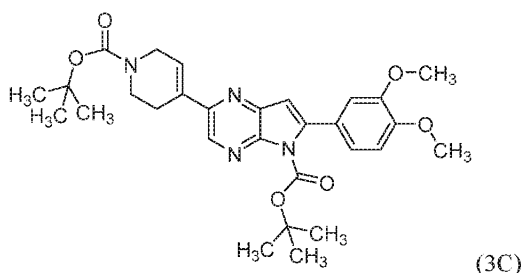
을 실온에서 밤새 계속하였다. 반응 혼합물을 염수 (30 ml)로 희석하고, EtOAc (3x30 ml)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 물 (1x30 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 고체를 크로마토그래피 (이스코, 24g 실리카, 100% 헥산-100% EtOAc)에 의해 정제하였다. 유사 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 2-브로모-6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트 (224 mg, 0.516 mmol 59%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0432] LCMS 체류 시간 1.73분 [B1].

[0433] MS m/z: 436 [M+H]⁺.

[0434] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.49-8.40 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[0435] 중간체 3C: tert-부틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트



[0436]

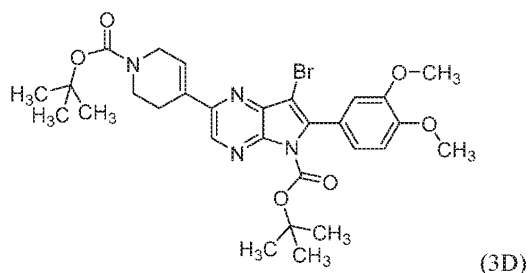
[0437] 감압 격막이 장착된 20 mL 바이알에 tert-부틸 2-브로모-6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트 (213 mg, 0.490 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (303 mg, 0.981 mmol), 및 X-Phos 전촉매 G2 (38.6 mg, 0.049 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 수회 탈기하였다. 인산삼칼륨 (490 μl, 1.471 mmol) 및 THF (4905 μl)을 첨가하고, 용기를 N₂로 수회 탈기하였다. 바이알을 65°C로 4시간 동안 가열하였다. 용액을 염수 (25 mL)로 희석하고, EtOAc (3x25 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 오일을 크로마토그래피, 이스코 (25 g 실리카, 100% 헥산-60% EtOAc/헥산)에 의해 정제하고, 유사 분획을 합하고, 진공 하에 건조시켜 tert-부틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트 (240 mg, 0.425 mmol 87%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

[0438] LCMS 체류 시간 1.88분 [B1].

[0439] MS m/z: 537 [M+H]⁺.

[0440] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.51 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (br. s., 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.75 (br. s., 2H), 1.51-1.49 (m, 9H), 1.37 (s, 9H).

[0441] 중간체 3D: tert-부틸 7-브로모-2-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트



[0442]

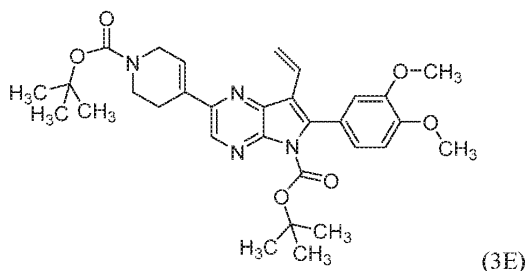
[0443] 20 ml 섬광 바이알에 tert-부틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트 (240 mg, 0.447 mmol) 및 DMF (2 mL)를 첨가하였다. N-브로모숙신이미드 (78 mg, 0.438 mmol) (사전에 재결정화됨)를 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 30분에 걸쳐 적가하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물 (25 mL) 중에 용해시키고, EtOAc (3x20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 크로마토그래피 (이스코, 40 g 실리카, 100 헥산-60% EtOAc)에 의해 정제하였다. 유사 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 7-브로모-2-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트 (64 mg, 0.104 mmol 23%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0444] LCMS 체류 시간 2.00분 [B1].

[0445] MS m/z: 615 [M+H]⁺.

[0446] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.60-8.55 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.71 (br. s., 1H), 4.20 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.80 (d, J=1.5 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.33-1.31 (m, 9H).

[0447] 중간체 3E: tert-부틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-6-(3,4-디메톡시페닐)-7-비닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트



[0448]

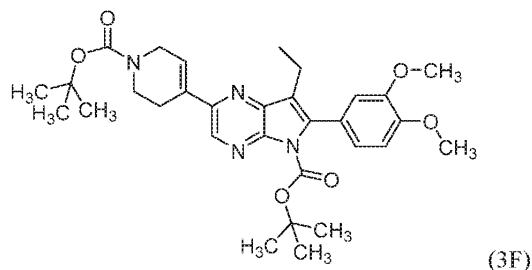
[0449] 20 ml 바이알에 tert-부틸 7-브로모-2-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트 (102 mg, 0.166 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (56.2 μl, 0.331 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (13.53 mg, 0.017 mmol) 및 THF (1657 μl)을 첨가하였다. 바이알을 배기시키고, N₂로 수회 퍼징하였다. 사전에 N₂로 퍼징한 인산삼칼륨 (166 μl, 0.497 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 배기시키고 N₂로 수회 퍼징하였다. 용액이 진황색/오렌지색으로 변하였으며, 3시간 동안 65°C로 가열하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)에 첨가하고, EtOAc (3x25 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 오일을 크로마토그래피 이스코 (g 실리카, % 헥산-% EtOAc/헥산)에 의해 정제하고, 유사 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-6-(3,4-디메톡시페닐)-7-비닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트 (52 mg, 0.079 mmol 47%)를 백색 발포체로서 수득하였다.

[0450] LCMS 체류 시간 2.08분 [B1].

[0451] MS m/z: 563 [M+H]⁺.

[0452] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.58 (s, 1H), 6.98 (d, J=1.1 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.68 (br. s., 1H), 5.49-5.41 (m, 2H), 4.19 (d, J=2.6 Hz, 2H), 3.98-3.95 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.80 (br. s., 2H), 1.52-1.48 (m, 9H), 1.29 (s, 9H).

[0453] 중간체 3F: tert-부틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트



[0454]

[0455]

질소로 퍼징된, 감압 격막이 장착된 20 mL 바이알에 메탄올 (1 mL) 중에 용해시킨 탄소 상 팔라듐 (9.84 mg, 0.092 mmol) 및 tert-부틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-6-(3,4-디메톡시페닐)-7-비닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트 (52 mg, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 포름산암모늄 (58.3 mg, 0.924 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 30분 동안 가열하였다. 30분 후, LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드에 통과시키고, MeOH로 세척하였다. 생성된 오일을 크로마토그래피 (이스코 24 g 실리카, 100% 헥산-50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하였다. 유사 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 투명한 오일 (29 mg)을 수득하였다. 생성된 투명한 오일을 2.5시간 동안 20% TFA/DCM으로 처리하였으며, 이때 LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 용액을 N₂의 스트림 하에 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진 (32 mg, 0.045 mmol 48%)을 투명한 미황색 오일로서 수득하였다.

[0456]

LCMS 체류 시간 0.89분 [B1].

[0457]

MS m/z: 367 [M+H]⁺.

[0458]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 4H), 1.76 (s, 1H), 1.31 (t, J=7.5 Hz, 3H).

