



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년01월25일

(11) 등록번호 10-2628675

(24) 등록일자 2024년01월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7038091

(22) 출원일자(국제) 2018년05월25일

심사청구일자 2021년05월20일

(85) 번역문제출일자 2019년12월24일

(65) 공개번호 10-2020-0014341

(43) 공개일자 2020년02월10일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2018/051447

(87) 국제공개번호 WO 2018/215801

국제공개일자 2018년11월29일

(30) 우선권주장

1708502.8 2017년05월26일 영국(GB)

1806130.9 2018년04월13일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

JP02059572 A*

STN RN 1436344-98-7(2013. 6. 9.)*

WO2008066887 A1

WO2016033416 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

캔서 리서치 테크놀로지 리미티드

영국 런던 이20 1제이큐 레드맨 플레이스 2

디 인스티튜트 오브 캔서 리서치:로얄 캔서 하스
피틀

영국 런던 에스더블유7 3알피 올드 브롬프톤 로드
123

(72) 발명자

벨레니 벤자민 리차드

영국 에스엠2 5엔취 런던 서튼 코츠월드 로드 15
디 인스티튜트 오브 캔서 리서치

카터 마이클 키스

영국 에스엠2 5엔취 런던 서튼 코츠월드 로드 15
디 인스티튜트 오브 캔서 리서치

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 14 항

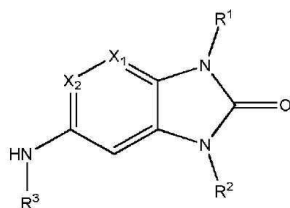
심사관 : 조호정

(54) 발명의 명칭 벤즈이미다졸론 유래된 BCL6의 저해제

(57) 요약

본 발명은 BCL6(B-세포 림프종 6) 활성의 저해제로서 기능하는 하기 화학식 I의 화합물(식 중 X_1 , X_2 , R^1 , R^2 및 R^3 은 각각 본 명세서에 정의된 바와 같음)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물의 제조 방법, 이들을 포함하는 약제학적 조성물, 및 BCL6 활성이 연관된 증식성 장애, 예컨대, 암, 뿐만 아니라 다른 질병 또는 질환의 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)

(72) 발명자

청 콰이 밉 잭

영국 에스엠2 5엔쥐 런던 서튼 코츠월드 로드 15
 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치

데이비스 오웬 알렉산더

영국 에스엠2 5엔쥐 런던 서튼 코츠월드 로드 15
 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치

휠더 스벤

영국 에스엠2 5엔쥐 런던 서튼 코츠월드 로드 15
 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치

로이드 매튜 가스

영국 에스엠2 5엔쥐 런던 서튼 코츠월드 로드 15
 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치

바렐라 로드리게즈 아나

영국 에스엠2 5엔쥐 런던 서튼 코츠월드 로드 15
 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치

우드워드 한나

영국 에스엠2 5엔쥐 런던 서튼 코츠월드 로드 15
 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치

이노센티 파올로

영국 에스엠2 5엔쥐 런던 서튼 코츠월드 로드 15
 디 인스티튜트 오브 캔서 리서치

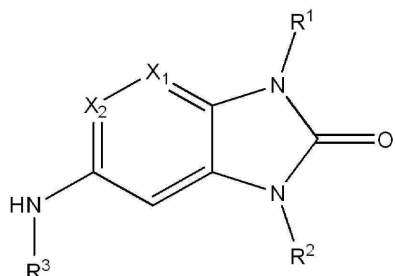
명세서

청구범위

청구항 1

하기에 나타낸 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

[화학식 I]



(식 중,

X_1 은 N 또는 CR^a 로부터 선택되고, 여기서 R^a 는 수소, (1-2C)알킬, 할로젠, 히드록시, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 니트로, 시아노 또는 NR^bR^c 로부터 선택되고, 여기서 R^b 및 R^c 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

X_2 는 N 또는 CR^d 로부터 선택되고, 여기서 R^d 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

R^1 은 하기 화학식의 기이고:



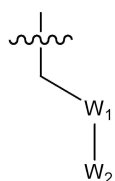
(식 중,

L은 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

Z는 (1-6C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 또는 4원 내지 7원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z는 선택적으로 옥소, (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, (1-2C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, NR^gR^h , 또는 OR^g 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 추가로 치환되고; 여기서 R^g 및 R^h 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고,

R^2 는 하기로부터 선택되고:

(i) 하기 화학식의 기:



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

W_1 은 CR^4R^5 또는 C(O)로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, 니트

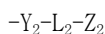
로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 NR^jR^k 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^j 및 R^k 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)R^l$, SO_2R^l , $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^lR^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^l 및 R^m 은 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서

R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:



(식 중,

Y_2 는 존재하지 않거나 또는 0, $N(R^n)$, S, SO, SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$, $N(R^n)C(O)$, $S(O)_2N(R^n)$, 또는 $N(R^n)SO_2$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

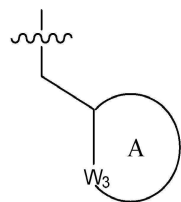
L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭이고; 여기서 Z_2 는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, $C(O)R^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $C(O)N(R^o)R^p$, $NR^oC(O)R^p$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고, 여기서 R^o 및 R^p 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , $-C(O)NR^q$, NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 R^6 과 R^7 은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록실로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는

(ii) 하기 화학식의 기:



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

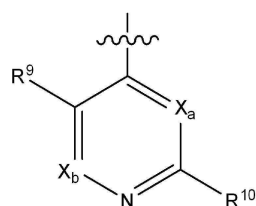
고리 A는 (1-2C)알킬, 할로, 히드록시, 시아노 또는 (1-2C)알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된, 4원 내지 6원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;

W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬, (1-4C)할로알킬, (1-4C)히드록시알킬, $-C(O)-CH_3$ 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-4C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 시클로프로필, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨); 및

R^3 은 하기로부터 선택되되:

i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[화학식 A]



(식 중,

$\sim$ 는 부착점을 나타내고;

X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 으로부터 선택되고;

R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨):

$-Y_3-Z_3$

(식 중,

Y_3 은 존재하지 않거나 또는 0, $N(R^s)(CR^tR^t)_{q1}$ (여기서 $q1$ 은 0, 1 또는 2임), S, SO, SO_2 , C(O), $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^s)$, $N(R^s)C(O)$, $N(R^s)C(O)N(R^t)$, $N(R^s)C(O)O$, $OC(O)N(R^s)$, $S(O)_2N(R^s)$, $N(R^s)SO_2$ 이고, 여기서 R^s 및 R^t 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)히드록시알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설퍼아미드, 머캅토, $C(O)NR^v$, NR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고/되거나; Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환됨):

$-L_Z-W_Z$

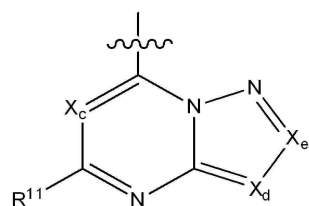
(식 중,

L_z 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

W_z 는 아릴, 헤테로아릴, 4원 내지 7원의 헤테로시클릴, 3원 내지 6원의 카르보시클릴, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, $C(O)R^{xa}$, $C(O)OR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ 또는 $NR^{xa}R^{xb}$ 이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 아릴, 헤테로아릴, 4원 내지 7원의 헤테로시클릴 또는 3원 내지 6원의 카르보시클릴은 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환됨);

ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[화학식 B]



(식 중,

$\sim$ 는 부착점을 나타내고;

X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;

R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨):

$-Y_5-Z_5$

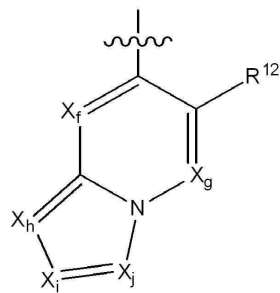
(식 중,

Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $N(R^w)C(O)N(R^x)$, $N(R^w)C(O)O$, $OC(O)N(R^w)$, $S(O)_2N(R^w)$, $N(R^w)SO_2$ 이고, 여기서 R^w 및 R^x 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)히드록시알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설퍼모일, 머캅토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:

[화학식 C]



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

R^{12} 는 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

X_f 및 X_g 는 N 또는 CR^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{13} 은 수소, 플루오로, 클로로, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

X_h , X_i 및 X_j 는 N 또는 CR^{14} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{14} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택됨);

단,

(i) R^3 이 화학식 B의 기인 경우, X_c , X_d 및 X_e 중 2개 이하는 질소이고;

(ii) R^3 이 화학식 C의 기인 경우, X_f , X_g , X_h , X_i 및 X_j 중 3개 이하는 질소임).

청구항 2

제1항에 있어서, X_1 은 N 또는 CR^a 로부터 선택되고, 여기서 R^a 는 수소, 메틸, 플루오로, 클로로, 히드록시, OCH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCF_3 , 아세틸렌일, 시아노 또는 NH_2 로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서, X_2 는 N 또는 CH로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 4

제1항에 있어서, X_1 은 CH이고, X_2 는 CH인, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 은 (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬은 선택적으로 옥소, (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, (1-2C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, 또는 NH_2 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 추가로 치환되는 것인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

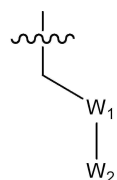
청구항 6

제1항에 있어서, R^1 은 (1-4C)알킬인, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 7

제1항에 있어서, R^2 는 하기로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

(i) 하기 화학식의 기:



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

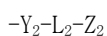
W_1 은 $CR^{4,5}$ 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H 또는 아미노로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 메틸, 플루오로, 클로로, OCH_3 , 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^1R^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^1 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 시아노 또는 (1-2C)알콕시로부터 선택되고;

R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:



(식 중,

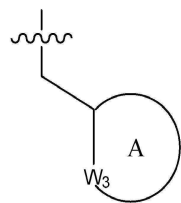
Y_2 는 존재하지 않거나 또는 0, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$ 또는 $N(R^n)C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭고리; 여기서 Z_2 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환됨);

R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨); 또는

(ii) 하기 화학식의 기:



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

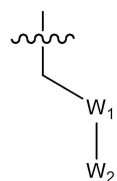
고리 A는 5원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;

W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H , CF_3 , $-C(O)OR^{ac}$ 또는 $-NR^{ac}R^{ad}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨).

청구항 8

제1항에 있어서, R^2 는 하기로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

(i) 하기 화학식의 기:



(식 중,

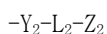
는 부착점을 나타내고;

W_1 은 CHR^4 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H 또는 아미노로부터 선택되고;

W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^1R^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^1 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F 또는 CF_2H 로부터 선택되고;

R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:



(식 중,

Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O, $C(O)O$, $C(O)N(R^n)$ 또는 $N(R^n)C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-

2C)알킬로부터 선택되고;

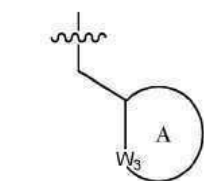
L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환됨);

R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

R^6 와 R^7 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 4원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는

(ii) 하기 화학식의 기:



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

고리 A는 5원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;

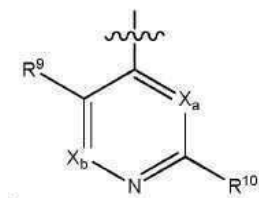
W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 은 수소 또는 메틸로부터 선택되고, R^{102} 는 (1-2C)알킬, 히드록시, (1-2C)알콕시, $C(O)OR^{ac}$ 또는 $-NR^{ac}R^{ad}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨).

청구항 9

제1항에 있어서, R^3 은 하기로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[화학식 A]



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 으로부터 선택되고;

R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨):



(식 중,

Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (여기서 $q1$ 은 0, 1 또는 2임), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), S(O)₂N(R^s) 또는 N(R^s)SO₂이고, 여기서 R^s 및 R^t 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설퍼아미드, 머캅토, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v 또는 OR^u로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고/되거나; Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환됨):



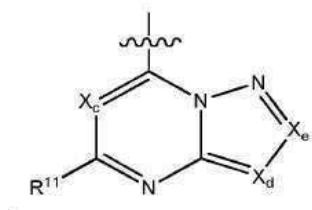
(식 중,

L_Z 는 존재하지 않거나 또는 (1-3C)알킬렌이고;

W_Z 는 페닐, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 6원의 헤테로시클릴, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, C(O)R^{xa}, C(O)OR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} 또는 NR^{xa}R^{xb}이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[화학식 B]



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;

R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨):



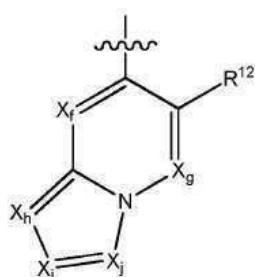
(식 중,

Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O , $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ 또는 $S(O)_2N(R^w)$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설퍼모일, 머캡토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:

[화학식 C]



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

R^{12} 는 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알킨일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

X_f 및 X_g 는 N 또는 CR^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{13} 은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

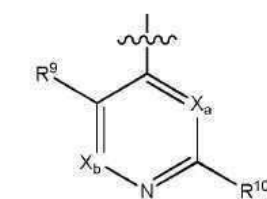
X_h , X_i 및 X_j 는 N 또는 CR^{14} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{14} 는 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택됨).

청구항 10

제1항에 있어서, R^3 은 하기로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[화학식 A]



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨):



(식 중,

Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (여기서 q_1 은 0, 1 또는 2임), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), N(R^s)C(O) 또는 S(O)₂N(R^s)이고, 여기서 R^s 및 R^t 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카복시, 카르바모일, 설페모일, 머캅토, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v 또는 OR^u로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고/되거나; Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환됨):



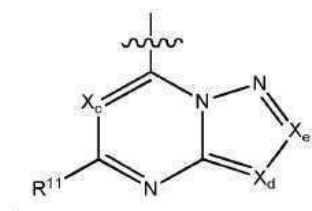
(식 중,

L_Z 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

W_Z 는 페닐, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 6원의 헤테로시클릴, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} 또는 NR^{xa}R^{xb}이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[화학식 B]



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CC1, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;

R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨):

$-Y_5-Z_5$

(식 중,

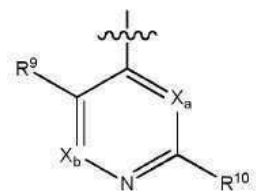
Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O , $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ 또는 $S(O)_2N(R^w)$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설페모일, 머캡토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 시클로프로필로부터 독립적으로 선택됨).

청구항 11

제1항에 있어서, R^3 은 하기에 나타낸 화학식 A의 기인, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

[화학식 A]



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

X_a 는 CH 또는 N이고;

X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

R^9 는 클로로 또는 시아노로부터 선택되고;

R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨):

$-Y_3-Z_3$

(식 중,

Y_3 는 존재하지 않거나 또는 $N(R^s)(CH_2)_{q1}$ (여기서 $q1$ 은 0 또는 1임), $C(O)$, $C(O)O$ 또는 $C(O)N(R^s)$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 메틸로부터 선택되고;

Z_3 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 9원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 는 선택적으로 옥소, (1-3C)알킬, 시클로프로필, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 Z_3 는 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환됨):

$-L_z-W_z$

(식 중,

L_z 는 존재하지 않거나 또는 (1-3C)알킬렌이고;

W_z 는 페닐, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 6원의 헤테로시클릴, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-2C)알콕시, $C(O)R^{xa}$, $C(O)OR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ 또는 $NR^{xa}R^{xb}$ 이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택됨).

청구항 12

하기 중 하나로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

6-클로로-5-시아노-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-*N*-메틸-피리딘-2-카르복사미드;

2-클로로-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-6-메틸-피리딘-3-카르보니트릴;

6-클로로-5-시아노-4-[(1,3-디메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-2-카르복실산;

6-클로로-5-시아노-*N*-메틸-4-[[1-메틸-2-옥소-3-[(3S)-3-피라졸-1-일부틸]벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복사미드;

6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실산;

6-클로로-5-시아노-*N*-메틸-4-[(1-메틸-2-옥소-3-*H*-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-2-카르복사미드;

6-클로로-5-시아노-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-2-옥소-1-(테트라히드로피란-4-일메틸)벤즈이미다졸-5-일]아미노]-*N*-메틸-피리딘-2-카르복사미드;

에틸 7-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복실레이트;

2-클로로-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;

메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;

2-브로모-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;

2-클로로-4-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-6-메틸-피리딘-3-카르보니트릴;

5-[(2,5-디클로로-4-피리딜)아미노]-3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온;

5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온;

에틸 7-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복실레이트;

4-클로로-6-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리미딘-5-카르보니트릴;

5-[(2,3-디클로로-4-피리딜)아미노]-3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온;

에틸 3-플루오로-7-((3-(2-히드록시부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1-*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복실레이트;

메틸 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;

에틸 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘

-2-카르복실레이트;

이소프로필 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;

에틸 6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;

6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실산;

메틸 3-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-프로판오에이트;

메틸 4-[6-[(5-클로로-2-메틸-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;

6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-N-메틸-피리딘-2-카르복스아미드;

메틸 4-[6-[[2-클로로-3-시아노-6-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;

메틸 (2S)-2-아미노-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트;

메틸 4-[6-[[2-클로로-3-시아노-6-(메틸카르바모일)-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;

메틸

4-[6-[[6-(부트-3-인일카르바모일)-2-클로로-3-시아노-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;

메틸 4-[6-[[2-클로로-3-시아노-6-(디메틸카르바모일)-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;

6-클로로-5-시아노-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-[(1,3-디메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-2-카르복스아미드;

에틸 7-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트;

메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-히드록시-부탄오에이트;

2-클로로-4-[[3-(2,3-디히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;

메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메톡시-부탄오에이트;

메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-에톡시-부탄오에이트;

메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트;

메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-(시클로프로필메톡시)부탄오에이트;

2-클로로-4-[[3-(2-히드록시-3-피라졸-1-일-프로필)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;

2-클로로-4-[[3-(2-시아노부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;

2-클로로-4-[[3-[(3S)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;

메틸 2-[[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]시클로펜탄카르복실레이트;

메틸 (2R)-2-아미노-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트

트;

N-[3-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딘)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-1-메틸-프로필]아세트아미드;

5-클로로-*N*-에틸-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드;

5-[[5-클로로-2-(3,5-디메틸피라졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-((3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

에틸

1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트;

에틸

1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트;

5-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3,5-디히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-*N,N*-디메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

1-(5-클로로-4-((3-(3,5-디히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-*N,N*-디메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-*N,N*-디메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

5-((5-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(4-클로로-3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

6-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노이트릴;

5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-브로모-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-

디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(1H-인다졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

2-클로로-4-((3-(2-(1-히드록시시클로부틸)에틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;

2-클로로-4-((1-메틸-3-(2-(메틸설포닐)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;

2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-(3-옥소펜틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;

2-클로로-4-((1-메틸-3-((2-메틸테트라히드로푸란-3-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;

2-클로로-4-((1-메틸-3-(2-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;

tert-부틸 2-((6-((2-클로로-3-시아노피리딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트;

5-((6-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-(2-히드록시프로판-2-일)-3-메틸옥사졸리딘-2-온;

1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-카르복스아미드;

5-((5-클로로-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(이소프로필아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(에틸(메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(2,2-디메틸-6-(트리플루오로메틸)모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((6-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-에틸-3-메틸옥사졸리딘-2-온;

- 5-((6-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-에틸-3-메틸옥사졸리딘-2-온;
- 5-((6-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-에틸옥사졸리딘-2-온;
- 5-((6-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-에틸옥사졸리딘-2-온;
- 5-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-모르폴리노피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-((2S,6R)-2-시클로프로필-6-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-((2R,6R)-2-시클로프로필-6-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((2-브로모-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 2-클로로-4-((3-((5-에틸-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 4-클로로-6-((6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-5-카르보니트릴;
- 2-클로로-4-((3-((5-에틸-3-메틸-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 2-클로로-4-((6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 5-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸헨틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-5-((2,5,6-트리클로로피리미딘-4-일)아미노)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- (R)-6-클로로-5-시아노-4-((3-(3-메톡시부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)-N-메틸피콜린아미드;
- 4-((3-(3-아세트아미도-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)-6-클로로-5-시아노-N-메틸피콜린아미드;

- 5-((5,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 2-클로로-4-((3-(((1S,2S)-2-에틸-2-히드록시시클로헥실)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 2-클로로-4-((3-(((1S,2S)-2-히드록시-2-메틸시클로헥실)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 5-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(2,4-디메틸티아졸-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(티오펜-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-((4-(2,2,2-트리플루오로에틸)모르폴린-3-일)메틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 2-클로로-4-((3-(2-(디메틸아미노)부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- (S)-2-클로로-4-((3-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-일)메틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- (S)-2-클로로-4-((3-((1-(2-플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- (S)-2-클로로-4-((3-((1-(2-히드록시에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 2-클로로-4-((3-(((2R,4S)-4-플루오로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 2-클로로-4-((3-(3-(에틸아미노)부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸헥스-5-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸헥실)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-(4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-메틸부틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-2,3-디메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;

- 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-3,4-디메틸펜틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 5-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(2-(트리플루오로메틸)모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((3-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((2,3-디클로로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((3-브로모피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((3-클로로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- (S)-5-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- (S)-7-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)-5-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보니트릴;
- 2-클로로-4-((1-메틸-3-(2-(2-메틸옥시란-2-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 2-클로로-4-((3-(2-(3,5-디메틸-2-옥소옥사졸리딘-5-일)에틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- 2-클로로-4-((1-메틸-3-((5-메틸-2-옥소옥사졸리딘-4-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- (S)-5-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸-3-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-((3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(3,3-디플루오로-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(2,2-디플루오로-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리딘-2-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-카르복사미드;