[0459]

실시예 3:

[0460]

N₂ 플러시 하에 수소화 교반 장치에 MeOH (10 mL) 중에 용해시킨 탄소 상 팔라듐 (15.13 mg, 7.11 μmol) 및 tert-부틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-6-(3,4-디메톡시페닐)-7-비닐-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트 (40 mg, 0.071 mmol)를 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 50 psi H₂ 및 25°C에서 밤새 수소화시켰다. 용기를 N₂로 플러싱하고, H₂ 공급원으로부터 제거하였다. 용액을 질소 블랭킷 하에 셀라이트의 패드에 통과시켰다. 셀라이트를 DCM (10 mL)으로 세척하였다. 생성된 용액을 진공 하에 농축시켜 유리질/투명한 오일을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (이스코 12 g 실리카, 100% 헵탄-100% EtOAc)에 의해 정제하고, 유사 분획을 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-5-카르복실레이트 (20 mg, 0.034 mmol 47%)를 투명한 오일/유리로서 수득하였다.

[0461]

LCMS 체류 시간 2.06분 [B1].

[0462]

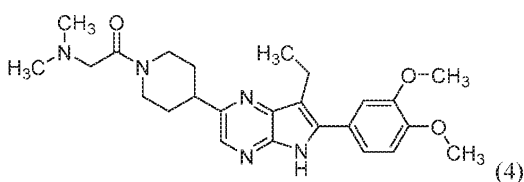
MS m/z: 567 [M+H]⁺.

[0463]

실시예 4

[0464]

6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[0465]

[0466]

tert-부틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[2,3-b]피라진-

5-카르복실레이트 (20 mg, 0.035 mmol)를 DCM (800 μ L) 및 트리플루오로아세트산 (200 μ L, 2.60 mmol)이 들은 20 ml 셉광 바이알에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 후, LCMS는 화합물이 완전히 탈보호되었음을 나타내었다. 용액을 진공 하에 농축시키고, MeOH 중에 용해시키고, SCX 칼럼에 통과시켰다. 칼럼을 3 칼럼 부피의 MeOH로 세척하고, 유리 염기를 2 칼럼 부피의 7 N NH₃/MeOH를 사용하여 칼럼으로부터 제거하였다. 암모니아/메탄올 혼합물을 진공 하에 농축시키고, DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. 2-(디메틸아미노)아세트산 (7.28 mg, 0.071 mmol), HCTU (29.2 mg, 0.071 mmol), 및 DIEA (18.49 μ L, 0.106 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 생성된 고체를 DMF (1.5 mL) 중에 용해시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 5-85% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 1-(4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-5H-피롤로[2,3-b] 피라진-2-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄올의 수율은 1.9 mg이었으며, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%이었다.

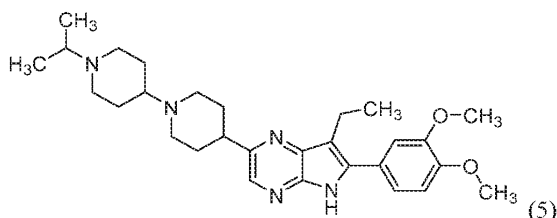
[0467] LCMS 체류 시간 1.24분 [C1].

[0468] MS m/z: 451 [M+H]⁺.

[0469] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.87 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.17 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J=13.5 Hz, 6H), 3.21-3.02 (m, 4H), 2.91 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.70 (t, J=10.9 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.90 (br. s., 2H), 1.80 (d, J=9.4 Hz, 1H), 1.66 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.33-1.22 (m, 3H).

[0470] 실시예 5

[0471] 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-2-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진



[0472]

[0473] 20 mL 셉광 바이알에 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-에틸-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[2,3-b]피라진, 3 TFA (31.3mg, 0.044 mmol), DMF (884 μ L), TEA (30.8 μ L, 0.221 mmol) 및 1-이소프로필피페리딘-4-온 (12.48 mg, 0.088 mmol)을 첨가하였다. 용액을 10분 동안 교반하였다. 아세트산 (10 μ L, 0.175 mmol) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (5.55 mg, 0.088 mmol)를 첨가하고, 반응 바이알을 밀봉하고, 25℃에서 밤새 교반하였다. 샘플을 물 (200 μ L)로 켄칭하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 4.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%이었다.

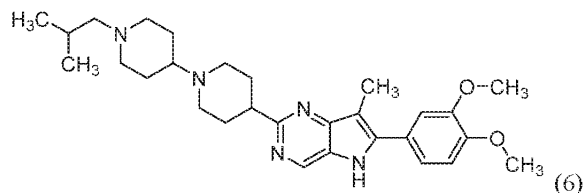
[0474] LCMS 체류 시간 1.25분 [C1].

[0475] MS m/z: 492 [M+H]⁺.

[0476] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.11 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.82 (d, J=13.5 Hz, 6H), 3.62-3.51 (m, 4H), 3.16 (s, 1H), 2.99 (d, J=10.8 Hz, 2H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.27 (d, J=6.4 Hz, 1H), 2.12 (t, J=10.9 Hz, 1H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.77 (d, J=11.1 Hz, 1H), 1.45 (d, J=11.1 Hz, 1H), 1.28 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.4 Hz, 6H).

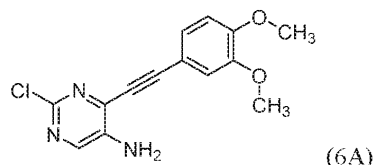
[0477] 실시예 6

[0478] 6-(3,4-디메톡시페닐)-2-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-7-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘



[0479] (6)

[0480] 중간체 6A: 2-클로로-4-((3,4-디메톡시페닐)에틸닐)피리미딘-5-아민

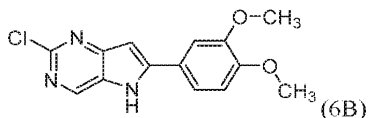


[0481] (6A)

[0482] 스크류 마개 바이알에 들은 2,4-디클로로피리미딘-5-아민 (900 mg, 5.5 mmol), 4-에틸닐-1,2-디메톡시벤젠 (980 mg, 6.0 mmol), 아이오딘화구리 (I) (105 mg, 0.55 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (190 mg, 0.17 mmol)를 함유하는 혼합물에 질소 기체 퍼징된 TEA (15 mL)을 첨가하였다. 바이알에 테플론 라이닝된 격막 마개를 장착하였다. 시스템을 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 바늘을 통해) 진공 하에 배기시키고, 질소 기체로 재충전하였다. 바늘을 제거하고, 바이알을 100°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 생성된 슬러리를 THF/DCM/MeOH 혼합물 중에 용해시키고, 10 g 실리카에 흡수시키고, 비어있는 카트리지로 옮겼다. 카트리지를 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템에 장착하고, 24 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하고, 이를 15분에 걸쳐 5%-100% 헥산/EtOAc 구배로 용리시켜 2-클로로-4-((3,4-디메톡시페닐)에틸닐)피리미딘-5-아민 (1.3 g, 4.5 mmol, 82% 수율)을 수득하였다.

[0483] MS m/z (290, M+H).

[0484] 중간체 6B: 2-클로로-6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘



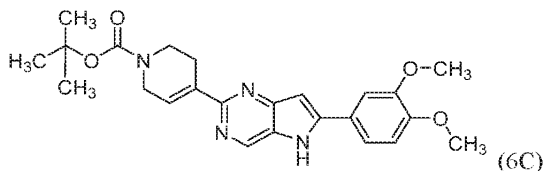
[0485] (6B)

[0486] 실온에서 THF (25 mL) 중 2-클로로-4-((3,4-디메톡시페닐)에틸닐)피리미딘-5-아민 (1.2 g, 4.14 mmol)을 함유하는 용액에 포타슘 tert-부톡시드의 1 M THF 용액 (10 mL, 10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 수성 HCl (15 mL, 15.00 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 회전 증발기 상에서 슬러리 (~20 mL)로 농축시켰다. 슬러리를 물 (50 mL)로 희석하고, 여과하고, 고체를 물로 세척하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 소량의 DCM/MeOH/THF 용매 혼합물 중에 용해시키고, 15 g 실리카에 흡수시키고, 비어있는 이스코 칼럼 카트리지로 옮겼다. 카트리지를 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템에 장착하고, 24g 이스코 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하고, 이를 15분에 걸쳐 5%-100% DCM/EtOAc 구배로 용리시켜 2-클로로-6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (800 mg, 2.76 mmol, 67% 수율)을 수득하였다.

[0487] MS m/z (290, M+H).

[0488] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.40 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.07 (d, J=1.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87-3.83 (m, 3H).

[0489] 중간체 6C: tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0490]

[0491]

스크류 마개 바이알에 들은 2-클로로-6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (280 mg, 0.97 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (448 mg, 1.45 mmol), 및 클로로(2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)(XPhos-Pd-G2) (15 mg, 0.02 mmol)의 혼합물에 THF (10 mL)에 이어서 인산삼칼륨의 3 M 수용액 (1 mL, 3.0 mmol)을 첨가하였다. 바이알에 테플론 라이닝된 격막 마개를 장착하였다. 시스템을 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 바늘을 통해) 진공 하에 배기시키고, 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 3회 반복하였다. 바늘을 제거하고, 바이알을 55℃에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하고, 유기 층을 분리시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 10 g 실리카에 흡수시키고, 비어있는 이스코 실리카 겔 카트리지로 옮겼다. 카트리지를 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템에 장착하고, 24 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하고, 이를 15분에 걸쳐 5%-100% DCM/EtOAc 구배로 용리시켜 tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (350 mg, 0.80 mmol, 83% 수율)을 수득하였다.

[0492]

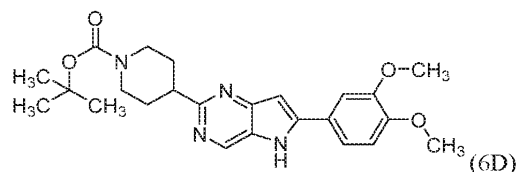
MS m/z (437, M+H).

[0493]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.01 (br s, 1H), 8.80-8.75 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.99-3.98 (m, 3H), 3.97-3.95 (m, 3H), 3.72-3.66 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

[0494]

중간체 6D: tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0495]

[0496]

MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (350 mg, 0.80 mmol)를 함유하는 파르 병에 질소 분위기 하에 탄소 상 10% Pd (215 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 파르 병을 파르 장치에 두고, 배기시키고, 50 psi 수소 기체로 가압하고, 5시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 배기시키고, 질소 기체로 재충전하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM/MeOH 중에 용해시키고, 5 g 실리카 겔에 흡수시키고, 이를 비어있는 이스코 카트리지에 옮겼다. 카트리지를 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템에 장착하고, 12 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하고, 이를 10분에 걸쳐 0%-5% MeOH/DCM 구배로 용리시켜 tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.68 mmol, 85% 수율)을 수득하였다.

[0497]

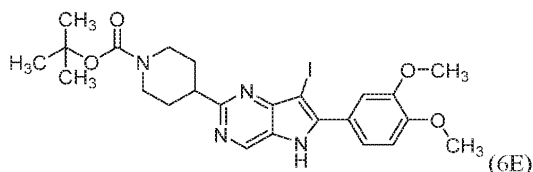
MS m/z (439, M+H).

[0498]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.82-8.80 (m, 1H), 8.79-8.78 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.85-6.84 (m, 1H), 4.36-4.21 (m, 2H), 4.01-3.98 (m, 3H), 3.98-3.96 (m, 3H), 3.20-3.08 (m, 1H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

[0499]

중간체 6E: tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-아이오도-5H-피롤로[3,2-d] 피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0500]

[0501]

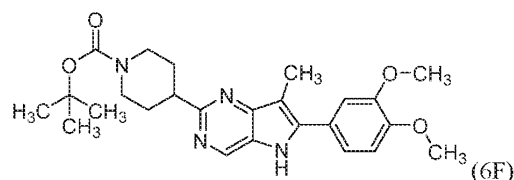
DMF (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[3,2-d] 피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (285 mg, 0.65 mmol)를 함유하는 용액에 분말 KOH (90 mg, 1.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. DMF (1 mL) 중 아이오딘 (180 mg, 0.715 mmol)을 함유하는 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 추가로 20분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (75 mL)로 희석하고, 분리 깔때기에 붓고, 물 (2 X 10 mL), 수성 10% 티오아황산나트륨 용액 (10 mL), 및 포화 수성 NaCl 용액 (10 mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM/MeOH 중에 용해시키고, 5 g 실리카 겔에 흡수시키고, 이를 비어있는 이스코 카트리지에 옮겼다. 카트리지를 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템에 장착하고, 12 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하고, 이를 10분에 걸쳐 5%-100% EtOAC/DCM 구배로 용리시켜 tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-아이오도-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.53 mmol, 82% 수율)을 수득하였다.

[0502]

MS m/z (565, M+H).

[0503]

중간체 6F: tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-메틸-5H-피롤로[3,2-d] 피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



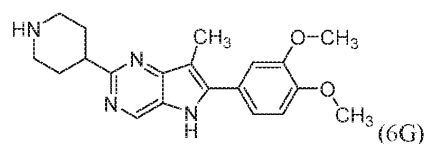
[0504]

[0505]

테플론 라이닝된 격막 마개가 장착된 2 드랩 바이알 중 tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-아이오도-5H-피롤로[3,2-d] 피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (125 mg, 0.22 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0.01 mmol) 및 K₂CO₃ (75 mg, 0.55 mmol)의 혼합물에 DMF (3 mL)를 첨가하였다. 시스템을 배기시키고, 질소 기체로 재충전하고, 헵탄 중 1 M 디메틸아민 용액 (0.9 mL, 0.9 mmol)을 첨가하였다. 바늘을 제거하고, 바이알을 밀봉하고, 95 °C에서 2시간 동안 가열하였다. LCMs 분석은 일부 탈-아이오딘화 물질 (~10%)과 함께 생성물을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석하고, 수성 포화 NH₄Cl 용액 (2X5 mL), 수성 포화 NaCl 용액 (5 mL)으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 5 g 실리카 겔에 흡수시키고, 이를 비어있는 이스코 카트리지로 옮겼다. 카트리지를 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템에 장착하고, 12 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하고, 이를 10분에 걸쳐 5%-100% EtOAC/DCM 구배로 용리시켜 생성물 (tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (MS m/z (453, M+H)) 및 tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (MS m/z (439, M+4))의 9/1 혼합물 (수율 (85 mg))을 수득하였다. 후속 반응에 그대로 사용하였다.

[0506]

중간체 6G: 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-메틸-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘



[0507]

[0508]

조 tert-부틸 4-(6-(3,4-디메톡시페닐)-7-메틸-5H-피롤로[3,2-d] 피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (25 mg, 0.055 mmol)를 디옥산 중 4 N HCl (1 mL, 4 mmol) 중에 현탁시키고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 (1 mL)로부터 침전시키고, 여과하고, 건조시켜 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-메틸-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d] 피리미딘, HCl (MS m/z (353, M+H)) (테스-메틸 물질로 오염됨)을

고체로서 수득하였다. 후속 반응에 그대로 사용하였다.