(R)-2-클로로-4-((3-(3-히드록시부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;

(S)-2-클로로-4-((3-((1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;

5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-(메톡시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((2-((1R,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((2-((1R,5S)-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-((3aR,7aS)-옥타히드로-2H-이소인돌-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-((3R,4S)-3,4-디메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

6-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온;

6-((5-클로로-2-((3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온;

5-((5-클로로-2-(8,8-디플루오로-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((2-((1r,3r,5r,7r)-2-아자아다만탄-2-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

4-클로로-6-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(3-(메톡시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

- 5-((5-클로로-2-(6,6-디플루오로-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-((3R,5S)-3,5-디메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(3-페닐피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((2-(4-((1H-피라졸-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-((3R,5S)-3,5-디메틸피페리딘-1-카르보닐)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-카르보닐)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 에틸 (E)-4-(5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔오에이트;
- 5-((5-클로로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-[[5-클로로-2-[(3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸-1-피페리딘]피리미딘-4-일]아미노]-1-(2-히드록시에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)벤즈이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(2,2-디메톡시에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카르보니트릴;
- 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-카르보니트릴;
- 5-((5-클로로-2-(4-(모르폴리노메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(3-(모르폴리노메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(2-메틸-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(1-메틸-1,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- 5-((5-클로로-2-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((5-클로로-2-(4-모르폴리노피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

5-((2-(4-(1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온; 또는

5-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물을 활성성분으로서 포함하는, 암 치료용 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 암은 미만성 거대 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL), 소포성 림프종(follicular lymphoma: FL), 버킷 림프종(Burkitt lymphoma: BL), 혈관면역모구 T-세포 림프종(angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL), 급성 림프아구 백혈병(acute lymphoblastic leukaemia: ALL), 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukaemia: CML), 다발성 골수종, 유방암, 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer: NSCLC) 또는 두경부, 식도, 폐 또는 난소의 편평 세포 암종(squamous cell carcinomas: SCC)인, 약제학적 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 BCL6(B-cell lymphoma 6) 활성 저해제로 작용하는 특정 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 화합물의 제조 방법, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 및 암과 같은 증식성 장애 뿐만 아니라 BCL6 키나제 활성이 관련된 다른 질병 또는 질환의 치료에서 이들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] BCL6은 다양한 외부 항원에 대한 항체에서 다양성을 생성시키기 위해서, B 세포가 체세포 과돌연변이(somatic hypermutation) 및 면역글로불린 유전자의 재조합을 겪는 배증심의 형성 및 발달에 중요한 역할을 하는 아연 핑거 전사 리프레서이다(Dent et al., *Science*, 1997, 276, 589-592). BCL6은 DNA 손상 반응, 세포 주기 정지 및 아포토시스에 관여된 유전자를 억제시킴으로써 항체 생산 B 세포의 증식을 허용한다. BCL6은 코리프레서(corepressor) 단백질 MRT, NCoR 및 BCoR을, BCL6 BTB(BR-C, Ttk 및 Bab) 도메인의 이량체 계면을 따라서 형성된 연장된 그루브 모티프(groove motif)에 모집함으로써 이러한 억제를 매개한다(Ahmad et al., *Mol. Cell*, 2003, 12, 1551-1564; Ghetu et al., *Mol. Cell*, 2008, 29, 384-391). 다수의 림프종에서 인지되는 바와 같이, BCL6 유전자의 유전자 상향조절은 악성 B 세포 증식으로 이어진다(Hatzi & Melnick, *Trends Mol. Med*, 2014, 20, 343-352). 따라서, BTB 도메인에 선택적으로 결합하여 코리프레서 모집을 예방함으로써 또는 BTB 도메인에 결합하여 단백질 분해를 유도함으로써 BCL6의 종양생성 효과를 저해하는 작용제를 개발할 필요가 있다(Kerres

et al. *Cell Rep.*, 2017, 20, 2860-2875).

발명의 내용

- [0003] 본 발명의 제1 양태에 따르면, 본 명세서에서 정의된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [0004] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 본 명세서에서 정의된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0005] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, BCL6 활성을 시험관내 또는 생체내에서 저해하는 방법으로서, 세포를 본 명세서에서 정의된 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0006] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 시험관내 또는 생체내에서 세포 증식을 저해하는 방법으로서, 세포를 본 명세서에서 정의된 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 본 명세서에서 정의된 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0007] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 치료를 필요로 하는 환자에게 BCL6 키나제 활성이 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에서 본 명세서에 정의된 치료 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 본 명세서에서 정의된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0008] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 증식성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 본 명세서에 정의된 치료 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 본 명세서에서 정의된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0009] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 암 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 본 명세서에 정의된 치료 유효량의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 본 명세서에서 정의된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0010] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0011] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 증식성 병태의 치료에 사용하기 위한, 본 명세서에 정의된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 본 명세서에서 정의된 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0012] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 암의 치료에 사용하기 위한, 본 명세서에 정의된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물이 제공된다. 특정 구현예에서, 암은 인간 암이다.
- [0013] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, BCL6 활성의 저해에 사용하기 위한, 본 명세서에 정의된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [0014] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, BCL6 활성이 관련되어 있는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [0015] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 증식성 질환의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도가 제공된다.
- [0016] 적합하게는, 증식성 장애는 암, 적합하게는 인간 암(예를 들어, 혈액암, 예컨대, 림프종(미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 소포성 림프종(FL), 버킷 림프종(BL) 및 혈관면역모구 T-세포 림프종(AITL) 포함), 백혈병(급성 림프아구 백혈병(ALL) 및 만성 골수성 백혈병(CML) 포함) 및 다발성 골수종, 및 고형 종양(신경교종, 유방암, 비소세포 폐암(NSCLC) 및 편평 세포 암종(SCC)(두경부, 식도, 폐 및 난소의 SCC 포함)포함)이다.
- [0017] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 암의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도가 제공된다.
- [0018] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, BCL6 활성의 저해를 위한 약제의 제조에서 본 명세서에 정의된 화합물, 또는

이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

- [0019] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, BCL6 활성이 관련되어있는 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 본 명세서에 정의된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도가 제공된다.
- [0020] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 본 명세서에 정의된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 제조 방법이 제공된다.
- [0021] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 본 명세서에 정의된 화합물의 제조 방법에 의해 수득가능하거나, 또는 수득되는, 또는 직접 수득되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [0022] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 본 명세서에 개시된 임의의 합성 방법 중 하나에 사용하기에 적합한 본 명세서에서 정의된 신규한 중간체가 제공된다.
- [0023] 본 발명의 일 양태와 관련하여 선택적인, 적합한 및 바람직한 특징을 포함하는 특징은 또한 본 발명의 임의의 다른 양태와 관련하여 선택적인, 적합한 및 바람직한 특징을 포함하는 특징일 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] **정의**
- [0025] 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용된 다음의 용어는 아래 개시된 다음의 의미를 갖는다.
- [0026] "치료하는" 또는 "치료"는 질환의 예방 및 확립된 증상의 완화를 포함하는 것을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 상태, 장애 또는 질환의 "치료하기" 또는 "치료"는 다음을 포함한다: (1) 상태, 장애 또는 질환에 걸리거나 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 상태, 장애 또는 상태의 임상적 또는 준임상적 증상을 경험하거나 나타내지 않는 인간에서 발달하는 상태, 장애 또는 질환의 임상 증상의 출현의 예방 또는 지연, (2) 상태, 장애 또는 질환 저해, 즉, 질환의 발달 또는 이의 재발(유지 치료의 경우) 또는 이의 최소한 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 저해, 감소 또는 지연, (3) 질환의 경감 또는 약화, 즉, 상태, 장애 또는 질환, 또는 이의 최소한 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 퇴행 야기.
- [0027] "치료 유효량"은 질환을 치료하기 위해 포유류에 투여하는 경우, 이러한 질환의 치료에 충분히 효과적인 화합물의 양을 의미한다. "치료 유효량"은 화합물, 질환 및 이의 중증도, 및 치료되는 포유류의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.
- [0028] 본 명세서에서, 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄 알킬 기 모두를 포함한다. "프로필"과 같은 개개의 알킬 기에 대한 언급은 직쇄 버전에만 특정하며, "이소프로필"과 같은 개개의 분지쇄에 대한 언급은 분지쇄 버전에만 특정한다. 예를 들어, "(1-6C)알킬"은 (1-4C)알킬, (1-3C)알킬, 프로필, 이소프로필 및 *t*-부틸을 포함한다.
- [0029] 단독으로 또는 접두사로서 사용되는 용어 "(m-nC)" 또는 "(m-nC) 기"는 m 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 임의의 기를 지칭한다.
- [0030] "알킬렌" 기는 2개의 다른 화학 기 사이에 위치하여 이들을 연결하는 역할을 하는 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐 기이다. 따라서, "(1-6C)알킬렌"은 1개 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼, 예컨대, 메틸렌(-CH₂-), 에틸렌(-CH₂CH₂-), 프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-), 2-메틸프로필렌(-CH₂CH(CH₃)CH₂-), 펜틸렌(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) 등을 의미한다.
- [0031] "(3-10C)사이클로알킬"은 3개 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 탄화수소 고리, 예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 바이사이클로[2.2.1]헵틸을 의미한다.
- [0032] "(3-10C)사이클로알케닐"은 3개 내지 10개의 탄소 원자 및 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 탄화수소 고리, 예컨대, 사이클로부텐일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일 또는 사이클로헵텐일, 예컨대, 3-사이클로헥센-1-일, 또는 사이클로옥텐일을 의미한다.
- [0033] 용어 "할로" 또는 "할로게노"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도, 적합하게는 플루오로, 클로로 및 브로모, 보다 적합하게는, 플루오로 및 클로로를 지칭한다.
- [0034] 용어 "헤테로시클릴", "헤테로사이클의" 또는 "헤테로사이클"은 비-방향족 포화된 또는 부분적으로 포화된 모노사이클의, 융합된, 브리징된(bridged), 또는 스피로 바이사이클의 헤테로사이클 고리 계를 의미한다. 모노사이

클의 헤테로사이클 고리는 고리에 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1개 내지 5개(적절하게는 1, 2 또는 3개)의 헤테로 원자와 함께, 약 3개 내지 12개(적절하게는 3개 내지 7개)의 고리 원자를 함유한다. 바이사이클의 헤테로사이클은 고리에 7개 내지 17개 원자, 적절하게는 7원 내지 12원 원자를 함유한다. 바이사이클의 헤테로사이클 고리는 융합된, 스피로, 또는 브리징된 고리 계열 수 있다. 헤테로사이클 기의 예는 사이클 에테르, 예컨대, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸란일, 디옥사닐, 및 치환된 사이클 에테르를 포함한다. 질소를 함유하는 헤테로사이클은, 예컨대, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라진일, 테트라히드로트리아진일, 테트라히드로피라졸릴 등을 포함한다. 전형적인 황 함유 헤테로사이클은 테트라히드로티엔일, 디히드로-1,3-디티올, 테트라히드로-2H-티오피란, 및 헥사히드로티에핀을 포함한다. 다른 헤테로사이클은 디히드로-옥사티올릴, 테트라히드로-옥사졸릴, 테트라히드로-옥사디아졸릴, 테트라히드로디옥사졸릴, 테트라히드로-옥사티아졸릴, 헥사히드로트리아진일, 테트라히드로-옥사진일, 모르폴린일, 티오모르폴린일, 테트라히드로피리미디닐, 디옥솔리닐, 옥타히드로벤조푸란일, 옥타히드로벤즈이미다졸릴, 및 옥타히드로벤조티아졸릴을 포함한다. 황을 함유하는 헤테로사이클의 경우, SO 또는 SO₂ 기를 함유하는 산화된 황 헤테로사이클이 또한 포함된다. 예는 테트라히드로티엔일 및 티오모르폴린일의 설폰시드 및 설폰 형태, 예컨대, 테트라히드로티엔 1,1-디옥시드 및 티오모르폴린일 1,1-디옥시드를 포함한다. 1개 또는 2개의 옥소(=O) 또는 티옥소(=S) 치환체를 함유하는 헤테로사이클릴 기에 대한 적합한 값은, 예컨대, 2-옥소피롤리디닐, 2-티옥소피롤리디닐, 2-옥소이미다졸리디닐, 2-티옥소이미다졸리디닐, 2-옥소피페리디닐, 2,5-디옥소피롤리디닐, 2,5-디옥소이미다졸리디닐 또는 2,6-디옥소피페리디닐이다. 특정 헤테로사이클릴 기는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 포화된 모노사이클의 3원 내지 7원 헤테로사이클릴, 예컨대, 아제티디닐, 테트라히드로푸란일, 테트라히드로피란일, 피롤리디닐, 모르폴린일, 테트라히드로티엔일, 테트라히드로티엔일 1,1-디옥시드, 티오모르폴린일, 티오모르폴린일 1,1-디옥시드, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라진일 또는 호모피페라진일이다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 임의의 헤테로사이클은 임의의 적합한 원자를 통해, 예컨대, 탄소 또는 질소 원자를 통해 또 다른 기에 연결될 수 있다. 그러나, 본 명세서에서 피페리디노 또는 모르폴리노로 언급된 것은 고리 질소를 통해 연결된 피페리딘-1-일 또는 모르폴린-4-일 고리를 지칭한다.

[0035] "브리징된 고리 계"는 2개의 고리가 2개 이상의 원자를 공유하는 고리 계를 의미하며, 예컨대, 문헌[*Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992]을 참조하길 바란다. 브리징된 헤테로사이클릴 고리 계의 예는 아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄, 아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄 및 퀴누클리딘을 포함한다.

[0036] "스피로 바이-사이클릭 고리 계"는 두 개의 고리 계가 하나의 공통 스피로 탄소 원자를 공유한다는 것을 의미하며, 즉, 헤테로사이클릭 고리는 단일의 공통 스피로 탄소 원자를 통해 추가의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리에 연결된다. 스피로 고리 계의 예로는 6-아자스피로[3.4] 옥탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.4] 옥탄, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 7-옥사-2-아자스피로[3.5]노난, 6-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄, 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난, 및 2-옥사-6-아자스피로[3.5]노난을 들 수 있다.

[0037] 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 하나 이상의(예컨대, 1개 내지 4개, 특히 1, 2 또는 3개) 헤테로원자를 포함하는 방향족 모노-, 바이-, 또는 폴리사이클릭 고리를 의미한다. 용어 헤테로아릴은 1가 중 및 2가 중 둘 모두를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는 5개 내지 12개의 고리 원, 및 보다 통상적으로는 5개 내지 10개의 고리 원을 함유하는 모노사이클 및 바이사이클 기이다. 헤테로아릴 기는, 예컨대, 5원 또는 6원의 모노사이클릭 고리 또는 9원 또는 10원의 바이사이클릭 고리, 예컨대, 융합된 5원 및 6원 고리 또는 2개의 융합된 6원 고리로부터 형성된 바이사이클 구조일 수 있다. 각각의 고리는 전형적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 약 4개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 전형적으로, 이러한 헤테로아릴 고리는 3개 이하의 헤테로원자, 보다 통상적으로는 2개 이하, 예컨대, 단일 헤테로원자를 함유할 것이다. 하나의 구현 예에서, 이러한 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 고리 질소 원자를 함유한다. 헤테로아릴 고리 내의 질소 원자는 이미다졸 또는 피리딘일 경우 염기성일 수 있거나, 인돌 또는 피롤 질소인 경우 필수적으로 비-염기성일 수 있다. 일반적으로, 헤테로아릴 기에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는, 고리의 임의의 아미노기 치환체를 포함하여 5개 미만일 것이다.

[0038] 헤테로아릴의 예는 푸릴, 피롤릴, 티엔일, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라다진일, 피리미디닐, 피라진일, 1,3,5-트리아제닐, 벤조푸란일, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티엔일, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 푸린일, 벤조푸라진일, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐,

시놀리닐, 프테리디닐, 나프티리디닐, 카르바졸릴, 펜아진일, 벤즈이소퀴놀리닐, 피리도피라진일, 티에노[2,3-b]푸란일, 2H-퓨로[3,2-b]-피란일, 5H-피리도[2,3-d]-o-옥사진일, 1H-피라졸로[4,3-d]-옥사졸릴, 4H-이미다조[4,5-d]티아졸릴, 피라지노[2,3-d]피라다진일, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진일을 포함한다. "헤테로아릴"은 또한 부분적으로 방향족인 바이- 또는 폴리시클릭 고리계를 포함하며, 이때, 하나 이상의 고리가 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 경우, 하나 이상의 고리는 방향족 고리이고 하나 이상의 다른 고리는 비-방향족의, 포화된 또는 부분적으로 포화된 고리이다. 부분적인 방향족 헤테로아릴 기의 예는, 예컨대, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 디히드로벤즈티엔일, 디히드로벤즈푸란일, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 2,2-디옥소-1,3-디히드로-2-벤조티엔일, 4,5,6,7-테트라히드로벤조푸란일, 인돌리닐, 1,2,3,4-테트라히드로-1,8-나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로피리도[2,3-b]피라진일 및 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진일을 포함한다.

- [0039] 5원 헤테로아릴 기의 예는, 비제한적으로 피롤릴, 푸란일, 티엔일, 이미다졸릴, 푸라진일, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사트리아졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 및 테트라졸릴 기를 포함한다.
- [0040] 6원 헤테로아릴 기의 예는, 비제한적으로 피리디닐, 피라진일, 피리다진일, 피리미디닐 및 트리아진일을 포함한다.
- [0041] 바이사이클의 헤테로아릴 기는, 예컨대, 다음으로부터 선택된 기일 수 있다:
- [0042] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 고리에 융합된 벤젠 고리;
- [0043] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 고리에 융합된 피리딘 고리;
- [0044] 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 고리에 융합된 피리미딘 고리;
- [0045] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 고리에 융합된 피롤 고리;
- [0046] 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 고리에 융합된 피라졸 고리;
- [0047] 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 고리에 융합된 피라진 고리;
- [0048] 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 고리에 융합된 이미다졸 고리;
- [0049] 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 고리에 융합된 옥사졸 고리;
- [0050] 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 고리에 융합된 이소옥사졸 고리;
- [0051] 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 고리에 융합된 티아졸 고리;
- [0052] 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 고리에 융합된 이소티아졸 고리;
- [0053] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 고리에 융합된 티오펜 고리;
- [0054] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 고리에 융합된 푸란 고리;
- [0055] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 헤테로방향족 고리에 융합된 사이클로헥실 고리; 및
- [0056] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 헤테로방향족에 융합된 사이클로펜틸 고리.
- [0057] 5원 고리에 융합된 6원 고리를 함유하는 바이사이클의 헤테로아릴 기의 특정 예는, 비제한적으로 벤즈푸란일, 벤즈티오펜일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이소벤조푸란일, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리진일, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 푸린일(예컨대, 아데니닐, 구아니닐), 인다졸릴, 벤조디옥솔릴 및 피라졸로피리디닐 기를 포함한다.
- [0058] 2개의 융합된 6원 고리를 함유하는 바이사이클의 헤테로아릴 기의 특정 예는, 비제한적으로 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 크로마닐, 티오크로마닐, 크로메닐, 이소크로메닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 벤조디옥사닐, 퀴놀리진일, 벤즈옥사진일, 벤조디아진일, 피리도피리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 시놀리닐, 프탈라진일, 나프티리디닐 및 프테리디닐 기를 포함한다.
- [0059] 용어 "아릴"은 5개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 사이클 또는 폴리사이클 방향족 고리를 의미한다. 용어 아릴

은 1가 종 및 2가 종 둘 모두를 포함한다. 아릴 기의 예는, 비제한적으로 페닐, 바이페닐, 나프틸 등을 포함한다. 특정 구현예에서, 아릴은 페닐이다.

[0060] 용어 "선택적으로 치환된"은 치환된 기, 구조 또는 분자 및 치환되지 않은 것들을 지칭한다. 용어 " R^1 기 내의 하나/임의의 CH , CH_2 , CH_3 기 또는 헤테로원자(즉, NH)가 선택적으로 치환된 경우"는 R^1 기의(임의의) 하나의 수소 라디칼이 관련된 규정된 기로 치환된 것을 적절하게 의미한다.

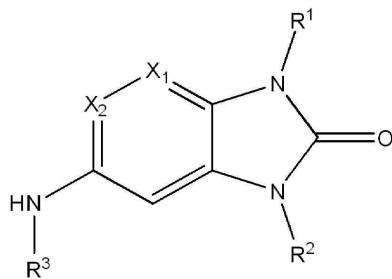
[0061] 선택적인 치환체가 "하나 이상의" 기로부터 선택되는 경우, 이러한 정의는 하나 이상의 특정 기로부터 선택된 모든 치환체 또는 2개 이상의 특정 기로부터 선택된 치환체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0062] 어구 "본 발명의 화합물"은 일반적으로 및 특이적으로 본 명세서에 개시된 화합물을 의미한다.