[0509] 실시예 6:

[0510] DMF (1 mL) 중 6-(3,4-디메톡시페닐)-7-메틸-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘, HCl (21 mg, 0.054 mmol) 및 1-이소부틸피페리딘-4-온 (35 mg, 0.22 mmol)을 함유하는 혼합물에 TEA (0.010 mL, 0.080 mmol)에 이어서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (57 mg, 0.27 mmol)를 첨가하고, 이어서 한 방울의 아세트산을 첨가하였다. 혼합물을 20시간 동안 교반하고, MeOH (0.5 mL) 및 DMF (0.5 mL) 및 3 방울의 TFA로 희석하였다. 용액을 0.45 마이크로미터 나일론 시린지 필터를 통해 여과하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 0-40% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 6-(3,4-디메톡시페닐)-2-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-7-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘, 2 TFA (29 mg, 0.040 mmol, 74.6% 수율)를 수득하였다.

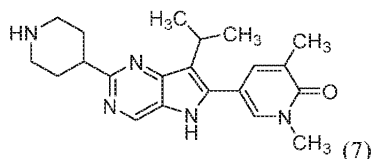
[0511] MS m/z (492, M+H).

[0512] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98-8.86 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.90-3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.74-3.50 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.28-3.14 (m, 1H), 3.07-2.90 (m, 4H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.48-2.44 (m, 3H), 2.36-2.02 (m, 9H), 0.97 (br s, 3H), 0.96 (br s, 3H).

[0513] HPLC 체류 시간: 1.22분, 조건 DDL 사용.

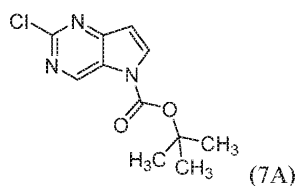
[0514] 실시예 7

[0515] 5-(7-이소프로필-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온



[0516]

[0517] 중간체 7A: tert-부틸 2-클로로-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-5-카르복실레이트

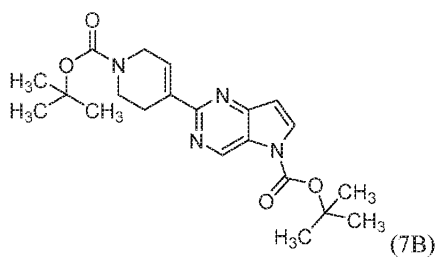


[0518]

[0519] THF (50 mL) 중 2-클로로-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (3.01 g, 19.6 mmol) 및 BOC-무수물 (4.79 mL, 20.6 mmol)의 혼합물에 TEA (2.9 mL, 20.6 mmol) 및 DMAP (0.250 g, 2.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 이스코 실리카 겔 40g 칼럼에 충전하고, 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템으로 옮겼다. 화합물을 20분에 걸쳐 0%-50% 에틸 아세테이트/헥산 구배로 용리시켜 tert-부틸 2-클로로-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-5-카르복실레이트 (5 g, 19.71 mmol, 96% 수율)를 수득하였다.

[0520] MS m/z (254, M+1).

[0521] 중간체 7B: tert-부틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-5-카르복실레이트



[0522]

[0523]

스크류 마개 바이알에 들은 tert-부틸 2-클로로-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-5-카르복실레이트 (2.4 g, 9.46 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (3.0 g, 9.93 mmol), 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.350 g, 0.475 mmol)의 혼합물에 THF (20 mL)에 이어서 삼염기성 인산 칼륨의 3 M 수용액 (9.5 mL, 28.5 mmol)을 첨가하였다. 바이알에 테플론 라이닝된 격막 마개를 장착하였다. 시스템을 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 바늘을 통해) 진공 하에 배기시키고, 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 3회 반복하였다. 바늘을 제거하고, 바이알을 70℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하고 포화 수성 NaCl 용액 (5 mL)과 함께 진탕시켰다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 이스코 실리카 젤 24 g 칼럼에 충전하고, 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템으로 옮겼다. 화합물을 20분에 걸쳐 0%-5% MeOH/DCM 구배로 용리시켜 tert-부틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-5-카르복실레이트 (3.65 g, 9.1 mmol, 96% 수율)을 수득하였다.

[0524]

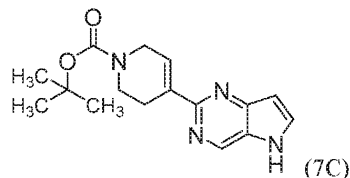
MS m/z (401, M+1).

[0525]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.32 (br s, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.77 (d, J=3.7 Hz, 1H), 4.21 (br d, J=2.3 Hz, 2H), 3.69 (br t, J=5.4 Hz, 2H), 2.91-2.81 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 9H), 1.52 (s, 9H).

[0526]

중간체 7C: tert-부틸 4-(5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0527]

[0528]

MeOH (50 mL) 중 tert-부틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-5-카르복실레이트 (3.5 g, 8.74 mmol)를 함유하는 용액을 분말 KOH (2.50 g, 44 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, ~1/3 부피로 농축시키고, 물을 첨가하였다 (~50 mL). 혼합물을 1 N 수성 HCl을 사용하여 pH 4로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (2X 100 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 포화 수성 NaCl 용액 (50 mL)으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고 농축시켜 tert-부틸 4-(5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (2.5 g, 8.32 mmol, 95% 수율)을 수득하였다.

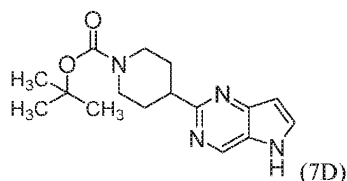
[0529]

MS m/z (301, M+H).

[0530]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.11-9.00 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.60 (t, J=2.9 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.74-3.65 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 9H).

[0531] 중간체 7D: tert-부틸 4-(5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트

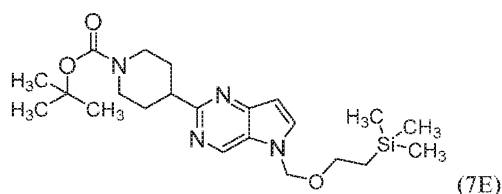


[0532]

[0533] 질소 분위기 하에 에틸 아세테이트 (75 mL) 중 tert-부틸 4-(5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (2.65 g, 8.82 mmol)를 함유하는 용액에 Pd-C (10%) (1 g, 0.94 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 배기시키고, 분위기를 풍선을 통해 수소 기체로 대체하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 20시간 동안 교반하고, 질소 기체로 퍼징하고, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 셀라이트를 추가의 에틸 아세테이트로 행구고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 24 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 충전하고, 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템을 이용하여 정제하였다. 화합물을 15분에 걸쳐 0%-5% MeOH/DCM 구배로 용리시켜 tert-부틸 4-(5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.0 g, 6.61 mmol, 75.0% 수율)을 수득하였다.

[0534] MS m/z (303, M+H).

[0535] 중간체 7E: tert-부틸 4-(5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d] 피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



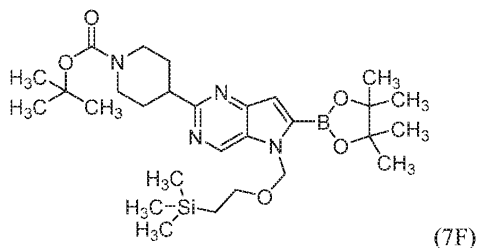
[0536]

[0537] 질소 분위기 하에 건조 THF (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (375 mg, 1.24 mmol)를 함유하는 용액을 0°C로 냉각시키고, NaH (62.0 mg, 1.55 mmol, 오일 중 60%)로 처리하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, SEM-Cl (0.26 mL, 1.49 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, pH 4 완충제 (~5 mL)로 처리하고, 분리 깔때기에 부었다. 유기 층을 분리시키고, 포화 수성 NaCl 용액 (1X10 mL)으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 12 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 충전하고, 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템을 이용하여 정제하였다. 화합물을 10분에 걸쳐 0%-100% 에틸 아세테이트/ 헥산 구배로 용리시켜 tert-부틸 4-(5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d] 피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.809 mmol, 65.2% 수율)을 수득하였다.