[0063] 본 발명의 화합물

[0064] 일 양태에서, 본 발명은 하기-화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0065] [화학식 I]



[0066]

[0067] 식 중,

[0068] X_1 은 N 또는 CR^a 로부터 선택되고, 여기서 R^a 는 수소, (1-2C)알킬, 할로젠, 히드록시, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 니트로, 시아노 또는 NR^bR^c 로부터 선택되고, 여기서 R^b 및 R^c 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0069] X_2 는 N 또는 CR^d 로부터 선택되고, 여기서 R^d 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[0070] R^1 은 수소 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0071] $-L-Y-Z$

[0072] 식 중,

[0073] L 은 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

[0074] Y 는 존재하지 않거나 또는 O , S , SO , SO_2 , $N(R^e)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^e)$, $N(R^e)C(O)$, $N(R^e)C(O)N(R^f)$, $N(R^e)C(O)O$, $OC(O)N(R^e)$, $S(O)_2N(R^e)$ 또는 $N(R^e)SO_2$ 이고, 여기서 R^e 및 R^f 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

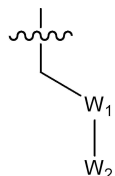
[0075] Z 는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알켄일, (2-6C)알킨일, 아릴, (3-10C)시클로알킬, (3-10C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이드, NR^gR^h , OR^g , $C(O)R^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $C(O)N(R^g)R^h$, $N(R^g)C(O)R^h$, $S(O)_yR^g$ (여기서 y 는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R^g)R^h$,

$N(R^g)SO_2R^g$, $Si(R^g)(R^h)R^i$ 또는 $(CH_2)_zNR^gR^h$ (여기서 z 는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고; 여기서 R^g , R^h 및 R^i 는 각각 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^g 와 R^h 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 이들이 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 4원 내지 9원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

[0076] R^2 는 하기로부터 선택되고:

[0077] (i) 수소 또는 메틸;

[0078] (ii) 하기 화학식의 기:



[0079]

[0080] (식 중,

[0081] 는 부착점을 나타내고;

[0082] W_1 은 CR^{45} 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 NR^{jk} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^j 및 R^k 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0083] R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

[0084] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)R^l$, SO_2R^l , $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, CR^{678} 또는 NR^{lm} 으로부터 선택되고, 여기서 R^l 및 R^m 은 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서

[0085] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[0086] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0087] $-Y_2-L_2-Z_2$

[0088] 식 중,

[0089] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^n)$, S, SO , SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$, $N(R^n)C(O)$, $S(O)_2N(R^n)$, 또는 $N(R^n)SO_2$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0090] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

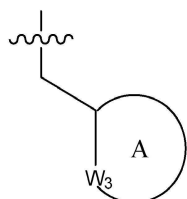
[0091] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭일고; 여기서 Z_2 는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, $C(O)R^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $C(O)N(R^o)R^p$,

$\text{NR}^{\text{o}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{p}}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고, 여기서 R^{o} 및 R^{p} 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0092] R^8 은 (1-2C)알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{q}}$, OR^{q} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{q}}$, $\text{NR}^{\text{q}}\text{R}^{\text{r}}$, 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^{q} 및 R^{r} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

[0093] 또는 R^6 과 R^7 은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록실로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는

[0094] (iii) 하기 화학식의 기:



[0095]

[0096] (식 중,

[0097] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

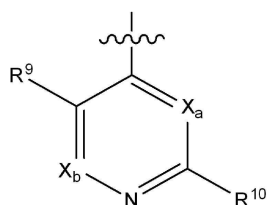
[0098] 고리 A는 (1-2C)알킬, 할로, 히드록시, 시아노 또는 (1-2C)알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된, 4원 내지 6원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리이고;

[0099] W_3 은 NR^{100} 또는 $\text{CR}^{101}\text{R}^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬, (1-4C)할로알킬, (1-4C)히드록시알킬, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{ab}}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-4C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 시클로프로필, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{ac}}$, $-\text{NR}^{\text{ac}}\text{R}^{\text{ad}}$, 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0100] R^3 은 하기로부터 선택되:

[0101] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[0102] [화학식 A]



[0103]

[0104] (식 중,

[0105] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[0106] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[0107] R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는

는 CF_3 으로부터 선택되고;

[0108] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0109] $-\text{Y}_3-\text{Z}_3$

[0110] 식 중,

[0111] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 0, $\text{N}(\text{R}^s)(\text{CR}^s\text{R}^t)_{q1}$ (여기서 $q1$ 은 0, 1 또는 2임), S, SO , SO_2 , $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^s)$, $\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{O})$, $\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^t)$, $\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^s)$, $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^s)$, $\text{N}(\text{R}^s)\text{SO}_2$ 이고, 여기서 R^s 및 R^t 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0112] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)히드록시알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설��파모일, 머캡토, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^u\text{R}^v$, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고/되거나; Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:

[0113] $-\text{L}_Z-\text{W}_Z$

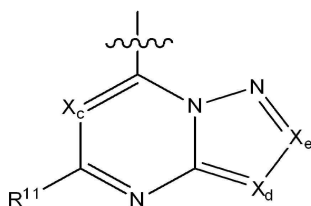
[0114] 식 중,

[0115] L_Z 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

[0116] W_Z 는 아릴, 헤테로아릴, 4원 내지 7원의 헤테로시클릴, 3원 내지 6원의 카르보시클릴, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{xa}$, COOR^{xa} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{xa}\text{R}^{xb}$ 또는 $\text{NR}^{xa}\text{R}^{xb}$ 이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 아릴, 헤테로아릴, 4원 내지 7원의 헤테로시클릴 또는 3원 내지 6원의 카르보시클릴은 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환됨);

[0117] ii) 하기에 나타난 화학식 B의 기:

[0118] [화학식 B]



[0119]

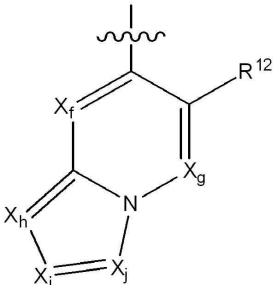
[0120] (식 중,

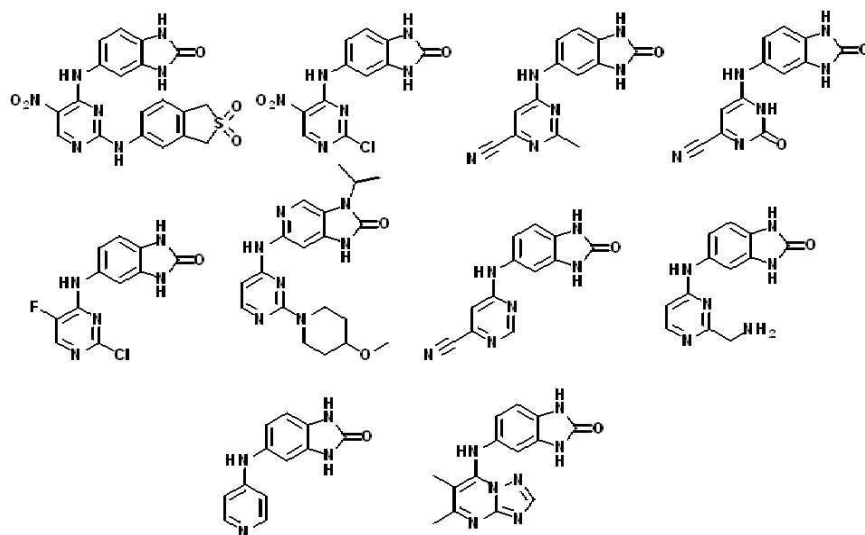
[0121] $\curvearrowright$ 는 부착점을 나타내고;

[0122] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl , C-CN 또는 CCH_3 로부터 독립적으로 선택되고;

[0123] R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0124] $-\text{Y}_5-\text{Z}_5$

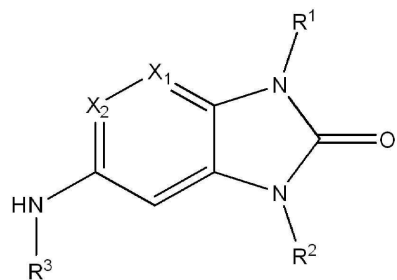
- [0125] 식 중,
- [0126] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $N(R^w)C(O)N(R^x)$, $N(R^w)C(O)O$, $OC(O)N(R^w)$, $S(O)_2N(R^w)$, $N(R^w)SO_2$ 이고, 여기서 R^w 및 R^x 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0127] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)히드록시알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설페모일, 머캅토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);
- [0128] iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:
- [0129] [화학식 C]
- 
- [0130]
- [0131] (식 중,
- [0132] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0133] R^{12} 는 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;
- [0134] X_f 및 X_g 는 N 또는 CR^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{13} 은 수소, 플루오로, 클로로, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;
- [0135] X_h , X_i 및 X_j 는 N 또는 CR^{14} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{14} 는 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택됨);
- [0136] 단,
- [0137] (i) R^3 이 화학식 B의 기인 경우, X_c , X_d 및 X_e 중 2개 이하는 질소이고;
- [0138] (ii) R^3 이 화학식 C의 기인 경우, X_f , X_g , X_h , X_i 및 X_j 중 3개 이하는 질소이고;
- [0139] (iii) X_1 및 X_2 가 CH인 경우, R^1 및 R^2 는 수소 또는 메틸이고, R^3 은 화학식 A의 기이고, X_a 는 N이고, X_b 는 CH이고, R^9 는 메틸 또는 플루오로이고, R^{10} 은 메틸설포닐아미노페닐 또는 아미노설포닐페닐이 아니고;
- [0140] (iv) Y_3 이 NH인 경우, R^1 및 R^2 각각은 수소 또는 메틸이 아니고;
- [0141] (v) 화합물은 하기 중 하나가 아니다:



[0142]

[0143] 구현예에서, 본 발명은 하기-화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0144] [화학식 I]



[0145]

[0146] 식 중,

[0147] X_1 은 N 또는 CR^a 로부터 선택되고, 여기서 R^a 는 수소, (1-2C)알킬, 할로젠, 히드록시, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 니트로, 시아노 또는 NR^bR^c 로부터 선택되고, 여기서 R^b 및 R^c 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0148] X_2 는 N 또는 CR^d 로부터 선택되고, 여기서 R^d 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[0149] R^1 은 수소 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:



[0151] 식 중,

[0152] L은 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

[0153] Y는 존재하지 않거나 또는 O, S, SO, SO₂, $N(R^e)$, C(O), C(O)O, OC(O), C(O) $N(R^e)$, $N(R^e)C(O)$, $N(R^e)C(O)N(R^f)$, $N(R^e)C(O)O$, OC(O) $N(R^e)$, S(O)₂ $N(R^e)$ 또는 $N(R^e)SO_2$ 이고, 여기서 R^e 및 R^f 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

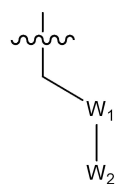
[0154] Z는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알켄일, (2-6C)알킨일, 아릴, (3-10C)시클로알킬, (3-10C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아

미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 설펜아미드, 머캅토, 우레이도, NR^gR^h , OR^g , $C(O)R^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $C(O)N(R^g)R^h$, $N(R^g)C(O)R^h$, $S(O)_yR^g$ (여기서 y 는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R^g)R^h$, $N(R^g)SO_2R^g$, $Si(R^g)(R^h)R^i$ 또는 $(CH_2)_zNR^gR^h$ (여기서 z 는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고; 여기서 R^g , R^h 및 R^i 는 각각 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^g 와 R^h 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 이들이 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 4원 내지 9원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

R^2 는 하기로부터 선택되고:

(i) 수소 또는 메틸;

(ii) 하기 화학식의 기:



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

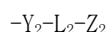
W_1 은 CR^4R^5 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 NR^jR^k 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^j 및 R^k 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)R^l$, SO_2R^l , $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^lR^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^l 및 R^m 은 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서

R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:



식 중,

Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^n)$, S, SO, SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$, $N(R^n)C(O)$, $S(O)_2N(R^n)$, 또는 $N(R^n)SO_2$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

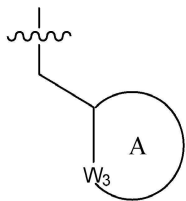
Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또

는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, $C(O)R^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $C(O)N(R^o)R^p$, $NR^oC(O)R^p$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고, 여기서 R^o 및 R^p 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0171] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , $-C(O)NR^q$, NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

[0172] 또는 R^6 과 R^7 은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록실로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는

[0173] (iii) 하기 화학식의 기:



[0174]

[0175] (식 중,

[0176] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

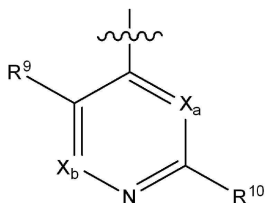
[0177] 고리 A는 (1-2C)알킬, 할로, 히드록시, 시아노 또는 (1-2C)알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된, 4원 내지 6원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;

[0178] W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬, (1-4C)할로알킬, (1-4C)히드록시알킬, $-C(O)-CH_3$ 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 시클로프로필, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0179] R^3 은 하기로부터 선택되:

[0180] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[0181] [화학식 A]



[0182]

[0183] (식 중,

[0184] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[0185] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[0186] R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 으로부터 선택되고;

[0187] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0188] $-Y_3-Z_3$

[0189] 식 중,

[0190] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 0, $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (여기서 q_1 은 0, 1 또는 2임), S, SO, SO_2 , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), N(R^s)C(O)N(R^t), N(R^s)C(O)O, OC(O)N(R^s), S(O)₂N(R^s), N(R^s)SO₂이고, 여기서 R^s 및 R^t 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0191] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설��파모일, 머캅토, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v 또는 OR^u로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:

[0192] $-L_Z-W_Z$

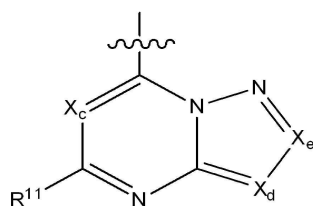
[0193] 식 중,

[0194] L_Z 는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

[0195] W_Z 는 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} 또는 NR^{xa}R^{xb}이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨); 및

[0196] ii) 하기에 나타난 화학식 B의 기:

[0197] [화학식 B]



[0198]

[0199] (식 중,

[0200] ≡는 부착점을 나타내고;

[0201] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;

[0202] R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0203] $-Y_5-Z_5$

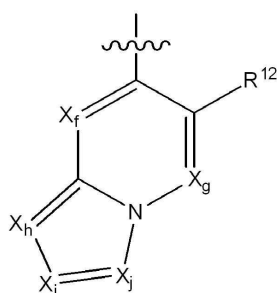
[0204] 식 중,

[0205] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $N(R^w)C(O)N(R^x)$, $N(R^w)C(O)O$, $OC(O)N(R^w)$, $S(O)_2N(R^w)$, $N(R^w)SO_2$ 이고, 여기서 R^w 및 R^x 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0206] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설퍼모일, 머캡토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0207] iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:

[0208] [화학식 C]



[0209]

[0210] (식 중,

[0211] 는 부착점을 나타내고;

[0212] R^{12} 는 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[0213] X_f 및 X_g 는 N 또는 CR^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{13} 은 수소, 플루오로, 클로로, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[0214] X_h , X_i 및 X_j 는 N 또는 CR^{14} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{14} 는 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택됨);

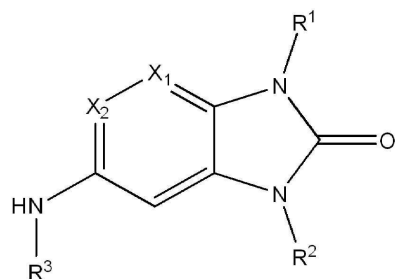
[0215] 단,

[0216] (i) R^3 이 화학식 B의 기인 경우, X_c , X_d 및 X_e 중 2개 이하는 질소이고;

[0217] (ii) R^3 이 화학식 C의 기인 경우, X_f , X_g , X_h , X_i 및 X_j 중 3개 이하는 질소이다.

[0218] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 하기-화학식 I을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0219] [화학식 I]



[0220]

[0221] 식 중,

[0222] X_1 은 N 또는 CR^a 로부터 선택되고, 여기서 R^a 는 수소, (1-2C)알킬, 할로젠, 히드록시, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 니트로, 시아노 또는 NR^bR^c 로부터 선택되고, 여기서 R^b 및 R^c 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0223] X_2 는 N 또는 CR^d 로부터 선택되고, 여기서 R^d 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[0224] R^1 은 수소 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0225] $-L-Y-Z$

[0226] 식 중,

[0227] L은 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

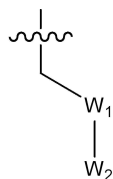
[0228] Y는 존재하지 않거나 또는 O, S, SO, SO_2 , $N(R^e)$, C(O), C(O)O, OC(O), C(O) $N(R^e)$, $N(R^e)C(O)$, $N(R^e)C(O)N(R^f)$, $N(R^e)C(O)O$, OC(O) $N(R^e)$, $S(O)_2N(R^e)$ 또는 $N(R^e)SO_2$ 이고, 여기서 R^e 및 R^f 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0229] Z는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알켄일, (2-6C)알킨일, 아릴, (3-10C)시클로알킬, (3-10C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 설펜아미드, 머캅토, 우레이도, NR^gR^h , OR^g , C(O) R^g , C(O) OR^g , OC(O) R^g , C(O) $N(R^g)R^h$, $N(R^g)C(O)R^h$, $S(O)_yR^g$ (여기서 y는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R^g)R^h$, $N(R^g)SO_2R^g$, $Si(R^g)(R^h)R^i$ 또는 $(CH_2)_zNR^gR^h$ (여기서 z는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고; 여기서 R^g , R^h 및 R^i 는 각각 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^g 와 R^h 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 이들이 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 4원 내지 9원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

[0230] R^2 는 하기로부터 선택되고:

[0231] (i) 수소 또는 메틸;

[0232] (ii) 하기 화학식의 기:



[0233]

[0234] (식 중,

[0235] 는 부착점을 나타내고;

[0236] W_1 은 CR^4R^5 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 NR^jR^k 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^j 및 R^k 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0237] R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

[0238] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^lR^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^l 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

[0239] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[0240] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0241] $-Y_2-L_2-Z_2$

[0242] 식 중,

[0243] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O , $N(R^n)$, S , SO , SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$, $N(R^n)C(O)$, $S(O)_2N(R^n)$, 또는 $N(R^n)SO_2$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0244] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

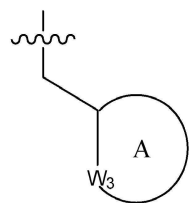
[0245] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭고리; 여기서 Z_2 는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, $C(O)R^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $C(O)N(R^o)R^p$, $NR^oC(O)R^p$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고, 여기서 R^o 및 R^p 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0246] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , $-C(O)NR^q$, NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

[0247] 또는 R^6 과 R^7 은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록실로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록

연결될 수 있음); 또는

(iii) 하기 화학식의 기:



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

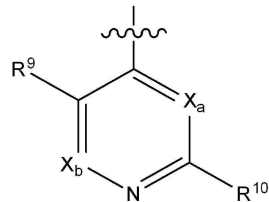
고리 A는 4원 내지 6원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;

W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬, $-C(O)-CH_3$ 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨); 및

R^3 은 하기로부터 선택되되:

i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[화학식 A]



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

$-Y_3-Z_3$

식 중,

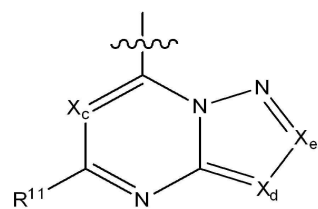
Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^s)$, $N(R^s)C(O)$, $N(R^s)C(O)N(R^t)$, $N(R^s)C(O)O$, $OC(O)N(R^s)$, $S(O)_2N(R^s)$, $N(R^s)SO_2$ 이고, 여기서 R^s 및 R^t 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되

고;

[0266] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설��파모일, 머캅토, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0267] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[0268] [화학식 B]



[0269]

[0270] (식 중,

[0271] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[0272] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;

[0273] R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0274] $-Y_5-Z_5$

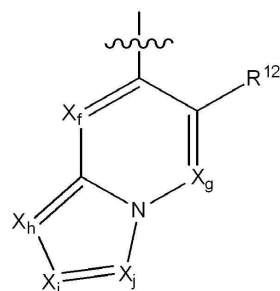
[0275] 식 중,

[0276] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, C(O), C(O)O, OC(O), C(O) $N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $N(R^w)C(O)N(R^x)$, $N(R^w)C(O)O$, OC(O) $N(R^w)$, S(O)₂ $N(R^w)$, $N(R^w)SO_2$ 이고, 여기서 R^w 및 R^x 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0277] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설��파모일, 머캅토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0278] iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:

[0279] [화학식 C]



[0280]

- [0281] (식 중,
- [0282] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0283] R^{12} 는 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;
- [0284] X_f 및 X_g 는 N 또는 CR^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{13} 은 수소, 플루오로, 클로로, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;
- [0285] X_h , X_i 및 X_j 는 N 또는 CR^{14} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{14} 는 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택됨);
- [0286] 단,
- [0287] (i) R^3 이 화학식 B의 기인 경우, X_c , X_d 및 X_e 중 단지 1개 또는 2개가 질소이고;
- [0288] (ii) R^3 이 화학식 C의 기인 경우, X_f , X_g , X_h , X_i 및 X_j 중 3개 이하는 질소이다.
- [0289] 본 발명의 화합물의 특정 기에서, R^3 이 화학식 B의 기인 경우, X_c , X_d 및 X_e 중 하나 이하는 질소이다.
- [0290] 본 발명의 화합물의 특정 기에서, R^3 이 화학식 C의 기인 경우, X_f , X_g , X_h , X_i 및 X_j 중 2개 이하는 질소이다.
- [0291] 본 발명의 화합물의 특정 기에서, R^3 이 화학식 C의 기인 경우, X_f , X_g , X_h , X_i 및 X_j 중 1개 이하는 질소이다.
- [0292] 본 발명의 화합물의 특정 기에서, R^1 이 수소인 경우, R^2 는 수소가 아니다.
- [0293] 본 발명의 특정 화합물은 예를 들어, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 및/또는 용매화물이고, 여기서 달리 언급되지 않는 한, X_1 , X_2 , R^1 , R^2 , R^3 및 임의의 연관된 치환기 각각은 상기 또는 하기 단락 (1) 내지 (89) 중 임의의 것에 정의된 의미 중 임의의 것을 갖는다: -
- [0294] (1) X_1 은 N 또는 CR^a 로부터 선택되고, 여기서 R^a 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, (1-2C)알콕시, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCF_3 , 아세틸렌일, 니트로, 시아노 또는 NR^bR^c 로부터 선택되고, 여기서 R^b 및 R^c 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨;
- [0295] (2) X_1 은 N 또는 CR^a 로부터 선택되고, 여기서 R^a 는 수소, 메틸, 플루오로, 클로로, 히드록시, OCH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCF_3 , 아세틸렌일, 시아노 또는 NH_2 로부터 선택됨;
- [0296] (3) X_1 은 N 또는 CR^a 로부터 선택되고, 여기서 R^a 는 수소, 메틸, 플루오로, 클로로, 히드록시, OCH_3 , CH_2F , CHF_2 , 아세틸렌일, 시아노 또는 NH_2 로부터 선택됨;
- [0297] (4) X_1 은 N 또는 CR^a 로부터 선택되고, 여기서 R^a 는 수소, 메틸, 플루오로, 클로로, 히드록시, OCH_3 , 아세틸렌일 또는 시아노로부터 선택됨;
- [0298] (5) X_1 은 N 또는 CR^a 로부터 선택되고, 여기서 R^a 는 수소, 메틸, 플루오로, 클로로, 히드록시, OCH_3 또는 시아노로부터 선택됨;
- [0299] (6) X_1 은 N 또는 CR^a 로부터 선택되고, 여기서 R^a 는 수소, 메틸, 플루오로 또는, 클로로로부터 선택됨;
- [0300] (7) X_1 은 N 또는 CH로부터 선택됨;

- [0301] (8) X_1 은 N임;
- [0302] (9) X_1 은 CH임;
- [0303] (10) X_2 는 N, CH, CF 또는 C-CH₃로부터 선택됨;
- [0304] (11) X_2 는 N 또는 CH로부터 선택됨;
- [0305] (12) X_2 는 N임;
- [0306] (13) X_2 는 CH, CF 또는 C-CH₃로부터 선택됨;
- [0307] (14) X_2 는 CH임;
- [0308] (15) R^1 은 수소 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨:
- [0309] $-L-Y-Z$
- [0310] (식 중,
- [0311] L은 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;
- [0312] Y는 존재하지 않거나 또는 O, S, SO, SO₂, N(R^e), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^e), N(R^e)C(O), S(O)₂N(R^e), 또는 N(R^e)SO₂이고, 여기서 R^e는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;
- [0313] Z는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알켄일, (2-6C)알킨일, 아릴, (3-10C)시클로알킬, (3-10C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR^gR^h, OR^g, C(O)R^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, C(O)N(R^g)R^h, N(R^g)C(O)R^h, S(O)_yR^g(여기서 y는 0, 1 또는 2임), SO₂N(R^g)R^h, N(R^g)SO₂R^g, Si(R^g)(R^h)Rⁱ 또는 (CH₂)_zNR^gR^h(여기서 z는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고; 여기서 R^g, R^h 및 Rⁱ는 각각 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^g와 R^h는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 이들이 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 4원 내지 9원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음);
- [0314] (16) R^1 은 수소 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨:
- [0315] $-L-Y-Z$
- [0316] (식 중,
- [0317] L은 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;
- [0318] Y는 존재하지 않거나 또는 O, S, SO, SO₂, N(R^e), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^e), N(R^e)C(O), S(O)₂N(R^e), 또는 N(R^e)SO₂이고, 여기서 R^e는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;
- [0319] Z는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알켄일, (2-6C)알킨일, 아릴, (3-10C)시클로알킬, (3-10C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR^gR^h, OR^g, C(O)R^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, C(O)N(R^g)R^h, N(R^g)C(O)R^h, S(O)_yR^g(여기서 y는 0, 1 또는 2임), SO₂N(R^g)R^h,

$N(R^g)SO_2R^g$, $Si(R^g)(R^h)R^i$ 또는 $(CH_2)_zNR^gR^h$ (여기서 z 는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고; 여기서 R^g , R^h 및 R^i 는 각각 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^g 와 R^h 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 이들이 4원 내지 9원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음);

[0320] (17) R^1 은 수소 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨:

[0321] $-L-Y-Z$

[0322] (식 중,

[0323] L 은 존재하지 않거나 또는 (1-5C)알킬렌이고;

[0324] Y 는 존재하지 않거나 또는 O , SO_2 , $N(R^e)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^e)$, $N(R^e)C(O)$, $S(O)_2N(R^e)$, 또는 $N(R^e)SO_2$ 이고, 여기서 R^e 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0325] Z 는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알켄일, (2-6C)알킨일, 아릴, (3-10C)시클로알킬, (3-10C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR^gR^h , OR^g , $C(O)R^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $C(O)N(R^g)R^h$, $N(R^g)C(O)R^h$, $S(O)_yR^g$ (여기서 y 는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R^g)R^h$, $N(R^g)SO_2R^g$, $Si(R^g)(R^h)R^i$ 또는 $(CH_2)_zNR^gR^h$ (여기서 z 는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고; 여기서 R^g , R^h 및 R^i 는 각각 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0326] (18) R^1 은 수소 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨:

[0327] $-L-Y-Z$

[0328] (식 중,

[0329] L 은 존재하지 않거나 또는 (1-5C)알킬렌이고;

[0330] Y 는 존재하지 않거나 또는 O , SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^e)$ 또는 $S(O)_2N(R^e)$ 이고, 여기서 R^e 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0331] Z 는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알켄일, (2-6C)알킨일, 아릴, (3-10C)시클로알킬, (3-10C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z 는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, (1-2C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR^gR^h , OR^g , $C(O)R^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $C(O)N(R^g)R^h$, $N(R^g)C(O)R^h$, $S(O)_yR^g$ (여기서 y 는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R^g)R^h$, $N(R^g)SO_2R^g$, $Si(R^g)(R^h)R^i$ 또는 $(CH_2)_zNR^gR^h$ (여기서 z 는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고; 여기서 R^g , R^h 및 R^i 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0332] (19) R^1 은 수소 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨:

[0333] $-L-Y-Z$

[0334] (식 중,

[0335] L 은 존재하지 않거나 또는 (1-5C)알킬렌이고;

[0336] Y 는 존재하지 않거나 또는 O , SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^e)$ 또는 $S(O)_2N(R^e)$ 이고, 여기서 R^e 는 수소 또는 (1-

4C)알킬로부터 선택되고;

[0337] Z는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알켄일, (2-6C)알킨일, 아릴, (3-10C)시클로알킬, (3-10C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, (1-2C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 설펜아미드, 머캅토, 우레이도, NR^gR^h 또는 OR^g 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고; 여기서 R^g , R^h 및 R^i 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0338] (20) R^1 은 수소 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨:

[0339] $-L-Y-Z$

[0340] (식 중,

[0341] L은 존재하지 않거나 또는 (1-5C)알킬렌이고;

[0342] Y는 존재하지 않거나 또는 0, SO_2 , C(O), C(O)O, C(O)N(R^e) 또는 S(O)₂N(R^e)이고, 여기서 R^e 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0343] Z는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알켄일, (2-6C)알킨일, 아릴, (3-10C)시클로알킬, (3-10C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, (1-2C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, NR^gR^h 또는 OR^g 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고; 여기서 R^g , R^h 및 R^i 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0344] (21) R^1 은 수소 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨:

[0345] $-L-Y-Z$

[0346] (식 중,

[0347] L은 존재하지 않거나 또는 (1-3C)알킬렌이고;

[0348] Y는 존재하지 않거나 또는 0, C(O), C(O)O 또는 C(O)N(R^e)이고, 여기서 R^e 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0349] Z는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 7원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, (1-2C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, NR^gR^h 또는 OR^g 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고; 여기서 R^g , R^h 및 R^i 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0350] (22) R^1 은 수소 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨:

[0351] $-L-Y-Z$

[0352] (식 중,

[0353] L은 존재하지 않거나 또는 (1-3C)알킬렌이고;

[0354] Y는 존재하지 않거나 또는 0, C(O), C(O)O 또는 C(O)N(R^e)이고, 여기서 R^e 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0355] Z는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, (1-2C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, NR^gR^h 또는 OR^g 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고; 여기서 R^g , R^h 및 R^i 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터

독립적으로 선택됨);

[0356] (23) R^1 은 수소 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨:

[0357] $-L-Y-Z$

[0358] (식 중,

[0359] L은 존재하지 않거나 또는 (1-3C)알킬렌이고;

[0360] Y는 존재하지 않거나 또는 O, C(O), C(O)O 또는 C(O)N(R^e)이고, 여기서 R^e 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0361] Z는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 7원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, (1-2C)아미노알킬, 시아노, 히드록시 또는 NH_2 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환됨);

[0362] (24) R^1 은 수소 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨:

[0363] $-L-Y-Z$

[0364] (식 중,

[0365] L은 존재하지 않거나 또는 (1-3C)알킬렌이고;

[0366] Y는 존재하지 않거나 또는 O, C(O), C(O)O 또는 C(O)N(R^e)이고, 여기서 R^e 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0367] Z는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, (1-2C)아미노알킬, 시아노, 히드록시 또는 NH_2 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환됨);

[0368] (25) R^1 은 수소 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨:

[0369] $-L-Z$

[0370] (식 중,

[0371] L은 존재하지 않거나 또는 (1-3C)알킬렌이고;

[0372] Z는 (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 7원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z는 선택적으로 옥소, (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, (1-2C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, NR^gR^h 또는 OR^g 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고; 여기서 R^g 및 R^h 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0373] (26) R^1 은 수소 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨:

[0374] $-L-Z$

[0375] (식 중,

[0376] L은 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

[0377] Z는 (1-6C)알킬, (3-6C)시클로알킬 또는 4원 내지 7원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z는 선택적으로 옥소, (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, (1-2C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, NR^gR^h 또는 OR^g 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고; 여기서 R^g 및 R^h 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0378] (27) R^1 은 수소, (1-6C)알킬 또는 하기 화학식의 기로부터 선택됨:

[0379] $-L-Z$

[0380] (식 중,

[0381] L은 (1-2C)알킬렌이고;

[0382] Z는 (3-6C)시클로알킬 또는 4원 내지 7원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z는 선택적으로 옥소, (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, (1-2C)아미노알킬, 시아노, 히드록시, NR^gR^h 또는 OR^g 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고; 여기서 R^g 및 R^h 는 각각 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택됨);

[0383] (28) R^1 은 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬은 선택적으로 옥소, (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, (1-2C)아미노알킬, 시아노, 히드록시 또는 NH_2 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환됨);

[0384] (29) R^1 은 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 선택됨;

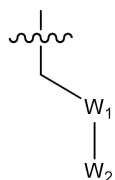
[0385] (30) R^1 은 수소 또는 (1-4C)알킬(예를 들어, 메틸)로부터 선택됨;

[0386] (31) R^1 은 (1-4C)알킬(예를 들어, 메틸)임;

[0387] (32) R^2 는 하기로부터 선택됨:

[0388] (i) 수소 또는 메틸;

[0389] (ii) 하기 화학식의 기:



[0390]

[0391] (식 중,

[0392] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[0393] W_1 은 CR^4R^5 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 NR^jR^k 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^j 및 R^k 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0394] R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

[0395] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)R^l$, SO_2R^l , $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^lR^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^l 및 R^m 은 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서

[0396] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[0397] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0398] $-Y_2-L_2-Z_2$

[0399] 식 중,

[0400] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^n)$, S, SO, SO_2 , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^n) 또는 $N(R^n)C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

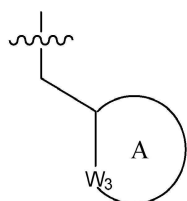
[0401] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

[0402] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;

[0403] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , $-C(O)NR^q$, NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

[0404] 또는 R^6 과 R^7 은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 , (1-2C)알콕시, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는

[0405] (iii) 하기 화학식의 기:



[0406]

[0407] (식 중,

[0408] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

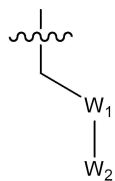
[0409] 고리 A는 (1-2C)알킬, 할로, 히드록시, 시아노 또는 (1-2C)알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된, 4원 내지 6원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;

[0410] W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)히드록시알킬, $-C(O)-CH_3$ 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-4C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 시클로프로필, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0411] (33) R^2 는 하기로부터 선택됨:

[0412] (i) 수소 또는 메틸;

[0413] (ii) 하기 화학식의 기:



[0414]

[0415] (식 중,

[0416] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[0417] W_1 은 CR^4R^5 또는 C(O)로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 NR^jR^k 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^j 및 R^k 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0418] R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

[0419] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)R^l$, SO_2R^l , $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^lR^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^l 및 R^m 은 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서

[0420] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[0421] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0422] $-Y_2-L_2-Z_2$

[0423] 식 중,

[0424] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^n)$, S, SO, SO_2 , C(O), $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$ 또는 $N(R^n)C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

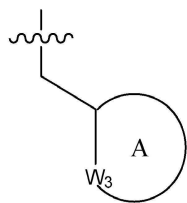
[0425] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

[0426] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;

[0427] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , $-C(O)NR^q$, NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

[0428] 또는 R^6 과 R^7 은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 , (1-2C)알콕시, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는

[0429] (iii) 하기 화학식의 기:



[0430]

[0431] (식 중,

[0432] 는 부착점을 나타내고;

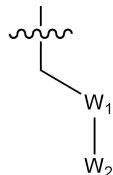
[0433] 고리 A는 (1-2C)알킬, 할로, 히드록시, 시아노 또는 (1-2C)알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된, 4원 내지 6원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;

[0434] W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)히드록시알킬, $-C(O)-CH_3$ 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 시클로프로필, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0435] (34) R^2 는 하기로부터 선택됨:

[0436] (i) 수소 또는 메틸;

[0437] (ii) 하기 화학식의 기:



[0438]

[0439] (식 중,

[0440] 는 부착점을 나타내고;

[0441] W_1 은 CR^4R^5 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 NR^jR^k 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^j 및 R^k 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

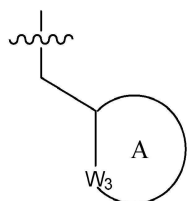
[0442] R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

[0443] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^1R^m 로부터 선택되고, 여기서 R^1 및 R^m 은 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서

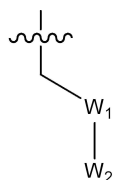
[0444] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[0445] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

- [0446] $-Y_2-L_2-Z_2$
- [0447] 식 중,
- [0448] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 0, $N(R^n)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$ 또는 $N(R^n)C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0449] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;
- [0450] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아틸 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;
- [0451] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , $-C(O)NR^q$, NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아틸로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나;
- [0452] 또는 R^6 과 R^7 은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 , (1-2C)알콕시, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는
- [0453] (iii) 하기 화학식의 기:

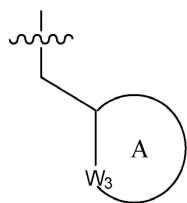


- [0454] (식 중,
- [0455] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0457] 고리 A는 (1-2C)알킬, 할로, 히드록시, 시아노 또는 (1-2C)알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된, 4원 내지 6원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;
- [0458] W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)히드록시알킬, $-C(O)-CH_3$ 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 시클로프로필, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, 페닐 또는 5원의 헤테로아틸로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택됨);
- [0459] (35) R^2 는 하기로부터 선택되고:
- [0460] (i) 수소 또는 메틸;
- [0461] (ii) 하기 화학식의 기:



[0462]

- [0463] (식 중,
- [0464] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0465] W_1 은 CR^4R^5 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 NR^jR^k 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^j 및 R^k 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0466] R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)알콕시, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;
- [0467] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)R^l$, SO_2R^l , $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^lR^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^l 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서
- [0468] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;
- [0469] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:
- [0470] $-Y_2-L_2-Z_2$
- [0471] 식 중,
- [0472] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O , $N(R^n)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$ 또는 $N(R^n)C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0473] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;
- [0474] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭고리; 여기서 Z_2 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;
- [0475] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , $-C(O)NR^q$, NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나;
- [0476] 또는 R^6 과 R^7 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는
- [0477] (iii) 하기 화학식의 기:



- [0478]
- [0479] (식 중,
- [0480] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

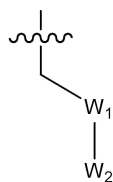
[0481] 고리 A는 (1-2C)알킬 또는 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된, 4원 내지 6원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;

[0482] W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)히드록시알킬, $-C(O)-CH_3$ 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각 각 (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H , CF_3 , $-C(O)OR^{ac}$ 또는 $-NR^{ac}R^{ad}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택됨);

[0483] (36) R^2 는 하기로부터 선택됨:

[0484] (i) 수소 또는 메틸;

[0485] (ii) 하기 화학식의 기:



[0486]

[0487] (식 중,

[0488] 는 부착점을 나타내고;

[0489] W_1 은 CR^4R^5 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 NR^jR^k 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^j 및 R^k 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0490] R^4 와 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는

[0491] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, SO_2R^1 , $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^1R^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^1 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서

[0492] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[0493] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0494] $-Y_2-L_2-Z_2$

[0495] 식 중,

[0496] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O , $N(R^n)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$ 또는 $N(R^n)C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

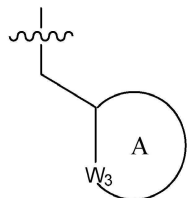
[0497] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

[0498] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)알콕시, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;

[0499] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , $-C(O)NR^q$, NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나;

[0500] 또는 R^6 과 R^7 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는

[0501] (iii) 하기 화학식의 기:



[0502]

[0503] (식 중,

[0504] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

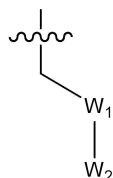
[0505] 고리 A는 4원 내지 6원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리이고;

[0506] W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬, (1-2C)히드록시알킬, $-C(O)-CH_3$ 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H , CF_3 , $-C(O)OR^{ac}$ 또는 $-NR^{ac}R^{ad}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택됨);

[0507] (37) R^2 는 하기로부터 선택됨:

[0508] (i) 수소 또는 메틸;

[0509] (ii) 하기 화학식의 기:



[0510]

[0511] (식 중,

[0512] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

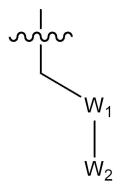
[0513] W_1 은 CR^4R^5 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 NR^jR^k 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^j 및 R^k 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0514] R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

[0515] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^lR^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^l 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

- [0516] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;
- [0517] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:
- [0518] $-Y_2-L_2-Z_2$
- [0519] 식 중,
- [0520] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^n)$, S, SO, SO_2 , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^n), N(R^n)C(O), S(O) $_2$ N(R^n), 또는 N(R^n)SO $_2$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0521] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;
- [0522] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, C(O) R^o , C(O)OR ^{o} , OC(O) R^o , C(O)N(R^o) R^p , NR ^{o} C(O) R^p 로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고, 여기서 R^o 및 R^p 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0523] R^8 은 (1-2C)알킬, -C(O)OR ^{q} , OR ^{q} , -C(O)NR ^{q} , NR ^{q} R ^{r} , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나;
- [0524] 또는 R^6 과 R^7 은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록실로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는
- [0525] (iii) 하기 화학식의 기:
-
- [0526]
- [0527] (식 중,
- [0528] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0529] 고리 A는 4원 내지 6원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리이고;
- [0530] W_3 은 NR ^{100} 또는 CR ^{101} R ^{102} 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬, -C(O)-CH $_3$ 또는 -C(O)OR ^{ab} 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 은 (1-2C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, -C(O)OR ^{ac} , -NR ^{ac} R ^{ad} , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);
- [0531] (38) R^2 는 하기로부터 선택됨:
- [0532] (i) 수소 또는 메틸;

[0533] (ii) 하기 화학식의 기:



[0534]

[0535] (식 중,

[0536] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[0537] W_1 은 CR^4R^5 또는 C(O)로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 NR^jR^k 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^j 및 R^k 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0538] R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

[0539] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, C(O)OCH₃, C(O)N(H)CH₃, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^lR^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^l 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

[0540] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[0541] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0542] $-Y_2-L_2-Z_2$