[0538] m/e (433, M+1).

[0539] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.93 (s, 1H), 7.53 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.28 (br s, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 9H), 0.97-0.88 (m, 2H), -0.01--0.06 (m, 9H).

[0540] 중간체 7F: tert-부틸 4-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0541]

[0542]

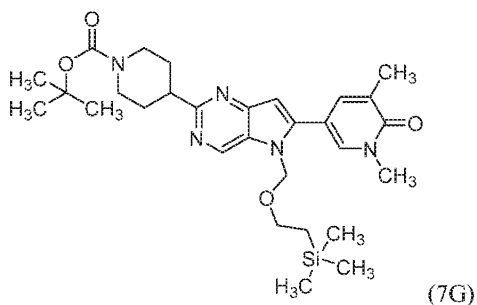
건조 THF (3 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.81 mmol)를 함유하는 용액을 질소 분위기 하에 드라이 아이스 아세톤 조에서 -40℃로 냉각시키고, THF/헵탄 중 LDA의 2 M 용액 (0.506 mL, 1.011 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하고, -78℃로 냉각시키고, 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (0.206 mL, 1.011 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 2시간에 걸쳐 -10℃이 되도록 하고, 포화 수성 NH₄Cl 용액 (~10 mL)로 처리하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 분리 깔때기에 붓고, 유기층을 분리시키고, pH 4 인산염 완충액 (2X 10 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (20 mL)으로 연속적으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 조 tert-부틸 4-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (450 mg, 0.81 mmol, 100% 수율)를 수득하였다. 보론산으로서 이온화시켰다.

[0543]

MS m/z (477+H).

[0544]

중간체 7G: tert-부틸 4-(6-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0545]

[0546]

스크류 마개 바이알에 들은 tert-부틸 4-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.72 mmol), 5-브로모-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (145 mg, 0.72 mmol), 및 Xphos Pd G2 (14 mg, 0.018 mmol)를 함유하는 혼합물에 THF (5 mL)에 이어서 수성 삼염기성 인산칼륨의 3M 용액 (0.72 mL, 2.15 mmol)을 첨가하였다. 바이알에 테플론 라이닝된 격막 마개를 장착하였다. 시스템을 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 바늘을 통해) 진공 하에 배기시키고, 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 3회 반복하였다. 바늘을 제거하고, 바이알을 70℃에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaCl 용액 (10 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 12 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 충전하고, 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템을 이용하여 정제하였다. 화합물을 10분에 걸쳐 0%-5% MeOH/ DCM 구배로 용리시켜 tert-부틸 4-(6-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (330 mg, 0.596 mmol, 83% 수율)를 수득하였다.

[0547]

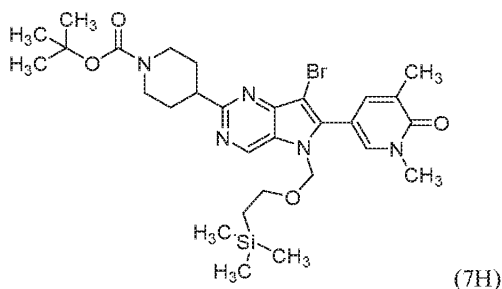
m/e (554, M+1).

[0548]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.89-8.86 (m, 1H), 7.72 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=2.4, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.37-4.20 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 5H), 3.20-3.09 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.09-2.02 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.02 (d, J=0.7 Hz, 9H).

[0549]

중간체 7H: tert-부틸 4-(7-브로모-6-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0550]

[0551]

DMF (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (310 mg, 0.56 mmol)를 함유하는 용액에 DMF (2 mL) 중 NBS (100 mg, 0.56 mmol)를 함유하는 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 물 (25 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3X20 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 10% 수성 LiCl 용액 (2X10 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (1X20 mL)으로 연속적으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 12g 이스코 실리카 겔 칼럼에 충전하고, 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템을 이용하여 정제하였다. 화합물을 10분에 걸쳐 0%-5% MeOH/ DCM 구배로 용리시켜 tert-부틸 4-(7-브로모-6-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (295 mg, 0.47 mmol, 83% 수율)을 수득하였다.

[0552]

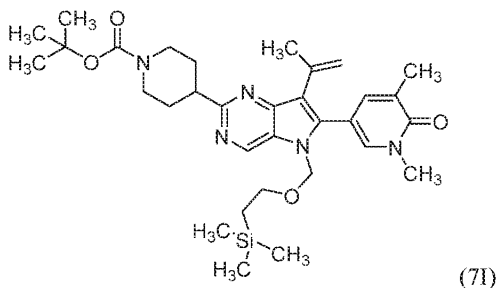
MS m/z (634, M+1).

[0553]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.91-8.85 (m, 1H), 7.64 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.35-4.19 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.11-1.90 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 0.97-0.88 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

[0554]

중간체 7I: tert-부틸 4-(6-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-7-(프로프-1-엔-2-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0555]

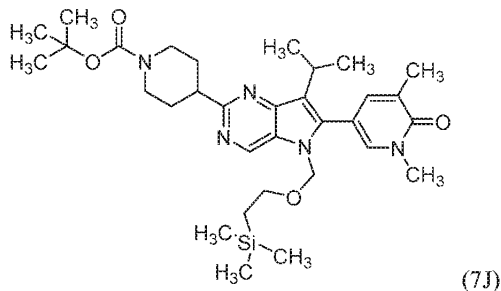
[0556]

스크류 마개 바이알에 들은 이소프로페닐보론산 피나콜 에스테르 (0.135 mL, 0.71 mmol), tert-부틸 4-(7-브로모-6-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.47 mmol), 및 Xphos Pd G2 (9.35 mg, 0.012 mmol)를 함유하는 혼합물에 THF (5 mL)에 이어서 삼염기성 인산칼륨의 3M 수용액 (0.48 mL, 1.43 mmol)를 첨가하였다. 바이알에 테플론 라이닝된 격막 마개를 장착하였다. 시스템을 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 바늘을 통해) 진공 하에 배기시키고, 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 3회 반복하였다. 바늘을 제거하고, 바이알을 65°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (20 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaCl 용액 (5 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 12 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 충전하고, 텔레다인 이스코 콤비플래쉬 Rf 크로마토그래피 시스템을 이용하여 정제하였다. 화합물을 10분에 걸쳐 0%-5% MeOH/ DCM 구배로 용리시켜 tert-부틸 4-(6-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-7-(프로프-1-엔-2-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (265 mg, 0.45 mmol, 94% 수율)을 수득하였다.

[0557] MS m/z (594, M+1).