[0543] 식 중,

[0544] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O, N(Rⁿ), S, SO, SO₂, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(Rⁿ), N(Rⁿ)C(O), S(O)₂N(Rⁿ), 또는 N(Rⁿ)SO₂로부터 선택되고, 여기서 Rⁿ은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

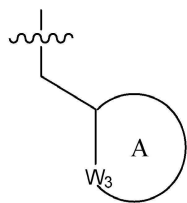
[0545] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

[0546] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭고리; 여기서 Z_2 는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;

[0547] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0548] 또는 R^6 과 R^7 은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, CH₂F, CF₂H 또는 CF₃, (1-2C)알콕시, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 4원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는

[0549] (iii) 하기 화학식의 기:



[0550]

[0551] (식 중,

[0552] ≡ 는 부착점을 나타내고;

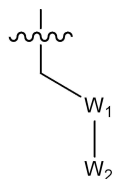
[0553] 고리 A는 4원 내지 6원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리이고;

[0554] W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬, $-C(O)-CH_3$ 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0555] (39) R^2 는 하기로부터 선택됨:

[0556] (i) 수소 또는 메틸;

[0557] (ii) 하기 화학식의 기:



[0558]

[0559] (식 중,

[0560] ≡ 는 부착점을 나타내고;

[0561] W_1 은 CR^4R^5 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 NR^jR^k 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^j 및 R^k 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0562] R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, CH_2F , CF_2H , CF_3 , (1-2C)알콕시, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

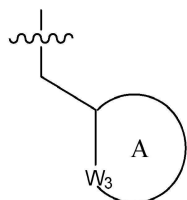
[0563] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^lR^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^l 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

[0564] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

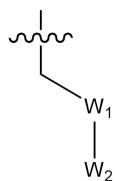
[0565] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0566] $-Y_2-L_2-Z_2$

- [0567] 식 중,
- [0568] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O , $N(R^n)$, S , SO , SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$, $N(R^n)C(O)$, $S(O)_2N(R^n)$, 또는 $N(R^n)SO_2$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0569] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;
- [0570] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;
- [0571] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0572] 또는 R^6 과 R^7 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 4원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는
- [0573] (iii) 하기 화학식의 기:



- [0574]
- [0575] (식 중,
- [0576] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0577] 고리 A는 5원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;
- [0578] W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬, $-C(O)-CH_3$ 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);
- [0579] (40) R^2 는 하기로부터 선택됨:
- [0580] (i) 수소 또는 메틸;
- [0581] (ii) 하기 화학식의 기:



- [0582]
- [0583] (식 중,
- [0584] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0585] W_1 은 $CR^{4,5}$ 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, 니트

로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 NR^jR^k 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^j 및 R^k 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0586] R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, CH_2F , CF_2H , CF_3 , (1-2C)알콕시, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

[0587] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^lR^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^l 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

[0588] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[0589] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0590] $-Y_2-L_2-Z_2$

[0591] 식 중,

[0592] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 0, $N(R^n)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$, $N(R^n)C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

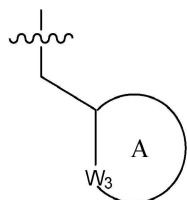
[0593] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

[0594] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;

[0595] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0596] 또는 R^6 과 R^7 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 4원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는

[0597] (iii) 하기 화학식의 기:



[0598]

[0599] (식 중,

[0600] $\curvearrowright$ 는 부착점을 나타내고;

[0601] 고리 A는 5원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;

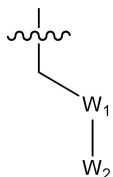
[0602] W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, (1-2C)알콕시,

CH_2F , CF_2H , CF_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{ac}}$ 또는 $-\text{NR}^{\text{ac}}\text{R}^{\text{ad}}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0603] (41) R^2 는 하기로부터 선택됨:

[0604] (i) 수소 또는 메틸;

[0605] (ii) 하기 화학식의 기:



[0606]

[0607] (식 중,

[0608] 는 부착점을 나타내고;

[0609] W_1 은 CR^4R^5 또는 $\text{C}(\text{O})$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H , CF_3 또는 아미노로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0610] R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, CH_2F , CF_2H , CF_3 , (1-2C)알콕시, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

[0611] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $\text{CR}^6\text{R}^7\text{R}^8$ 또는 $\text{NR}^1\text{R}^{\text{m}}$ 으로부터 선택되고, 여기서 R^1 및 R^{m} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

[0612] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F 또는 CF_2H 로부터 선택되고;

[0613] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0614] $-\text{Y}_2-\text{L}_2-\text{Z}_2$

[0615] 식 중,

[0616] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O, $\text{N}(\text{R}^{\text{n}})$, $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{n}})$, $\text{N}(\text{R}^{\text{n}})\text{C}(\text{O})$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{n} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0617] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

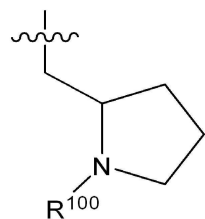
[0618] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;

[0619] R^8 은 (1-2C)알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{q}}$, OR^{q} , $\text{NR}^{\text{q}}\text{R}^{\text{r}}$, 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^{q} 및 R^{r} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0620] 또는 R^6 과 R^7 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 4원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 4원 내지 6원의

헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는

(iii) 하기 화학식의 기:



(식 중,

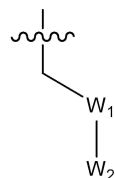
는 부착점을 나타내고;

R¹⁰⁰은 수소, (1-2C)알킬, -C(O)-CH₃ 또는 -C(O)OR^{ab}로부터 선택되고, 여기서 R^{ab}는 (1-2C)알킬임);

(42) R²는 하기로부터 선택됨:

(i) 수소 또는 메틸;

(ii) 하기 화학식의 기:



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

W₁은 CR⁴R⁵ 또는 C(O)로부터 선택되고, 여기서 R⁴ 및 R⁵는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, CH₂F, CF₂H, CF₃ 또는 아미노로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

R⁴와 R⁵는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, CH₂F, CF₂H, CF₃, (1-2C)알콕시, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

W₂는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, C(O)OCH₃, C(O)N(H)CH₃, CR⁶R⁷R⁸ 또는 NR^lR^m으로부터 선택되고, 여기서 R^l 및 R^m은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

R⁶은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 시아노, (1-2C)알콕시, CH₂F 또는 CF₂H로부터 선택되고;

R⁷은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

-Y₂-L₂-Z₂

식 중,

Y₂는 존재하지 않거나 또는 O, N(Rⁿ), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(Rⁿ), N(Rⁿ)C(O)로부터 선택되고, 여기서 Rⁿ은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

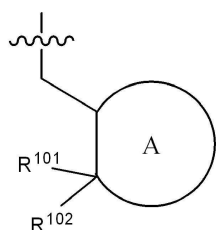
[0640] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

[0641] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;

[0642] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0643] 또는 R^6 과 R^7 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 4원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는

[0644] (iii) 하기 화학식의 기:



[0645]

[0646] (식 중,

[0647] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

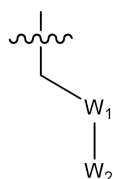
[0648] 고리 A는 5원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;

[0649] R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0650] (43) R^2 는 하기로부터 선택됨:

[0651] (i) 수소 또는 메틸;

[0652] (ii) 하기 화학식의 기:



[0653]

[0654] (식 중,

[0655] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[0656] W_1 은 CR^4R^5 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H , CF_3 또는 아미노로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0657] R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, CH_2F , CF_2H , CF_3 , (1-2C)알콕시, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

[0658] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^lR^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^l 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

[0659] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F 또는 CF_2H 로부터 선택되고;

[0660] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0661] $-Y_2-L_2-Z_2$

[0662] 식 중,

[0663] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^n)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$, $N(R^n)C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

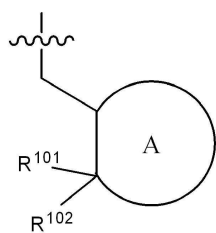
[0664] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

[0665] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;

[0666] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0667] 또는 R^6 과 R^7 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 4원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는

[0668] (iii) 하기 화학식의 기:



[0669] (식 중,
[0670] 식 중,
[0671] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[0672] 고리 A는 5원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;

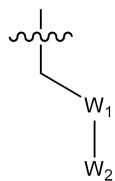
[0673] R^{101} 은 수소 또는 메틸로부터 선택되고;

[0674] R^{102} 는 (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0675] (44) R^2 는 하기로부터 선택됨:

[0676] (i) 수소 또는 메틸;

[0677] (ii) 하기 화학식의 기:



[0678]

[0679] (식 중,

[0680] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[0681] W_1 은 CR^4R^5 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H 또는 아미노로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0682] R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 메틸, 플루오로, 클로로, OCH_3 , 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

[0683] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^{1m} 으로부터 선택되고, 여기서 R^1 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

[0684] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 시아노 또는 (1-2C)알콕시로부터 선택되고;

[0685] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:



[0687] 식 중,

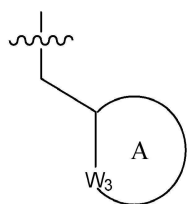
[0688] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 0, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$ 또는 $N(R^n)C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0689] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

[0690] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭고리; 여기서 Z_2 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;

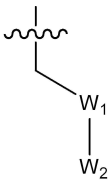
[0691] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨); 또는

[0692] (iii) 하기 화학식의 기:



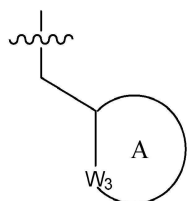
[0693]

[0694] (식 중,

- [0695]  는 부착점을 나타내고;
- [0696] 고리 A는 5원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;
- [0697] W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H , CF_3 , $-C(O)OR^{ac}$ 또는 $-NR^{ac}R^{ad}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);
- [0698] (45) R^2 는 하기로부터 선택됨:
- [0699] (i) 수소 또는 메틸;
- [0700] (ii) 하기 화학식의 기:
- 
- [0701]
- [0702] (식 중,
- [0703]  는 부착점을 나타내고;
- [0704] W_1 은 CR^{45} 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H 또는 아미노로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0705] R^4 와 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 메틸, 플루오로, 클로로, OCH_3 , 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 3원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;
- [0706] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^1R^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^1 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서
- [0707] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 시아노 또는 (1-2C)알콕시로부터 선택되고;
- [0708] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:
- [0709] $-Y_2-L_2-Z_2$
- [0710] 식 중,
- [0711] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$ 또는 $N(R^n)C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0712] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;
- [0713] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;

[0714] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨); 또는

[0715] (iii) 하기 화학식의 기:



[0716]

[0717] (식 중,

[0718] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

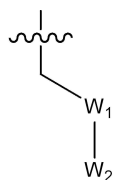
[0719] 고리 A는 5원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;

[0720] W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 은 (1-2C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H , CF_3 , $-C(O)OR^{ac}$ 또는 $-NR^{ac}R^{ad}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0721] (46) R^2 는 하기로부터 선택됨:

[0722] (i) 수소 또는 메틸;

[0723] (ii) 하기 화학식의 기:



[0724]

[0725] (식 중,

[0726] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[0727] W_1 은 CHR^4 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, 니트로, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 NR^jR^k 로부터 선택되고, 여기서 R^j 및 R^k 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

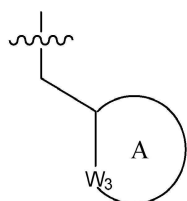
[0728] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^lR^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^l 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

[0729] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

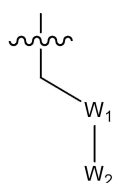
[0730] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0731] $-Y_2-L_2-Z_2$

- [0732] 식 중,
- [0733] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O , $N(R^n)$, SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$, $N(R^n)C(O)$, $S(O)_2N(R^n)$, 또는 $N(R^n)SO_2$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0734] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;
- [0735] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;
- [0736] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨); 또는
- [0737] R^6 과 R^7 은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 , (1-2C)알콕시, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 4원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는
- [0738] (iii) 하기 화학식의 기:

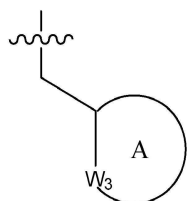


- [0739]
- [0740] (식 중,
- [0741] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0742] 고리 A는 5원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리이고;
- [0743] W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H , CF_3 , $-C(O)OR^{ac}$ 또는 $-NR^{ac}R^{ad}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);
- [0744] (47) R^2 는 하기로부터 선택되고:
- [0745] (i) 수소 또는 메틸;
- [0746] (ii) 하기 화학식의 기:



- [0747]
- [0748] (식 중,
- [0749] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

- [0750] W_1 은 CHR^4 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H , CF_3 또는 아미노로부터 선택되고;
- [0751] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^1R^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^1 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서
- [0752] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;
- [0753] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:
- [0754] $-Y_2-L_2-Z_2$
- [0755] 식 중,
- [0756] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O , $N(R^n)$, SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$ 또는 $N(R^n)C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0757] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;
- [0758] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;
- [0759] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨); 또는
- [0760] R^6 과 R^7 은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 , (1-2C)알콕시, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 4원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는
- [0761] (iii) 하기 화학식의 기:

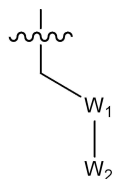


- [0762]
- [0763] (식 중,
- [0764] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0765] 고리 A는 5원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;
- [0766] W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H , CF_3 , $-C(O)OR^{ac}$ 또는 $-NR^{ac}R^{ad}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0767] (48) R^2 는 하기로부터 선택됨:

[0768] (i) 수소 또는 메틸;

[0769] (ii) 하기 화학식의 기:



[0770]

[0771] (식 중,

[0772] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[0773] W_1 은 CHR^4 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H , CF_3 또는 아미노로부터 선택되고;

[0774] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^1R^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^1 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

[0775] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[0776] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0777] $-Y_2-L_2-Z_2$

[0778] 식 중,

[0779] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 O , $C(O)O$, $C(O)N(R^n)$ 또는 $N(R^n)C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

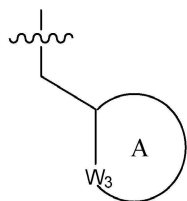
[0780] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

[0781] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 니트로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환됨;

[0782] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨); 또는

[0783] R^6 과 R^7 은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 4원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는

[0784] (iii) 하기 화학식의 기:



[0785]

[0786] (식 중,

[0787]  는 부착점을 나타내고;

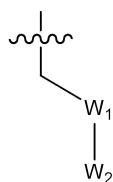
[0788] 고리 A는 5원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;

[0789] W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 및 R^{102} 는 각각 수소, (1-2C)알킬, 히드록시, (1-2C)알콕시 또는 $-C(O)OR^{ac}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{ac} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨);

[0790] (49) R^2 는 하기로부터 선택됨:

[0791] (i) 수소 또는 메틸;

[0792] (ii) 하기 화학식의 기:



[0793]

[0794] (식 중,

[0795]  는 부착점을 나타내고;

[0796] W_1 은 CHR^4 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F , CF_2H 또는 아미노로부터 선택되고;

[0797] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^lR^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^l 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

[0798] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 시아노, (1-2C)알콕시, CH_2F 또는 CF_2H 로부터 선택되고;

[0799] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0800] $-Y_2-L_2-Z_2$

[0801] 식 중,

[0802] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 0, $C(O)O$, $C(O)N(R^n)$ 또는 $N(R^n)C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

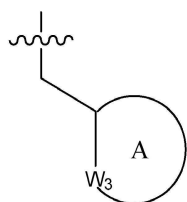
[0803] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;

[0804] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;

[0805] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , 페닐 또는 5원의 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

[0806] R^6 과 R^7 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 이들이 4원 내지 6원의 카보시클릭 고리 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릭 고리를 형성하도록 연결될 수 있음); 또는

[0807] (iii) 하기 화학식의 기:



[0808]

[0809] (식 중,

[0810] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

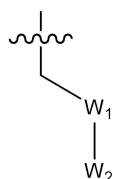
[0811] 고리 A는 5원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;

[0812] W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 은 수소 또는 메틸로부터 선택되고, R^{102} 는 (1-2C)알킬, 히드록시, (1-2C)알콕시, $C(O)OR^{ac}$ 또는 $-NR^{ac}R^{ad}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ac} 및 R^{ad} 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨)

[0813] (50) R^2 는 하기로부터 선택됨:

[0814] (i) 수소 또는 메틸;

[0815] (ii) 하기 화학식의 기:



[0816]

[0817] (식 중,

[0818] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[0819] W_1 은 CHR^4 또는 $C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^4 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노 또는 (1-2C)알콕시로부터 선택되고;

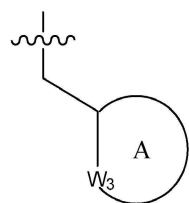
[0820] W_2 는 시아노, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 페닐, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ 또는 NR^lR^m 으로부터 선택되고, 여기서 R^l 및 R^m 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

[0821] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 시아노 또는 (1-2C)알콕시로부터 선택되고;

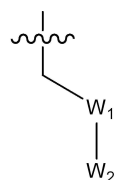
[0822] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕

시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

- [0823] $-Y_2-L_2-Z_2$
- [0824] 식 중,
- [0825] Y_2 는 존재하지 않거나 또는 0, $C(O)O$, $C(O)N(R^n)$ 또는 $N(R^n)C(O)$ 로부터 선택되고, 여기서 R^n 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;
- [0826] L_2 는 존재하지 않거나 또는 (1-2C)알킬렌이고;
- [0827] Z_2 는 수소, (1-6C)알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, 페닐, (3-6C)시클로알킬, 5원 내지 6원의 헤테로아틸 또는 4원 내지 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_2 는 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, (1-2C)알콕시, (1-2C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환되고;
- [0828] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , 페닐 또는 피라졸릴부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨); 또는
- [0829] (iii) 하기 화학식의 기:



- [0830]
- [0831] (식 중,
- [0832] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0833] 고리 A는 5원의 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리이고;
- [0834] W_3 은 NR^{100} 또는 $CR^{101}R^{102}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{100} 은 수소, (1-2C)알킬 또는 $-C(O)OR^{ab}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬이고, R^{101} 은 수소 또는 메틸로부터 선택되고, R^{102} 는 (1-2C)알킬, 히드록시 또는 $C(O)OR^{ac}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{ac} 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨);
- [0835] (51) R^2 는 하기 화학식의 기로부터 선택됨:



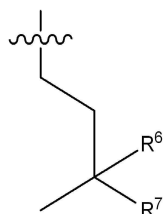
- [0836]
- [0837] (식 중,
- [0838] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0839] W_1 은 CHR^4 로부터 선택되고, 여기서 R^4 는 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 히드록시, 시아노 또는 (1-2C)알콕시로부터 선택되고;
- [0840] W_2 는 $CR^6R^7R^8$ 이고, 여기서

[0841] R^6 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 시아노 또는 (1-2C)알콕시로부터 선택되고;

[0842] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[0843] R^8 은 (1-2C)알킬, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , 페닐 또는 피라졸릴부터 선택되고, 여기서 R^q 및 R^r 은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0844] (52) R^2 는 하기 화학식의 기로부터 선택됨:



[0845]

[0846] (식 중,

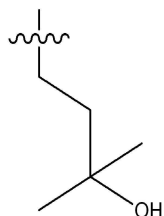
[0847] 는 부착점을 나타내고;

[0848] W_2 는 $CR^6R^7R^8$ 이고, 여기서

[0849] R^6 은 (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 아미노, 시아노 또는 (1-2C)알콕시로부터 선택되고;

[0850] R^7 은 수소, (1-2C)알킬, 플루오로, 클로로, 히드록시, 시아노, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시로부터 선택됨);

[0851] (53) R^2 는 하기 화학식의 기임:



[0852]

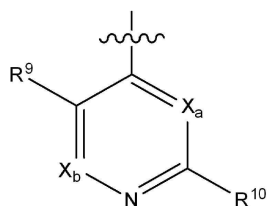
[0853] (식 중,

[0854] 는 부착점을 나타냄);

[0855] (54) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[0856] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[0857] [화학식 A]



[0858]

[0859] (식 중,

- [0860] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0861] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;
- [0862] R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;
- [0863] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:
- [0864] $-Y_3-Z_3$
- [0865] 식 중,
- [0866] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 0, $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (여기서 $q1$ 은 0, 1 또는 2임), S, SO, SO_2 , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), $N(R^s)C(O)$, $S(O)_2N(R^s)$ 또는 $N(R^s)SO_2$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;
- [0867] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)히드록시알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설페모일, 머캅토, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v 또는 OR^u로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고/되거나; Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:
- [0868] $-L_Z-W_Z$
- [0869] 식 중,
- [0870] L_Z 는 존재하지 않거나 또는 하나 이상의 (1-2C)알킬 기에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;
- [0871] W_Z 는 아릴, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 4원 내지 7원의 헤테로시클릴, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} 또는 NR^{xa}R^{xb}이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 아릴, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 7원의 헤테로시클릴은 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, 아미노, 시아노 또는 히드록시로 부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환됨);
- [0872] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:
- [0873] [화학식 B]
-
- [0874]
- [0875] (식 중,
- [0876] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0877] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;

[0878] R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0879] $-Y_5-Z_5$

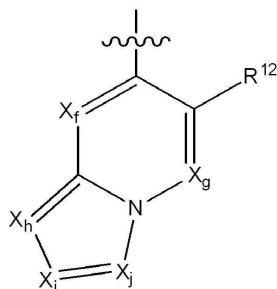
[0880] 식 중,

[0881] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $S(O)_2N(R^w)$ 또는 $N(R^w)SO_2$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0882] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)히드록시알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설페모일, 머캅토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0883] iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:

[0884] [화학식 C]



[0885]

[0886] (식 중,

[0887] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[0888] R^{12} 는 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알킨일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

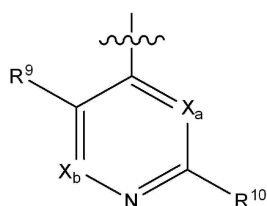
[0889] X_f 및 X_g 는 N 또는 CR^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{13} 은 수소, 플루오로, 클로로, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[0890] X_h , X_i 및 X_j 는 N 또는 CR^{14} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{14} 는 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택됨);

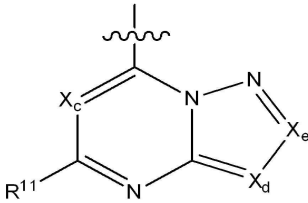
[0891] (55) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[0892] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[0893] [화학식 A]



[0894]

- [0895] (식 중,
- [0896] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0897] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;
- [0898] R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 으로부터 선택되고;
- [0899] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:
- [0900] $-Y_3-Z_3$
- [0901] 식 중,
- [0902] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (여기서 q_1 은 0, 1 또는 2임), S, SO, SO_2 , C(O), $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^s)$, $N(R^s)C(O)$, $S(O)_2N(R^s)$ 또는 $N(R^s)SO_2$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;
- [0903] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)히드록시알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설��파모일, 머캅토, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고/되거나; Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:
- [0904] $-L_Z-W_Z$
- [0905] 식 중,
- [0906] L_Z 는 존재하지 않거나 또는 하나 이상의 (1-2C)알킬 기에 의해서 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;
- [0907] W_Z 는 아릴, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 4원 내지 7원의 헤테로시클릴, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ 또는 $NR^{xa}R^{xb}$ 이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);
- [0908] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:
- [0909] [화학식 B]
- [0910] 
- [0911] (식 중,
- [0912] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0913] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl , C-CN 또는 CCH_3 로부터 독립적으로 선택되고;

[0914] R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0915] $-Y_5-Z_5$

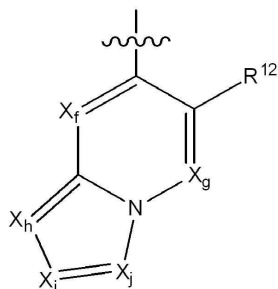
[0916] 식 중,

[0917] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $S(O)_2N(R^w)$ 또는 $N(R^w)SO_2$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0918] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)히드록시알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설페모일, 머캅토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0919] iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:

[0920] [화학식 C]



[0921]

[0922] (식 중,

[0923] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[0924] R^{12} 는 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알킨일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

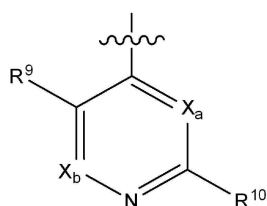
[0925] X_f 및 X_g 는 N 또는 CR^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{13} 은 수소, 플루오로, 클로로, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[0926] X_h , X_i 및 X_j 는 N 또는 CR^{14} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{14} 는 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택됨);

[0927] (56) R^3 은 하기로부터 선택됨:

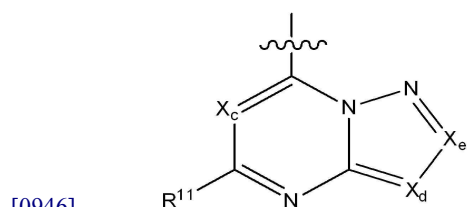
[0928] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[0929] [화학식 A]



[0930]

- [0931] (식 중,
- [0932] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0933] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;
- [0934] R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 으로부터 선택되고;
- [0935] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:
- [0936] $-Y_3-Z_3$
- [0937] 식 중,
- [0938] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (여기서 q_1 은 0, 1 또는 2임), S, SO, SO_2 , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), $N(R^s)C(O)$, $S(O)_2N(R^s)$ 또는 $N(R^s)SO_2$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;
- [0939] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설��파모일, 머캅토, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:
- [0940] $-L_Z-W_Z$
- [0941] 식 중,
- [0942] L_Z 는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;
- [0943] W_Z 는 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ 또는 $NR^{xa}R^{xb}$ 이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);
- [0944] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:
- [0945] [화학식 B]



- [0947] (식 중,
- [0948] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0949] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;
- [0950] R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄

일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0951]

$-Y_5-Z_5$

[0952]

식 중,

[0953]

Y_5 는 존재하지 않거나 또는 0, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $S(O)_2N(R^w)$ 또는 $N(R^w)SO_2$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0954]

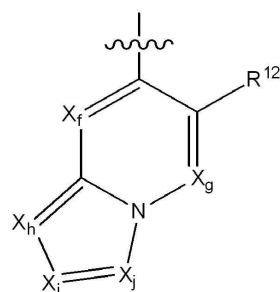
Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설퍼모일, 머캡토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0955]

iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:

[0956]

[화학식 C]



[0957]

(식 중,

[0958]

$\curvearrowright$ 는 부착점을 나타내고;

[0959]

[0960]

R^{12} 는 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알킨일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[0961]

X_f 및 X_g 는 N 또는 CR^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{13} 은 수소, 플루오로, 클로로, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[0962]

X_h , X_i 및 X_j 는 N 또는 CR^{14} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{14} 는 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택됨);

[0963]

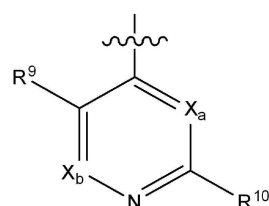
(57) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[0964]

i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[0965]

[화학식 A]

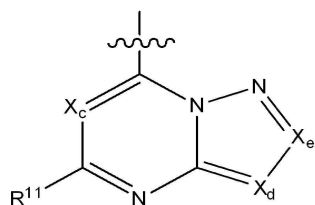


[0966]

(식 중,

[0967]

- [0968] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0969] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;
- [0970] R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;
- [0971] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:
- [0972] $-Y_3-Z_3$
- [0973] 식 중,
- [0974] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (여기서 $q1$ 은 0, 1 또는 2임), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), S(O)₂N(R^s) 또는 N(R^s)SO₂이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;
- [0975] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설퍼아미드, 머캅토, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v 또는 OR^u로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고/되거나; Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:
- [0976] $-L_Z-W_Z$
- [0977] 식 중,
- [0978] L_Z 는 존재하지 않거나 또는 (1-3C)알킬렌이고;
- [0979] W_Z 는 페닐, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 6원의 헤테로시클릴, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} 또는 NR^{xa}R^{xb}이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);
- [0980] ii) 하기에 나타난 화학식 B의 기:
- [0981] [화학식 B]



- [0982] (식 중,
- [0983] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [0984] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;
- [0985] R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄

일, (2-4C)알킬일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[0987]

$-Y_5-Z_5$

[0988]

식 중,

[0989]

Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ 또는 $S(O)_2N(R^w)$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0990]

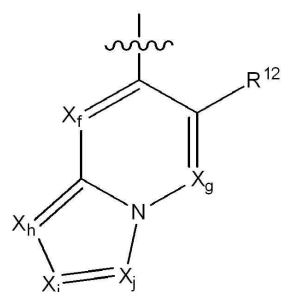
Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)히드록시알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설퍼모일, 머캡토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[0991]

iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:

[0992]

[화학식 C]



[0993]

(식 중,

[0995]

$\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[0996]

R^{12} 는 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알킬일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[0997]

X_f 및 X_g 는 N 또는 CR^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{13} 은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[0998]

X_h , X_i 및 X_j 는 N 또는 CR^{14} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{14} 는 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택됨);

[0999]

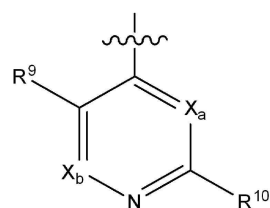
(58) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[1000]

i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1001]

[화학식 A]

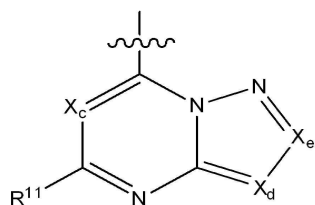


[1002]

(식 중,

[1003]

- [1004]  는 부착점을 나타내고;
- [1005] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;
- [1006] R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;
- [1007] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:
- [1008] $-Y_3-Z_3$
- [1009] 식 중,
- [1010] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (여기서 q_1 은 0, 1 또는 2임), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), S(O)₂N(R^s) 또는 N(R^s)SO₂이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;
- [1011] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설파모일, 머캅토, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v 또는 OR^u로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:
- [1012] $-L_Z-W_Z$
- [1013] 식 중,
- [1014] L_Z 는 (1-3C)알킬렌이고;
- [1015] W_Z 는 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} 또는 NR^{xa}R^{xb}이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);
- [1016] ii) 하기에 나타난 화학식 B의 기:
- [1017] [화학식 B]



- [1018]
- [1019] (식 중,
- [1020]  는 부착점을 나타내고;
- [1021] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;
- [1022] R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1023] $-Y_5-Z_5$

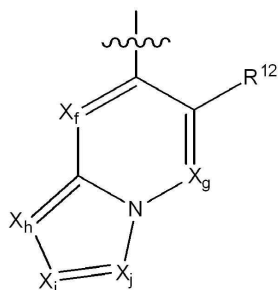
[1024] 식 중,

[1025] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O , $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ 또는 $S(O)_2N(R^w)$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1026] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설페모일, 머캡토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1027] iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:

[1028] [화학식 C]



[1029]

[1030] (식 중,

[1031] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1032] R^{12} 는 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알킨일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

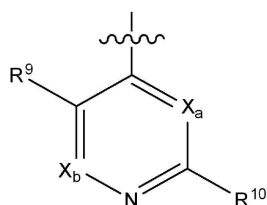
[1033] X_f 및 X_g 는 N 또는 CR^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{13} 은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1034] X_h , X_i 및 X_j 는 N 또는 CR^{14} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{14} 는 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택됨);

[1035] (59) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[1036] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1037] [화학식 A]



[1038]

[1039] (식 중,

[1040] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1041] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1042] R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1043] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1044] $-Y_3-Z_3$

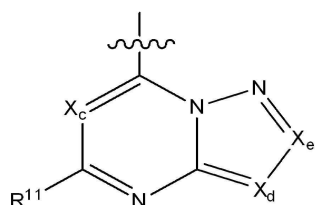
[1045] 식 중,

[1046] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^s)$, $N(R^s)C(O)$, $N(R^s)C(O)N(R^t)$, $N(R^s)C(O)O$, $OC(O)N(R^s)$, $S(O)_2N(R^s)$, $N(R^s)SO_2$ 이고, 여기서 R^s 및 R^t 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1047] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설펜모일, 머캅토, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1048] ii) 하기에 나타난 화학식 B의 기:

[1049] [화학식 B]



[1050]

[1051] (식 중,

[1052] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1053] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl, C-CN 또는 CCH_3 로부터 독립적으로 선택되고;

[1054] R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1055] $-Y_5-Z_5$

[1056] 식 중,

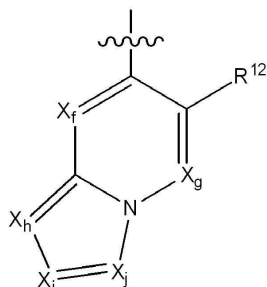
[1057] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $N(R^w)C(O)N(R^x)$, $N(R^w)C(O)O$, $OC(O)N(R^w)$, $S(O)_2N(R^w)$, $N(R^w)SO_2$ 이고, 여기서 R^w 및 R^x 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1058] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미

도, 카르복시, 카르바모일, 설��파모일, 머캅토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1059] iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:

[1060] [화학식 C]



[1061]

[1062] (식 중,

[1063] ≡는 부착점을 나타내고;

[1064] R^{12} 는 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

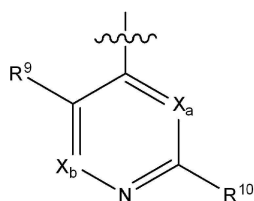
[1065] X_f 및 X_g 는 N 또는 CR^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{13} 은 수소, 플루오로, 클로로, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[1066] X_h , X_i 및 X_j 는 N 또는 CR^{14} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{14} 는 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택됨);

[1067] (60) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[1068] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1069] [화학식 A]



[1070]

[1071] (식 중,

[1072] ≡는 부착점을 나타내고;

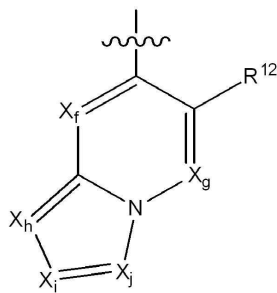
[1073] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1074] R^9 는 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 으로부터 선택되고;

[1075] R^{10} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

- [1076] $-Y_3-Z_3$
- [1077] 식 중,
- [1078] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^s)$, $N(R^s)C(O)$, $S(O)_2N(R^s)$, $N(R^s)SO_2$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;
- [1079] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설펜모일, 머캅토, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);
- [1080] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:
- [1081] [화학식 B]
-
- [1082]
- [1083] (식 중,
- [1084] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [1085] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;
- [1086] R^{11} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:
- [1087] $-Y_5-Z_5$
- [1088] 식 중,
- [1089] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $S(O)_2N(R^w)$, $N(R^w)SO_2$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;
- [1090] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설펜모일, 머캅토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);
- [1091] iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:

[1092] [화학식 C]



[1093]

[1094] (식 중,

[1095] ≡는 부착점을 나타내고;

[1096] R^{12} 는 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알킨일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

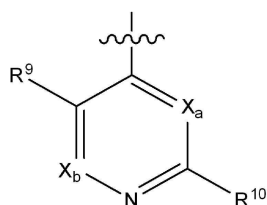
[1097] X_f 및 X_g 는 N 또는 CR^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{13} 은 수소, 플루오로, 클로로, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[1098] X_h , X_i 및 X_j 는 N 또는 CR^{14} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{14} 는 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택됨);

[1099] (61) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[1100] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1101] [화학식 A]



[1102]

[1103] (식 중,

[1104] ≡는 부착점을 나타내고;

[1105] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1106] R^9 는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F 또는 CF_2H 로부터 선택되고;

[1107] R^{10} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1108] $-Y_3-Z_3$

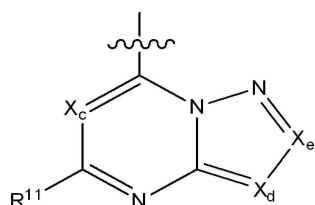
[1109] 식 중,

[1110] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^s)$, $N(R^s)C(O)$, $S(O)_2N(R^s)$, $N(R^s)SO_2$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1111] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1112] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[1113] [화학식 B]



[1114]

[1115] (식 중,

[1116] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1117] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;

[1118] R^{11} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1119] $-Y_5-Z_5$

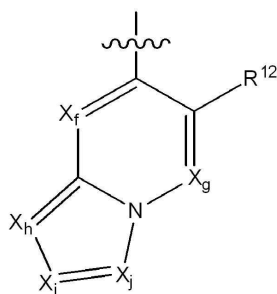
[1120] 식 중,

[1121] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, C(O), C(O)O, OC(O), C(O) $N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, S(O)₂ $N(R^w)$, $N(R^w)SO_2$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1122] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1123] iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:

[1124] [화학식 C]



[1125]

[1126] (식 중,

[1127] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1128] R^{12} 는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

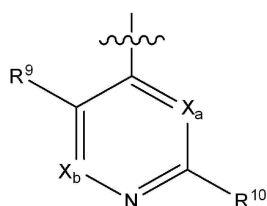
[1129] X_f 및 X_g 는 N 또는 CR^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{13} 은 수소, 플루오로, 클로로, (1-2C)알킬, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택되고;

[1130] X_h , X_i 및 X_j 는 N 또는 CR^{14} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{14} 는 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택됨;

[1131] (62) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[1132] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1133] [화학식 A]



[1134]

[1135] (식 중,

[1136] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1137] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1138] R^9 는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노, 니트로 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

[1139] R^{10} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1140] $-Y_3-Z_3$

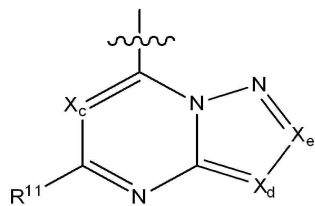
[1141] 식 중,

[1142] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^s)$, 또는 $S(O)_2N(R^s)$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1143] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨;

[1144] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[1145] [화학식 B]



[1146]

[1147] (식 중,

[1148] 는 부착점을 나타내고;

[1149] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CC1, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;

[1150] R^{11} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1151] $-Y_5-Z_5$

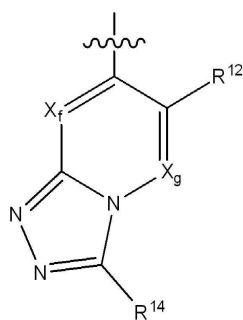
[1152] 식 중,

[1153] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, C(O), C(O)O, C(O)N(R^w) 또는 S(O)₂N(R^w)이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1154] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1155] iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:

[1156] [화학식 C]



[1157]

[1158] (식 중,

[1159] 는 부착점을 나타내고;

[1160] R^9 는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH₃, 시아노, 아세틸렌일, CH₂F, CF₂H 또는 CF₃로부터 선택되고;

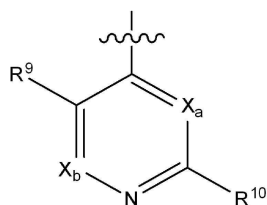
[1161] X_f 및 X_g 는 N 또는 CR¹³으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{13} 은 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, CH₂F, CF₂H 또는 CF₃로부터 선택되고;

[1162] R^{14} 는 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬 또는 (1-2C)할로알콕시로부터 선택됨);

[1163] (63) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[1164] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1165] [화학식 A]



[1166]

[1167] (식 중,

[1168] ≡는 부착점을 나타내고;

[1169] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1170] R^9 는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노, 니트로 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

[1171] R^{10} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1172] $-Y_3-Z_3$

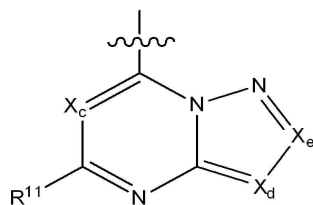
[1173] 식 중,

[1174] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^s)$, 또는 $S(O)_2N(R^s)$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1175] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1176] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[1177] [화학식 B]



[1178]

[1179] (식 중,

[1180] ≡는 부착점을 나타내고;

[1181] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl , $C-CN$ 또는 CCH_3 로부터 독립적으로 선택되고;

[1182] R^{11} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄

일, (2-4C)알킬일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1183]

$-Y_5-Z_5$

[1184]

식 중,

[1185]

Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, C(O), C(O)O, C(O)N(R^w) 또는 $S(O)_2N(R^w)$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1186]

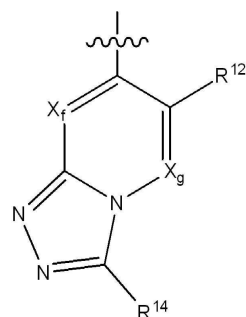
Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아틸, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아틸 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클틸이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1187]

iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:

[1188]

[화학식 C]



[1189]

(식 중,

[1191]

$\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1192]

R^{12} 는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1193]

X_f 및 X_g 는 N 또는 CR^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{13} 은 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸로부터 선택되고;

[1194]

R^{14} 는 수소, 할로, 메틸, OCH_3 , CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택됨);

[1195]

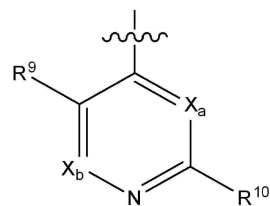
(64) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[1196]

i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1197]

[화학식 A]



[1198]

(식 중,

[1200]

$\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1201] X_a 및 X_b 둘 모두는 CR^{x1} 이고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

[1202] R^9 는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

[1203] R^{10} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1204] $-Y_3-Z_3$

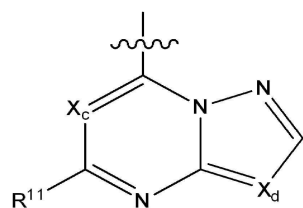
[1205] 식 중,

[1206] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^s)$, 또는 $S(O)_2N(R^s)$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1207] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1208] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[1209] [화학식 B]



[1210]

[1211] (식 중,

[1212] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1213] X_c 및 X_d 는 N, CH, CF, CCl , C-CN 또는 CCH_3 로부터 독립적으로 선택되고;

[1214] R^{11} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1215] $-Y_5-Z_5$

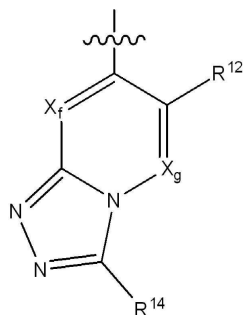
[1216] 식 중,

[1217] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ 또는 $S(O)_2N(R^w)$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1218] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1219] iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:

[1220] [화학식 C]



[1221]

[1222] (식 중,

[1223]  는 부착점을 나타내고;

[1224] R¹²는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH₃, 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