[0558] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.90-8.86 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.37-5.35 (m, 2H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.33-4.20 (m, 2H), 3.67-3.62 (m, 3H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.27-3.15 (m, 1H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.31-1.23 (m, 9H), 0.99-0.89 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

[0559] 중간체 7J: tert-부틸 4-(6-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-7-이소프로필-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0560]

[0561] 에틸 아세테이트 (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-7-(프로프-1-엔-2-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (260 mg, 0.438 mmol)를 함유하는 용액을 질소 기체로 퍼징하고, Pd-C (50 mg, 0.047 mmol)를 첨가하였다. 시스템을 밀봉하고, 배기시키고, 수소 충전된 풍선을 통해 수소 기체로 재충전하였다. 반응 혼합물을 수소 기체 하에 20시간 동안 교반하였다. 수소 함유 풍선을 제거하고, 반응 혼합물을 질소 기체로 퍼징하고, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 패드를 추가의 에틸 아세테이트로 행구었다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 DCM 중에 재용해시키고, 0.45 마이크로미터 나일론 시린지 필터를 통해 여과하여 탄소 잔류물을 제거하였다. 용액을 농축시켜 순수한 tert-부틸 4-(6-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-7-이소프로필-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (260 mg, 0.436 mmol, 100% 수율)를 수득하였다.

[0562] MS m/z (596, M+1).

[0563] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.83-8.79 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 5.32-5.26 (m, 2H), 4.33-4.18 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.08-2.86 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 2H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 6H), 1.29-1.24 (m, 9H), 0.94-0.87 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

[0564] 실시예 7:

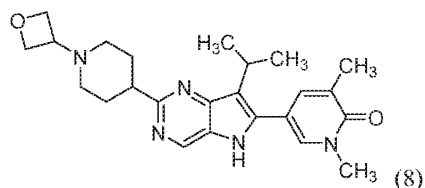
[0565] THF (1 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-7-이소프로필-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.034 mmol)를 함유하는 용액에 1 N HCl (수정) (250 μL , 8.23 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 아세토니트릴/물 (95/5) (2 mL) 중에 재용해시켰다. 샘플을 아크로디스크, 13 mm, 0.45 마이크로미터 나일론 막 시린지 필터를 통해 여과하고, 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 19분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 5-(7-이소프로필-2-(피페리딘-4-일)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온, TFA (8.8 mg, 0.018 mmol, 54.7% 수율)를 수득하였다.

[0566] MS m/z (366, M+1).

[0567] HPLC 체류 시간-0.90분, 조건 DDL 사용.

[0568] 실시예 8

[0569] 5-(7-이소프로필-2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온



[0570]

[0571] 5-(7-이소프로필-2-(피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d] 피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온, HCl (20 mg, 0.050 mmol), 옥세탄-3-온 (11 mg, 0.15 mmol), 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (55 mg, 0.25 mmol)를 함유하는 혼합물을 DMF (0.5 mL) 중에 현탁시켰다. 다음에, TEA (0.015 mL, 0.10 mmol)를 첨가하고, 이어서 아세트산 (0.05 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (2 mL)로 희석하고, 수성 1N NaOH 용액 (1 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 분리시키고, 수성 층을 추가의 에틸 아세테이트 (2 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴/물 (4/1)(2 mL) 중에 용해시키고, 샘플을 아크로디스크, 13 mm, 0.45 마이크로미터 나일론 막 시린지 필터를 통해 여과하고, 정제용 LC/MS를 사용하여 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 3-43% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 5-(7-이소프로필-2-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-6-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (4.1 mg, 9.73 μ mol, 20% 수율)를 수득하였다.

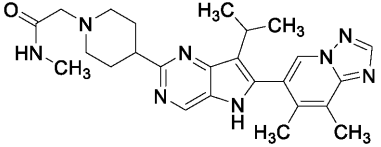
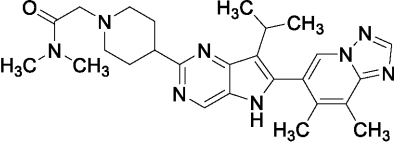
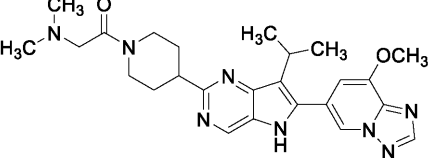
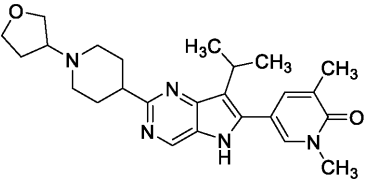
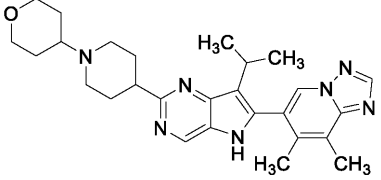
[0572] MS m/z (422, M+H).

[0573] HPLC 체류 시간: 0.80분, 조건 DDL2 사용.

[0574] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70-8.65 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.51 (br s, 1H), 4.55 (br m, 2H), 4.51-4.44 (m, 2H), 3.86-3.73 (m, 4H), 3.58-3.52 (s, 3H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.45 (br d, J=6.6 Hz, 6H).

[0575] 하기 실시예를 상기 실시예에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

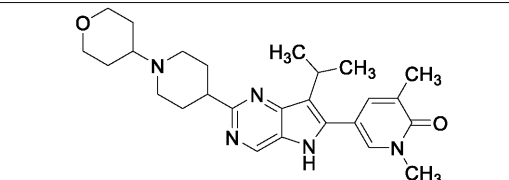
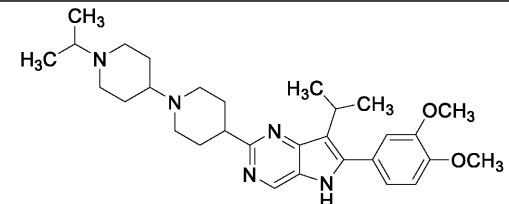
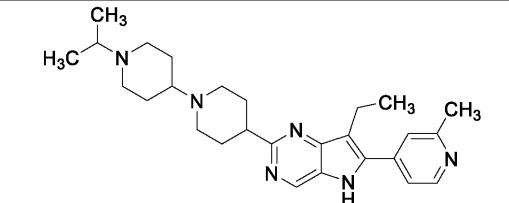
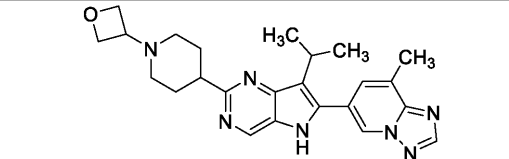
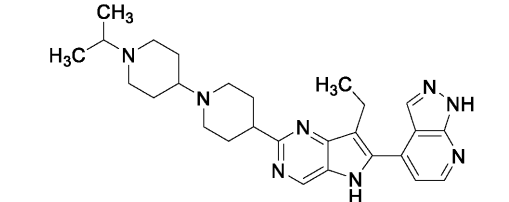
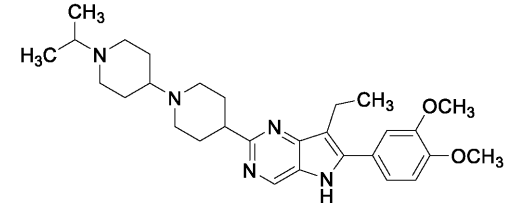
[0576] 표 1

Ex. No.	구조	LCMS M ⁺	체류 시간 (분)	HPLC 방법
9		461.4	0.60	DDL2
10		475.4	0.60	DDL2
11		477	1.26	QC- ACN- AA-XB
12		436.4	0.85	QC- ACN- TFA- XB
13		474.4	0.65	DDL2

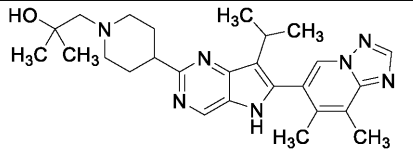
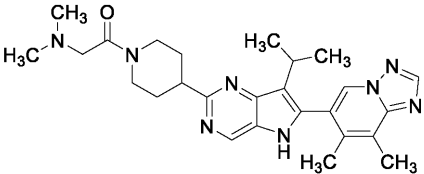
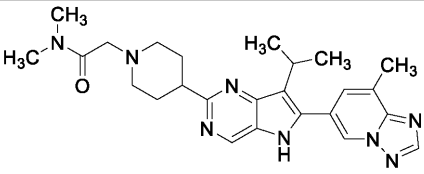
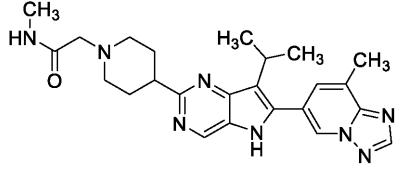
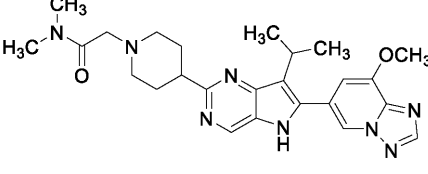
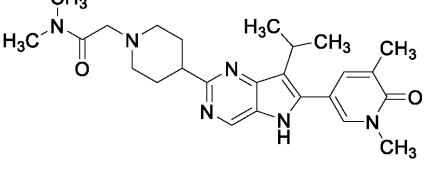
[0577]

14		448.3	0.55	DDL2
15		464.3	0.61	DDL2
16		472.3	0.6	QC- ACN- TFA- XB
17		381.3	0.86	QC- ACN- TFA- XB
18		466	0.95	DDL2
19		446.4	0.78	QC- ACN- TFA- XB
20		447.9	0.55	DDL2

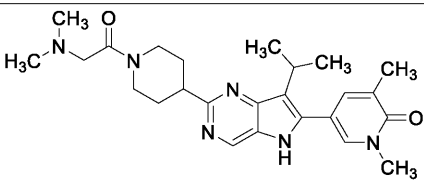
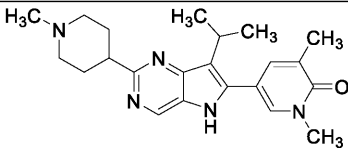
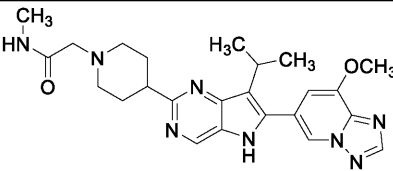
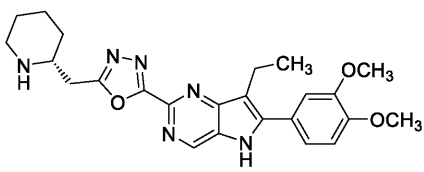
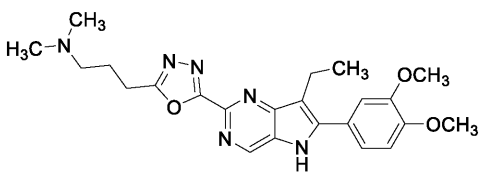
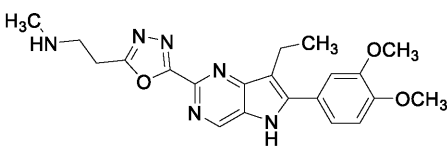
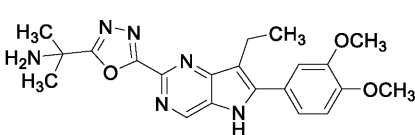
[0578]

21		450.2	1.06	QC- ACN- AA-XB
22		506.4	0.9	QC- ACN- TFA- XB
23		447.6	0.82	DDL2
24		431.9	0.54	DDL2
25		473.4	0.87	DDL2
26		492.4	1.28	BCQC- ACN- AA-XB

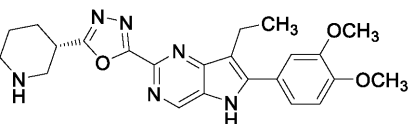
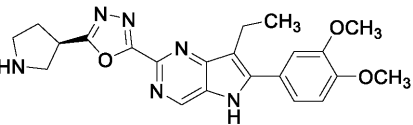
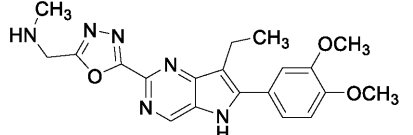
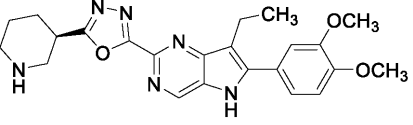
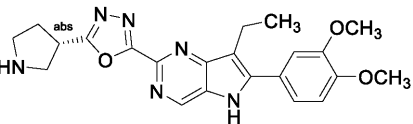
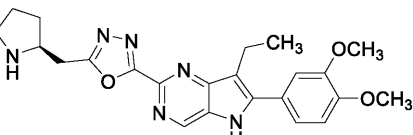
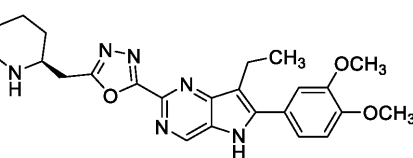
[0579]

27		462.4	1.13	QC- ACN- AA-XB
28		475	1.3	QC- ACN- AA-XB
29		461.2	1.09	QC- ACN- AA-XB
30		447.3	1.27	QC- ACN- AA-XB
31		477.2	1.06	QC- ACN- AA-XB
32		451.1	0.84	QC- ACN- TFA- XB

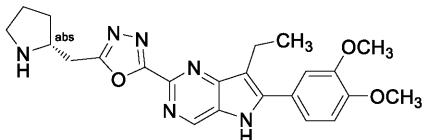
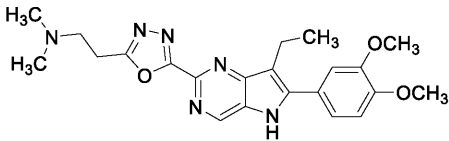
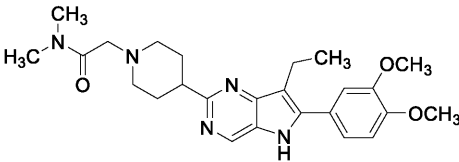
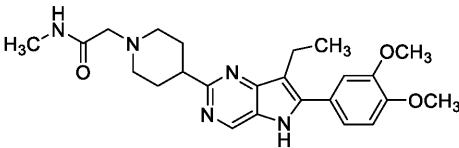
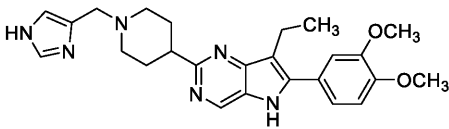
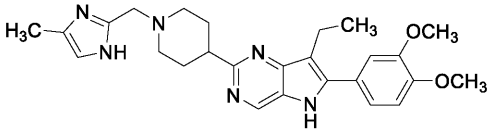
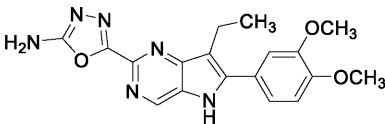
[0580]

33		450.92	1.16	QC- ACN- AA-XB
34		380.1	0.98	QC- ACN- AA-XB
35		463.4	1.23	QC- ACN- AA-XB
36		449.2	1.092	F
37		437.1	1.043	F
38		409.1	1.001	F
39		409.3	1.208	F

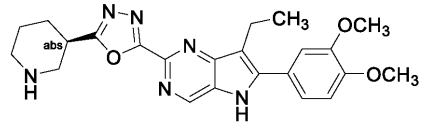
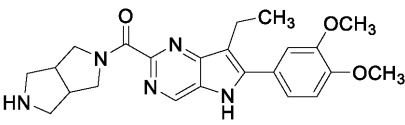
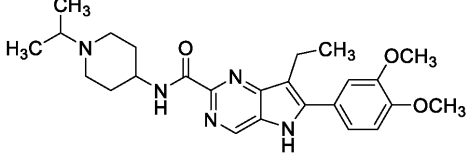
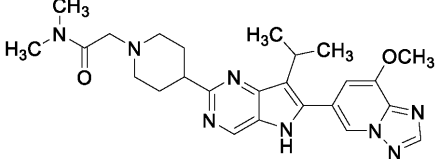
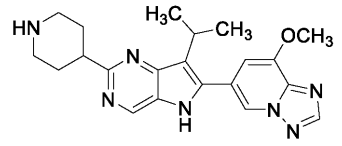
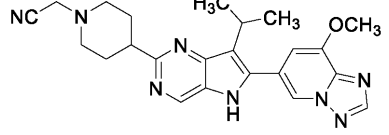
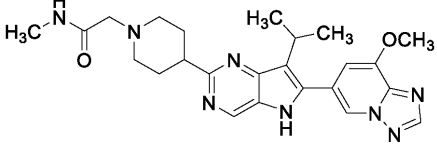
[0581]

40		435.3	1.082	F
41		421.3	1.045	F
42		395.1	0.985	F
43		435.1	1.052	F
44		421.1	1.022	F
45		435.1	1.052	F
46		449.1	1.101	F

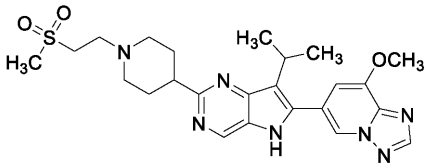
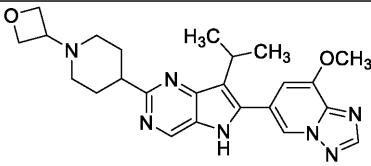
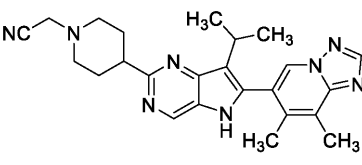
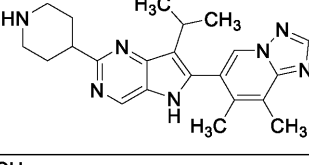
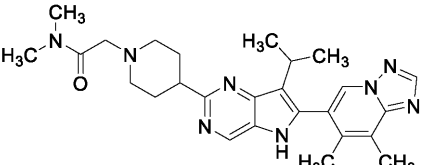
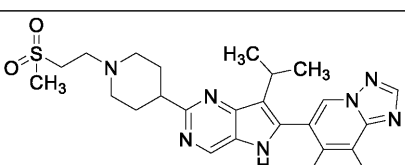
[0582]

47		435.1	1.055	F
48		423.3	1.188	F
49		452.3	1.19	E
50		438.3	1.3	E
51		447.3	1.06	E
52		461.4	1.11	E
53		367.1	1.35	E

[0583]

54		435.3	1.37	E
55		422.3	0.89	E
56		452.3	0.98	E
57		477.4	1.18	QC- ACN- AA-XB
58		392.2	1.16	QC- ACN- AA-XB
59		431.4	1.12	QC- ACN- TFA- XB
60		463.2	1.21	QC- ACN- AA-XB

[0584]

61		498	1.41	QC- ACN- AA-XB
62		448.4	0.97	QC- ACN- TFA- XB
63		429.2	1.19	QC- ACN- TFA- XB
64		390.2	1.02	QC- ACN- AA-XB
65		475.3	1.16	QC- ACN- AA-XB
66		496.4	1.03	QC- ACN- TFA- XB

[0585]

[0586]

[0587]

[0588]

[0589]

생물학적 검정

본 발명의 화합물의 약리학적 특성은 다수의 생물학적 검정에 의해 확인할 수 있다. 하기 예시된 생물학적 검정은 본 발명의 화합물을 사용하여 수행하였다.

TLR7/8/9 억제 리포터 검정

인간 TLR7, TLR8 또는 TLR9 수용체를 과발현하는 HEK-블루(Blue)TM-세포 (인비보젠(Invivogen))를 사용하여, 5개의 NF- κ B 및 AP-1-결합 부위에 융합된 IFN- β 최소 프로모터의 제어 하에 유도성 SEAP (분비 배아 알칼리성 포스파타제) 리포터 유전자를 사용하여 이들 수용체의 억제제를 스크리닝하였다. 간략하게, 세포를 그라이너 (Greiner) 384 웰 플레이트 내에 시딩한 다음 (TLR7의 경우 웰당 15000개 세포, TLR8의 경우 20,000개 세포 및 TLR9의 경우 25,000개 세포), 0.05 nM - 50 μ M의 최종 용량 반응 농도 범위를 생성하도록 DMSO 중의 시험 화합물로 처리하였다. 실온에서 30분 동안 화합물 사전-처리 후, 이어서 세포를 TLR7 리간드 (최종 농도 7.5 μ M의 가르디퀴모드(gardiquimod)), TLR8 리간드 (최종 농도 15.9 μ M의 R848) 또는 TLR9 리간드 (최종 농도 5 nM의 ODN2006)로 자극하여 SEAP의 생산을 유도하는 NF- κ B 및 AP-1을 활성화시켰다. 37°C, 5% CO₂에서 22시간 인큐베이션 후, SEAP 수준을 제조업체의 설명서에 따라, SEAP의 검출을 가능하게 하는 세포 배양 배지인 HEK-블루TM 검출 시약 (인비보젠)을 첨가하여 결정하였다. 퍼센트 억제는 공지된 억제제로 처리된 웰과 비교하여, 효능제 + DMSO 단독으로 처리된 웰에 존재하는 HEK-블루 신호의 % 감소로서 결정하였다.

[0590]

표 2

[0591]

TLR7/8/9 리포터 검정 데이터

[0592] (범위: A = <100 nM; B = 100 내지 1000 nM; C = >1000 내지 50000 nM;

[0593] NA-1 = >3125 nM; NA-2 = > 50000 nM; NT = 시험하지 않음.)

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)		Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
1	B	C	B		34	A	A	C
2	B	B	B		35	A	A	NA-2
3	B	B	B		36	C	B	C
4	B	B	C		37	C	B	C
5	A	B	B		38	C	B	C
6	B	B	B		39	C	C	NA-2
7	A	B	C		40	B	B	B
8	A	A	C		41	C	C	C
9	A	A	C		42	C	B	C
10	A	A	C		43	C	B	C
11	A	A	C		44	C	C	C
12	A	A	C		45	C	C	C
13	A	A	C		46	C	B	C
14	A	A	C		47	C	B	C
15	A	A	C		48	C	B	C
16	A	A	B		49	B	A	C
17	A	A	B		50	B	B	C
18	A	B	B		51	B	B	C
19	A	A	C		52	B	A	C
20	A	A	C		53	NA-2	C	NA-2
21	A	A	B		54	C	B	C
22	A	A	B		55	C	C	C
23	B	A	B		56	C	C	NA-2
24	A	A	C		57	A	A	C
25	B	B	B		58	A	A	B
26	A	A	B		59	A	A	B
27	A	A	C		60	A	A	C
28	A	A	C		61	A	A	NA-2

[0594]

29	A	A	C		62	A	B	NA-2
30	A	A	NA-2		63	A	A	C
31	A	A	C		64	A	B	B
32	A	A	C		65	A	B	C
33	A	B	C		66	A	A	C

[0595]