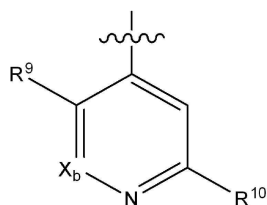
[1225] X_f 및 X_g는 N 또는 CR¹³으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R¹³은 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸로부터 선택되고;

[1226] R¹⁴는 수소, 할로, 메틸, OCH₃, CH₂F, CF₂H 또는 CF₃로부터 선택됨);

[1227] (65) R³은 하기로부터 선택됨:

[1228] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1229] [화학식 A]



[1230]

[1231] (식 중,

[1232]  는 부착점을 나타내고;

[1233] X_b는 CR^{x1}이고, 여기서 R^{x1}은 수소 또는 클로로로부터 선택되고;

[1234] R⁹는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH₃, 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

[1235] R¹⁰은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1236] -Y₃-Z₃

[1237] 식 중,

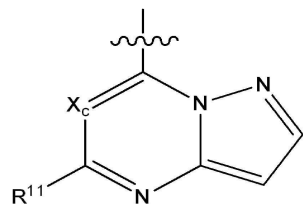
[1238] Y₃은 존재하지 않거나 또는 C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), 또는 S(O)₂N(R^s)이고, 여기서 R^s는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1239] Z₃은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (2-4C)알킨일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z₃은 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시,

아미도, 카르복시, $\text{NR}^{\text{u}}\text{R}^{\text{v}}$ 또는 OR^{u} 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^{u} 및 R^{v} 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[화학식 B]



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

X_c 는 N, CH, CF, CCl, C-CN 또는 CCH_3 로부터 선택되고;

R^{11} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

$-\text{Y}_5-\text{Z}_5$

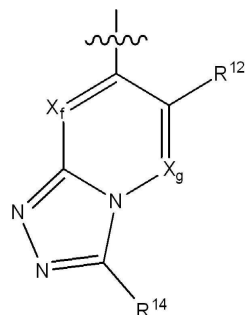
식 중,

Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $\text{N}(\text{R}^{\text{w}})$, C(O), C(O)O, C(O) $\text{N}(\text{R}^{\text{w}})$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{w}})$ 이고, 여기서 R^{w} 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, $\text{NR}^{\text{y}}\text{R}^{\text{z}}$, OR^{y} 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^{y} 및 R^{z} 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

iii) 하기에 나타낸 화학식 C의 기:

[화학식 C]



(식 중,

는 부착점을 나타내고;

R^{12} 는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

X_f 및 X_g 는 N 또는 CR^{13} 으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{13} 은 수소, 플루오로, 클로로 또는 메틸로부터 선

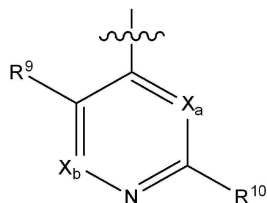
택되고;

[1258] R^{14} 는 수소, 할로, 메틸, OCH_3 , CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택됨);

[1259] (66) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[1260] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1261] [화학식 A]



[1262]

[1263] (식 중,

[1264] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1265] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1266] R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1267] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1268] $-Y_3-Z_3$

[1269] 식 중,

[1270] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 0, $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (여기서 $q1$ 은 0, 1 또는 2임), S, SO, SO_2 , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), N(R^s)C(O)N(R^t), N(R^s)C(O)O, OC(O)N(R^s), S(O)₂N(R^s), N(R^s)SO₂이고, 여기서 R^s 및 R^t 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1271] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)히드록시알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설��파모일, 머캅토, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v 또는 OR^u로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고/되거나; Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:

[1272] $-L_Z-W_Z$

[1273] 식 중,

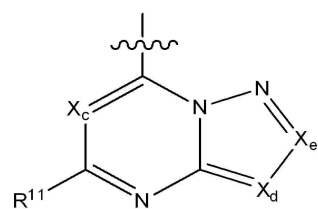
[1274] L_Z 는 존재하지 않거나 또는 하나 이상의 (1-2C)알킬 기에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

[1275] W_Z 는 아릴, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 4원 내지 7원의 헤테로시클릴, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} 또는 NR^{xa}R^{xb}이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 아릴, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원

내지 7원의 헤테로시클릴은 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, 아미노, 시아노 또는 히드록시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환됨);

[1276] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[1277] [화학식 B]



[1278]

[1279] (식 중,

[1280] ≡는 부착점을 나타내고;

[1281] Xc, Xd 및 Xe는 N, CH, CF, CCl, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;

[1282] R¹¹은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1283] -Y₅-Z₅

[1284] 식 중,

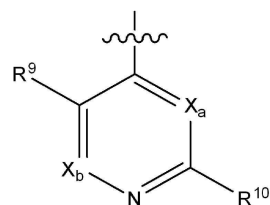
[1285] Y₅는 존재하지 않거나 또는 O, N(R^W), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^W), N(R^W)C(O), N(R^W)C(O)N(R^X), N(R^W)C(O)O, OC(O)N(R^W), S(O)₂N(R^W), N(R^W)SO₂이고, 여기서 R^W 및 R^X는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1286] Z₅는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z₅는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)할로알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설파모일, 머캅토, NR^YR^Z, OR^Y로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^Y 및 R^Z는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1287] (67) R³은 하기로부터 선택됨:

[1288] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1289] [화학식 A]



[1290]

[1291] (식 중,

[1292] ≡는 부착점을 나타내고;

[1293] Xa 및 Xb는 N 또는 CR^{x1}로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1}은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH₂F, CF₂H 또는 CF₃로부터 선택되고;

[1294] R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 으로부터 선택되고;

[1295] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1296] $-Y_3-Z_3$

[1297] 식 중,

[1298] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 0, $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (여기서 q_1 은 0, 1 또는 2임), S, SO, SO_2 , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), N(R^s)C(O)N(R^t), N(R^s)C(O)O, OC(O)N(R^s), S(O)₂N(R^s), N(R^s)SO₂이고, 여기서 R^s 및 R^t 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1299] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)히드록시알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설��파모일, 머캅토, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v 또는 OR^u로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고/되거나; Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:

[1300] $-L_Z-W_Z$

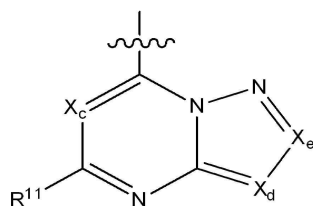
[1301] 식 중,

[1302] L_Z 는 존재하지 않거나 또는 하나 이상의 (1-2C)알킬 기에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

[1303] W_Z 는 아릴, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 4원 내지 7원의 헤테로시클릴, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} 또는 NR^{xa}R^{xb}이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1304] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[1305] [화학식 B]



[1306]

[1307] (식 중,

[1308] $\curvearrowright$ 는 부착점을 나타내고;

[1309] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CC1, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;

[1310] R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1311] $-Y_5-Z_5$

[1312] 식 중,

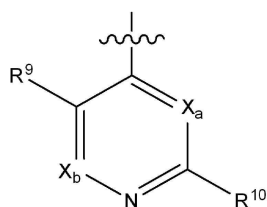
[1313] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O , $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $N(R^w)C(O)N(R^x)$, $N(R^w)C(O)O$, $OC(O)N(R^w)$, $S(O)_2N(R^w)$, $N(R^w)SO_2$ 이고, 여기서 R^w 및 R^x 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1314] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)할로알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설��파모일, 머캅토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1315] (68) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[1316] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1317] [화학식 A]



[1318]

[1319] (식 중,

[1320] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1321] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1322] R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 으로부터 선택되고;

[1323] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1324] $-Y_3-Z_3$

[1325] 식 중,

[1326] Y_3 는 존재하지 않거나 또는 O , $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (여기서 $q1$ 은 0, 1 또는 2임), S , SO , SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^s)$, $N(R^s)C(O)$, $N(R^s)C(O)N(R^t)$, $N(R^s)C(O)O$, $OC(O)N(R^s)$, $S(O)_2N(R^s)$, $N(R^s)SO_2$ 이고, 여기서 R^s 및 R^t 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1327] Z_3 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 는 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설��파모일, 머캅토, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:

[1328] $-L_Z-W_Z$

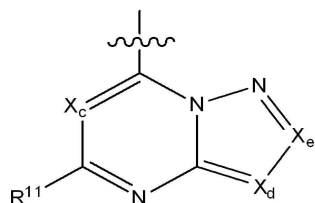
[1329] 식 중,

[1330] L_Z 는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

[1331] W_Z 는 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ 또는 $NR^{xa}R^{xb}$ 이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1332] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[1333] [화학식 B]



[1334]

[1335] (식 중,

[1336] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1337] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CC1, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;

[1338] R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1339] $-Y_5-Z_5$

[1340] 식 중,

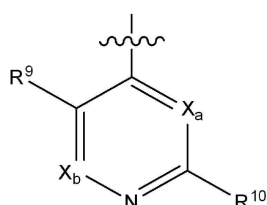
[1341] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $N(R^w)C(O)N(R^x)$, $N(R^w)C(O)O$, $OC(O)N(R^w)$, $S(O)_2N(R^w)$, $N(R^w)SO_2$ 이고, 여기서 R^w 및 R^x 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1342] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설퍼모일, 머캡토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1343] (69) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[1344] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1345] [화학식 A]

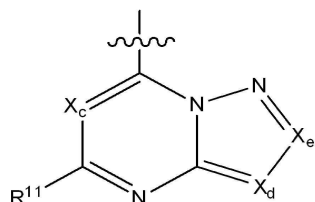


[1346]

- [1347] (식 중,
- [1348] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [1349] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;
- [1350] R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 으로부터 선택되고;
- [1351] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:
- [1352] $-Y_3-Z_3$
- [1353] 식 중,
- [1354] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (여기서 q_1 은 0, 1 또는 2임), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), N(R^s)C(O) 또는 S(O)₂N(R^s)이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;
- [1355] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설��파모일, 머캅토, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v 또는 OR^u로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고/되거나; Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:
- [1356] $-L_Z-W_Z$
- [1357] 식 중,
- [1358] L_Z 는 존재하지 않거나 또는 (1-3C)알킬렌이고;
- [1359] W_Z 는 페닐, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 6원의 헤테로시클릴, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} 또는 NR^{xa}R^{xb}이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1360] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[1361] [화학식 B]



[1362]

[1363] (식 중,

[1364] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1365] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;

[1366] R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1367] $-Y_5-Z_5$

[1368] 식 중,

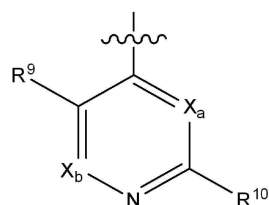
[1369] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, C(O), C(O)O, C(O)N(R^w) 또는 S(O)₂N(R^w)이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1370] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)히드록시알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설��파모일, 머캅토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 시클로프로필로부터 독립적으로 선택됨);

[1371] (70) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[1372] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1373] [화학식 A]



[1374]

[1375] (식 중,

[1376] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1377] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1378] R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1379] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1380] $-Y_3-Z_3$

[1381] 식 중,

[1382] Y_3 는 존재하지 않거나 또는 $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (여기서 q_1 은 0, 1 또는 2임), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), N(R^s)C(O) 또는 S(O)₂N(R^s)이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1383] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설��파모일, 머캅토, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v 또는 OR^u로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여

기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:

[1384] $-L_Z-W_Z$

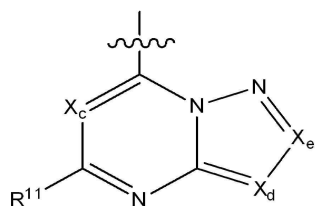
[1385] 식 중,

[1386] L_Z 는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

[1387] W_Z 는 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ 또는 $NR^{xa}R^{xb}$ 이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1388] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[1389] [화학식 B]



[1390]

[1391] (식 중,

[1392] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1393] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;

[1394] R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1395] $-Y_5-Z_5$

[1396] 식 중,

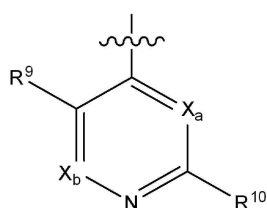
[1397] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ 또는 $S(O)_2N(R^w)$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1398] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설파모일, 머캅토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 시클로프로필로부터 독립적으로 선택됨);

[1399] (71) R^3 은 하기로부터 선택됨:

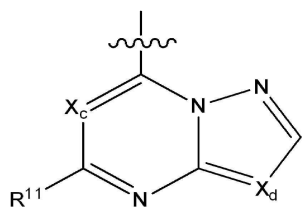
[1400] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1401] [화학식 A]



[1402]

- [1403] (식 중,
- [1404] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [1405] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;
- [1406] R^9 는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;
- [1407] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:
- [1408] $-Y_3-Z_3$
- [1409] 식 중,
- [1410] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $N(R^s)(CH_2)_{q1}$ (여기서 q_1 은 0, 1 또는 2임), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s) 또는 S(O)₂N(R^s)이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;
- [1411] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v 또는 OR^u로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 시클로프로필로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:
- [1412] $-L_Z-W_Z$
- [1413] 식 중,
- [1414] L_Z 는 (1-3C)알킬렌이고;
- [1415] W_Z 는 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-2C)알콕시, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} 또는 NR^{xa}R^{xb}이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);
- [1416] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:
- [1417] [화학식 B]



- [1418]
- [1419] (식 중,
- [1420] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;
- [1421] X_c 및 X_d 는 N, CH, CF, CCl 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;
- [1422] R^{11} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1423] $-Y_5-Z_5$

[1424] 식 중,

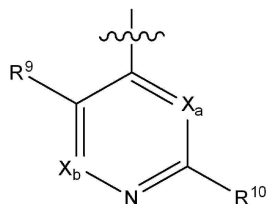
[1425] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O , $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ 또는 $S(O)_2N(R^w)$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[1426] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설펜모일, 머캅토, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1427] (72) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[1428] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1429] [화학식 A]



[1430]

[1431] (식 중,

[1432] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1433] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F 또는 CF_2H 로부터 선택되고;

[1434] R^9 는 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 으로부터 선택되고;

[1435] R^{10} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1436] $-Y_3-Z_3$

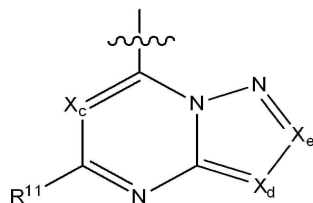
[1437] 식 중,

[1438] Y_3 는 존재하지 않거나 또는 $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^s)$, $N(R^s)C(O)$, $S(O)_2N(R^s)$, $N(R^s)SO_2$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1439] Z_3 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설펜모일, 머캅토, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1440] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[1441] [화학식 B]



[1442]

[1443] (식 중,

[1444] 는 부착점을 나타내고;

[1445] X_c , X_d 및 X_e 는 N, CH, CF, CCl, C-CN 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;

[1446] R^{11} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1447] $-Y_5-Z_5$

[1448] 식 중,

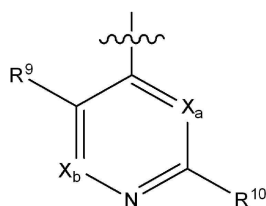
[1449] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^w), $N(R^w)C(O)$, $S(O)_2N(R^w)$, $N(R^w)SO_2$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1450] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)시클로알킬, (3-8C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설페모일, 머캡토, NR^zR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1451] (73) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[1452] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1453] [화학식 A]



[1454]

[1455] (식 중,

[1456] 는 부착점을 나타내고;

[1457] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH₃, 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

[1458] R^9 는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH₃, 시아노, 니트로 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

[1459] R^{10} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1460] $-Y_3-Z_3$

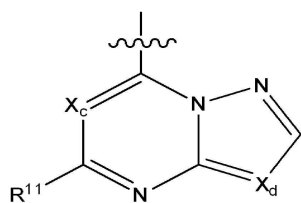
[1461] 식 중,

[1462] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^s)$, 또는 $S(O)_2N(R^s)$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1463] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1464] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[1465] [화학식 B]



[1466] (식 중,

[1467] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1468] X_c 및 X_d 는 N, CH, CF, CCl 또는 CCH₃로부터 독립적으로 선택되고;

[1470] R^{11} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1471] $-Y_5-Z_5$

[1472] 식 중,

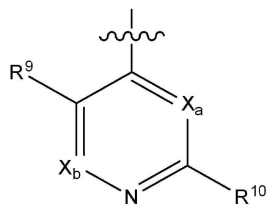
[1473] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ 또는 $S(O)_2N(R^w)$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1474] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1475] (74) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[1476] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1477] [화학식 A]



[1478]

[1479] (식 중,

[1480] 는 부착점을 나타내고;

[1481] X_a 및 X_b 둘 모두는 CR^{x1} 이고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 메틸로부터 선택되고;

[1482] R^9 는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

[1483] R^{10} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1484] $-Y_3-Z_3$

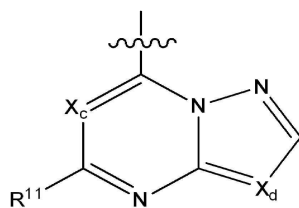
[1485] 식 중,

[1486] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^s)$, 또는 $S(O)_2N(R^s)$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1487] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1488] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[1489] [화학식 B]



[1490]

[1491] (식 중,

[1492] 는 부착점을 나타내고;

[1493] X_c 및 X_d 는 N, CH, CF, CCl 또는 CCH_3 로부터 독립적으로 선택되고;

[1494] R^{11} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1495] $-Y_5-Z_5$

[1496] 식 중,

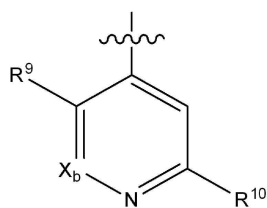
[1497] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O , $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ 또는 $S(O)_2N(R^w)$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1498] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아마이드, 카르복시, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1499] (75) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[1500] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1501] [화학식 A]



[1502]

[1503] (식 중,

[1504] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1505] X_b 는 CR^{x1} 이고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 메틸로부터 선택되고;

[1506] R^9 는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

[1507] R^{10} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1508] $-Y_3-Z_3$

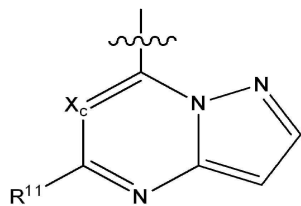
[1509] 식 중,

[1510] Y_3 는 존재하지 않거나 또는 $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^s)$, 또는 $S(O)_2N(R^s)$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1511] Z_3 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아마이드, 카르복시, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1512] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[1513] [화학식 B]



[1514]

[1515] (식 중,

[1516]  는 부착점을 나타내고;

[1517] X_c 는 N, CH, CF, CCl 또는 CCH_3 로부터 선택되고;

[1518] R^{11} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1519] $-Y_5-Z_5$

[1520] 식 중,

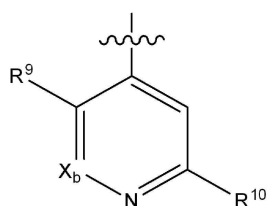
[1521] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, C(O), C(O)O, C(O)N(R^w) 또는 $S(O)_2N(R^w)$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1522] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아틸, (3-6C)시클로알킬, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아틸 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1523] (76) R^3 은 하기로부터 선택됨:

[1524] i) 하기에 나타낸 화학식 A의 기:

[1525] [화학식 A]



[1526]

[1527] (식 중,

[1528]  는 부착점을 나타내고;

[1529] X_b 는 CR^{x1} 이고, 여기서 R^{x1} 은 수소 또는 클로로로부터 선택되고;

[1530] R^9 는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

[1531] R^{10} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1532] $-Y_3-Z_3$

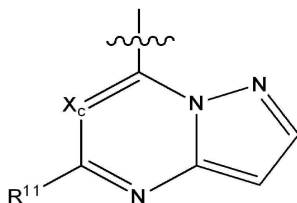
[1533] 식 중,

[1534] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^s)$, 또는 $S(O)_2N(R^s)$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1535] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (2-4C)알킨일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1536] ii) 하기에 나타낸 화학식 B의 기:

[1537] [화학식 B]



[1538]

[1539] (식 중,

[1540] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1541] X_c 는 N, CH, CF, CCl 또는 CCH_3 로부터 선택되고;

[1542] R^{11} 은 수소, 할로, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1543] $-Y_5-Z_5$

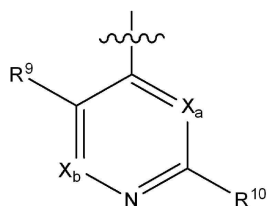
[1544] 식 중,

[1545] Y_5 는 존재하지 않거나 또는 O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ 또는 $S(O)_2N(R^w)$ 이고, 여기서 R^w 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[1546] Z_5 는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 5원 또는 6원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_5 는 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, NR^yR^z , OR^y 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^y 및 R^z 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1547] (77) R^3 은 하기에 나타낸 화학식 A의 기임:

[1548] [화학식 A]



[1549]

[1550] (식 중,

[1551] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1552] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1553] R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1554] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1555] $-Y_3-Z_3$

[1556] 식 중,

[1557] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 0, $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (여기서 $q1$ 은 0, 1 또는 2임), S, SO, SO_2 , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), $N(R^s)C(O)$, $N(R^s)C(O)N(R^t)$, $N(R^s)C(O)O$, OC(O)N(R^s), $S(O)_2N(R^s)$, $N(R^s)SO_2$ 이고, 여기서 R^s 및 R^t 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1558] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)히드록시알킬, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설��파모일, 머캅토, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v 또는 OR^u로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고/되거나; Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:

[1559] $-L_Z-W_Z$

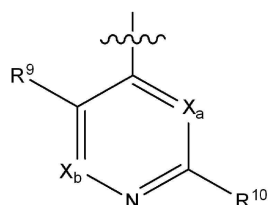
[1560] 식 중,

[1561] L_Z 는 존재하지 않거나 또는 하나 이상의 (1-2C)알킬 기에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

[1562] W_Z 는 아릴, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 4원 내지 7원의 헤테로시클릴, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} 또는 NR^{xa}R^{xb}이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 아릴, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 7원의 헤테로시클릴은 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, 아미노, 시아노 또는 히드록시로 부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환됨);

[1563] (78) R^3 은 하기에 나타낸 화학식 A의 기임:

[1564] [화학식 A]



[1565]

[1566] (식 중,

[1567] $\curvearrowright$ 는 부착점을 나타내고;

[1568] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬,

(1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1569] R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1570] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1571] $-\text{Y}_3-\text{Z}_3$

[1572] 식 중,

[1573] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 0, $\text{N}(\text{R}^s)(\text{CR}^s\text{R}^t)_{q_1}$ (여기서 q_1 은 0, 1 또는 2임), S, SO, SO_2 , C(O), C(O)O , OC(O) , $\text{C(O)N}(\text{R}^s)$, $\text{N}(\text{R}^s)\text{C(O)}$, $\text{N}(\text{R}^s)\text{C(O)N}(\text{R}^t)$, $\text{N}(\text{R}^s)\text{C(O)O}$, $\text{OC(O)N}(\text{R}^s)$, $\text{S(O)}_2\text{N}(\text{R}^s)$, $\text{N}(\text{R}^s)\text{SO}_2$ 이고, 여기서 R^s 및 R^t 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1574] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설��파모일, 머캅토, $\text{C(O)NR}^u\text{R}^v$, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고/되거나; Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:

[1575] $-\text{L}_Z-\text{W}_Z$

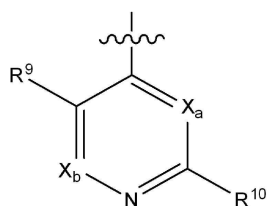
[1576] 식 중,

[1577] L_Z 는 존재하지 않거나 또는 하나 이상의 (1-2C)알킬 기에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

[1578] W_Z 는 아릴, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 4원 내지 7원의 헤테로시클릴, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, C(O)R^{xa} , COOR^{xa} , $\text{C(O)NR}^{xa}\text{R}^{xb}$ 또는 $\text{NR}^{xa}\text{R}^{xb}$ 이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1579] (79) R^3 은 하기에 나타낸 화학식 A의 기임:

[1580] [화학식 A]



[1581]

[1582] (식 중,

[1583] $\curvearrowright$ 는 부착점을 나타내고;

[1584] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 로부터 선택되고;

[1585] R^9 는 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, (1-2C)알킬, (1-2C)알콕시, 시아노, 니트로, 아세틸렌일, CH_2F , CF_2H 또는

는 CF_3 으로부터 선택되고;

[1586] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1587] $-\text{Y}_3-\text{Z}_3$

[1588] 식 중,

[1589] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 0, $\text{N}(\text{R}^s)(\text{CR}^s\text{R}^t)_{q_1}$ (여기서 q_1 은 0, 1 또는 2임), S, SO, SO_2 , C(O), C(O)O , OC(O) , $\text{C(O)N}(\text{R}^s)$, $\text{N}(\text{R}^s)\text{C(O)}$, $\text{N}(\text{R}^s)\text{C(O)N}(\text{R}^t)$, $\text{N}(\text{R}^s)\text{C(O)O}$, $\text{OC(O)N}(\text{R}^s)$, $\text{S(O)}_2\text{N}(\text{R}^s)$, $\text{N}(\text{R}^s)\text{SO}_2$ 이고, 여기서 R^s 및 R^t 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[1590] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, 카르바모일, 설펜모일, 머캅토, $\text{C(O)NR}^u\text{R}^v$, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:

[1591] $-\text{L}_Z-\text{W}_Z$

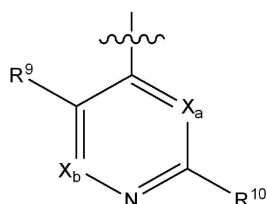
[1592] 식 중,

[1593] L_Z 는 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해서 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

[1594] W_Z 는 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-4C)알콕시, C(O)R^{xa} , COOR^{xa} , $\text{C(O)NR}^{xa}\text{R}^{xb}$ 또는 $\text{NR}^{xa}\text{R}^{xb}$ 이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1595] (80) R^3 은 하기에 나타낸 화학식 A의 기임:

[1596] [화학식 A]



[1597]

[1598] (식 중,

[1599] $\curvearrowright$ 는 부착점을 나타내고;

[1600] X_a 및 X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

[1601] R^9 는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

[1602] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1603] $-\text{Y}_3-\text{Z}_3$

- [1604] 식 중,
- [1605] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $N(R^s)(CH_2)_{q_1}$ (여기서 q_1 은 0, 1 또는 2임), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), N(R^s)C(O) 또는 $S(O)_2N(R^s)$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;
- [1606] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v 또는 OR^u로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 시클로프로필로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:
- [1607] $-L_Z-W_Z$
- [1608] 식 중,
- [1609] L_Z 는 (1-3C)알킬렌이고;
- [1610] W_Z 는 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-2C)알콕시, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} 또는 NR^{xa}R^{xb}이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);
- [1611] (81) R^3 은 하기에 나타낸 화학식 A의 기임:
- [1612] [화학식 A]
-
- [1613]
- [1614] (식 중,
- [1615] ≧는 부착점을 나타내고;
- [1616] X_a 는 CH 또는 N이고;
- [1617] X_b 는 CH, CCl, CF, CBr 또는 CCH₃로부터 선택되고;
- [1618] R^9 는 클로로 또는 시아노로부터 선택되고;
- [1619] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노, 니트로, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:
- [1620] $-Y_3-Z_3$
- [1621] 식 중,
- [1622] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $N(R^s)(CH_2)_{q_1}$ (여기서 q_1 은 0, 1 또는 2임), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), N(R^s)C(O) 또는 $S(O)_2N(R^s)$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;
- [1623] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, (2-4C)알켄일, (2-4C)알킨일, (3-6C)시클로알켄일, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 11원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-4C)알킬, (3-

6C)시클로알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아마이드, 카르복시, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소, (1-4C)알킬 또는 시클로프로필로부터 독립적으로 선택되고/선택되거나; Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:

[1624] $-L_Z-W_Z$

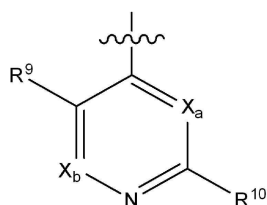
[1625] 식 중,

[1626] L_Z 는 존재하지 않거나 또는 (1-3C)알킬렌이고;

[1627] W_Z 는 페닐, 5원 또는 6원의 헤테로아릴, 6원의 헤테로시클릴, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-2C)알콕시, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ 또는 $NR^{xa}R^{xb}$ 이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택됨);

[1628] (82) R^3 은 하기에 나타낸 화학식 A의 기임:

[1629] [화학식 A]



[1630]

[1631] (식 중,

[1632] $\sim$ 는 부착점을 나타내고;

[1633] X_a 는 CH 또는 N이고;

[1634] X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

[1635] R^9 는 클로로 또는 시아노로부터 선택되고;

[1636] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1637] $-Y_3-Z_3$

[1638] 식 중,

[1639] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $N(R^s)(CH_2)_{q1}$ (여기서 $q1$ 은 0 또는 1임), $C(O)$, $C(O)O$ 또는 $C(O)N(R^s)$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 메틸로부터 선택되고;

[1640] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-6C)시클로알킬, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 9원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-3C)알킬, 시클로프로필, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아마이드, 카르복시, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 Z^3 은 선택적으로 하기 화학식의 기에 의해서 추가로 치환되고:

[1641] $-L_Z-W_Z$

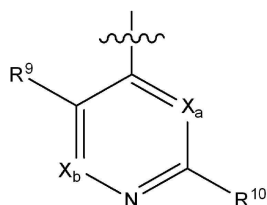
[1642] 식 중,

[1643] L_z 는 (1-3C)알킬렌이고;

[1644] W_z 는 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 시아노, 히드록시, (1-2C)알콕시, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ 또는 $NR^{xa}R^{xb}$ 이고, 여기서 R^{xa} 및 R^{xb} 는 각각 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택됨);

[1645] (83) R^3 은 하기에 나타낸 화학식 A의 기임:

[1646] [화학식 A]



[1647]

[1648] (식 중,

[1649] $\curvearrowright$ 는 부착점을 나타내고;

[1650] X_a 는 CH 또는 N이고;

[1651] X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

[1652] R^9 는 클로로 또는 시아노로부터 선택되고;

[1653] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 시아노 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1654] $-Y_3-Z_3$

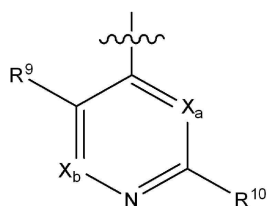
[1655] 식 중,

[1656] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $N(R^s)(CH_2)_{q1}$ (여기서 $q1$ 은 0 또는 1임), $C(O)$, $C(O)O$ 또는 $C(O)N(R^s)$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 메틸로부터 선택되고;

[1657] Z_3 은 수소, (1-6C)알킬, (3-6C)시클로알킬, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 9원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 옥소, (1-3C)알킬, 시클로프로필, 할로, (1-2C)할로알킬, (1-2C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 히드록시, 아미도, 카르복시, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택됨);

[1658] (84) R^3 은 하기에 나타낸 화학식 A의 기임:

[1659] [화학식 A]



[1660]

[1661] (식 중,

[1662]  는 부착점을 나타내고;

[1663] X_a 는 CH 또는 N이고;

[1664] X_b 는 N 또는 CR^{x1} 로부터 선택되고, 여기서 R^{x1} 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, OCH_3 , 시아노 또는 아세틸렌일로부터 선택되고;

[1665] R^9 는 클로로 또는 시아노로부터 선택되고;

[1666] R^{10} 은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시 또는 하기 화학식의 기로부터 선택되고:

[1667] $-Y_3-Z_3$

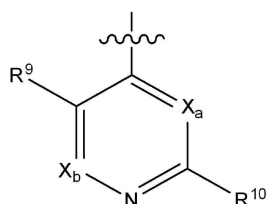
[1668] 식 중,

[1669] Y_3 은 존재하지 않거나 또는 $C(O)N(R^s)$ 이고, 여기서 R^s 는 수소 또는 메틸로부터 선택되고;

[1670] Z_3 은 (3-6C)시클로알킬, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 9원의 헤테로시클릴이고; 여기서 Z_3 은 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, 시아노, 히드록시, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택됨);

[1671] (85) R^3 은 하기에 나타낸 화학식 A의 기임:

[1672] [화학식 A]



[1673]

[1674] (식 중,

[1675]  는 부착점을 나타내고;

[1676] X_a 는 CH 또는 N이고;

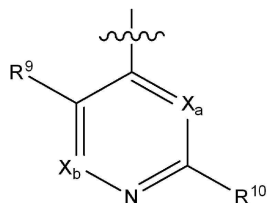
[1677] X_b 는 CH, CCl , CF , CBr 또는 CCH_3 로부터 선택되고;

[1678] R^9 는 클로로 또는 시아노로부터 선택되고;

[1679] R^{10} 은 (3-6C)시클로알킬, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 9원의 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 상기 (3-6C)시클로알킬, 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 9원의 헤테로시클릴은 선택적으로 (1-2C)알킬, 할로, (1-2C)할로알킬, 시아노, 히드록시, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v 또는 OR^u 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환되고, 여기서 R^u 및 R^v 는 각각 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택됨);

[1680] (86) R^3 은 하기에 나타낸 화학식 A의 기임:

[1681] [화학식 A]



[1682]

[1683] (식 중,

[1684]  는 부착점을 나타내고;

[1685] X_a 는 CH 또는 N이고;

[1686] X_b 는 CH, CCl, CF, CBr 또는 CCH₃로부터 선택되고;

[1687] R^9 는 클로로 또는 시아노로부터 선택되고;

[1688] R^{10} 은 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 8원의 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 상기 5원 또는 6원의 헤테로아릴 또는 4원 내지 8원의 헤테로시클릴은 선택적으로 독립적으로 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시알킬, 시아노 또는 히드록시인 하나 이상의 치환기에 의해서 추가로 치환됨);

[1689] (87) R^3 은 상기 단락 54 내지 86 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화학식 A의 화합물임;

[1690] (88) R^3 은 상기 단락 54 내지 76 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화학식 B의 화합물임;

[1691] (89) R^3 은 상기 단락 54 내지 65 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화학식 C의 화합물임.

[1692] 적합하게는, 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원의 헤테로아릴 고리이다.

[1693] 적합하게는, 헤테로시클릴 기는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4, 5원 또는 6원의 헤테로시클릴 고리이다. 가장 적합하게는, 헤테로시클릴 기는 N, O 또는 S로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5, 6 또는 7원의 고리[예를 들어, 모르폴린일(예를 들어, 4-모르폴린일), 피리딘일, 피페라진일, 호모피페라진일 또는 피롤리딘일]이다.

[1694] 적합하게는 아릴 기는 페닐이다.

[1695] 적합하게는, X_1 은 상기 단락 (1) 내지 (9) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 가장 적합하게는, X_1 은 상기 단락 (9)에 정의된 바와 같다.

[1696] 적합하게는, X_2 는 상기 단락 (10) 내지 (14) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 가장 적합하게는, X_2 는 상기 단락 (14)에 정의된 바와 같다.

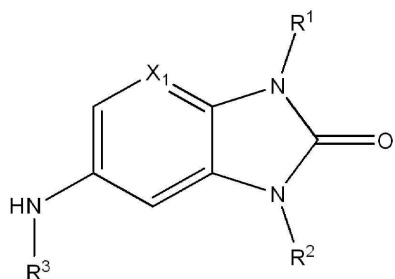
[1697] 적합하게는, R^1 은 상기 단락 (15) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 가장 적합하게는, R^1 은 상기 단락 (31)에 정의된 바와 같다.

[1698] 적합하게는, R^2 는 상기 단락 (32) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 가장 적합하게는, R^2 는 상기 단락 (49) 또는 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[1699] 가장 적합하게는, R^3 은 상기 단락 (54) 내지 (86) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 가장 적합하게는 R^3 은 상기 단락 (86)에 정의된 바와 같다.

[1700] 본 발명의 화합물의 특정 기에서, X_2 는 CH이고, 즉, 화합물은 하기에 나타난 구조식 Ia(화학식 I의 하위 정의) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 및/또는 용매화물을 갖는다:

[1701] [화학식 Ia]



[1702]

[1703] (식 중 X_1 , R^1 , R^2 및 R^3 각각은 상기에 정의된 바와 같음).

[1704] 화학식 Ia의 화합물의 구현예에서:

[1705] X_1 은 상기 단락 (1) 내지 (9) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1706] R^1 은 상기 단락 (15) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1707] R^2 은 상기 단락 (32) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1708] R^3 은 상기 단락 (54) 내지 (86) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[1709] 화학식 Ia의 화합물의 또 다른 구현예에서:

[1710] X_1 은 상기 단락 (9)에 정의된 바와 같고;

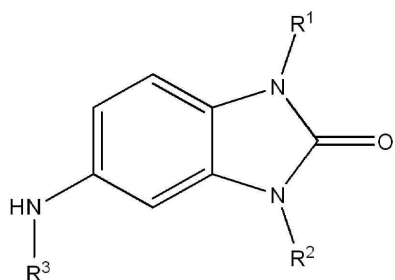
[1711] R^1 은 상기 단락 (28) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1712] R^2 은 상기 단락 (49) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1713] R^3 은 상기 단락 (86)에 정의된 바와 같다.

[1714] 본 발명의 화합물의 특정 기에서, X_1 및 X_2 는 CH이고, 즉, 화합물은 하기에 나타낸 구조식 Ib(화학식 I의 하위 정의) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 및/또는 용매화물을 갖는다:

[1715] [화학식 Ib]



[1716]

[1717] (식 중 R^1 , R^2 및 R^3 각각은 상기에 정의된 바와 같음).

[1718] 화학식 Ib의 화합물의 구현예에서:

[1719] R^1 은 상기 단락 (15) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1720] R^2 은 상기 단락 (32) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1721] R^3 은 상기 단락 (54) 내지 (86) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[1722] 화학식 Ib의 화합물의 또 다른 구현예에서:

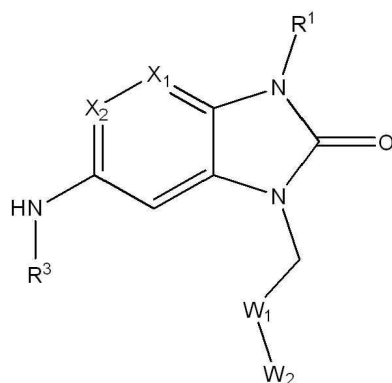
[1723] R^1 은 상기 단락 (28) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1724] R^2 는 상기 단락 (49) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1725] R^3 은 상기 단락 (86)에 정의된 바와 같다.

[1726] 본 발명의 화합물의 특정 기에서, R^2 는 하기에 나타난 화학식을 갖고, 즉, 화합물은 하기에 나타난 구조식 Ic (화학식 I의 하위 정의) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 및/또는 용매화물을 갖는다:

[1727] [화학식 Ic]



[1728]

[1729] (식 중 X_1 , X_2 , R^1 , R^3 , W^1 및 W^2 각각은 상기에 정의된 바와 같음).

[1730] 화학식 Ic의 화합물의 구현예에서:

[1731] X_1 은 상기 단락 (1) 내지 (9) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1732] X_2 는 상기 단락 (10) 내지 (14) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1733] R^1 은 상기 단락 (15) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1734] W^1 및 W^2 는 상기 단락 (32) 내지 (51) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1735] R^3 은 상기 단락 (54) 내지 (86) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[1736] 화학식 Ic의 화합물의 또 다른 구현예에서:

[1737] X_1 은 상기 단락 (9)에 정의된 바와 같고;

[1738] X_2 는 상기 단락 (14)에 정의된 바와 같고;

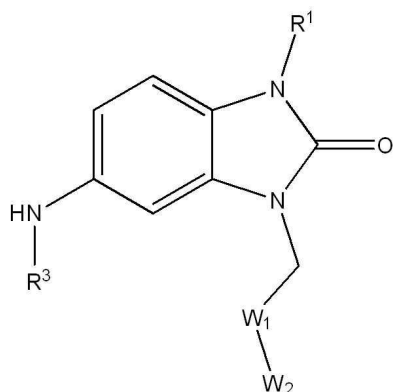
[1739] R^1 은 상기 단락 (28) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1740] W^1 및 W^2 는 상기 단락 (51)에 정의된 바와 같고;

[1741] R^3 은 상기 단락 (86)에 정의된 바와 같다.

[1742] 본 발명의 화합물의 특정 기에서, X_1 및 X_2 는 CH이고, R^2 는 하기에 나타난 화학식을 갖고, 즉, 화합물은 하기에 나타난 구조식 Id(화학식 I의 하위 정의) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 및/또는 용매화물을 갖는다:

[1743] [화학식 Id]



[1744]

[1745] (식 중 R^1 , R^3 , W^1 및 W^2 각각은 상기에 정의된 바와 같음).

[1746] 화학식 Id의 화합물의 구현예에서:

[1747] R^1 은 상기 단락 (15) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1748] W^1 및 W^2 는 상기 단락 (32) 내지 (51) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1749] R^3 은 상기 단락 (54) 내지 (86) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[1750] 화학식 Id의 화합물의 또 다른 구현예에서:

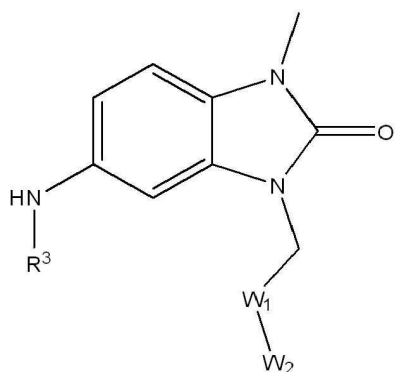
[1751] R^1 은 상기 단락 (28) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1752] W^1 및 W^2 는 상기 단락 (51)에 정의된 바와 같고;

[1753] R^3 은 상기 단락 (86)에 정의된 바와 같다.

[1754] 본 발명의 화합물의 특정 기에서, X_1 및 X_2 는 CH이고, R^1 은 메틸이고, R^2 는 하기에 나타낸 화학식을 갖고, 즉, 화합물은 하기에 나타낸 구조식 Ie(화학식 I의 하위 정의) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 및/또는 용매화물을 갖는다:

[1755] [화학식 Ie]



[1756]

[1757] (식 중 R^3 , W^1 및 W^2 각각은 상기에 정의된 바와 같음).

[1758] 화학식 Ie의 화합물의 구현예에서:

[1759] W^1 및 W^2 는 상기 단락 (32) 내지 (51) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1760] R^3 은 상기 단락 (54) 내지 (86) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

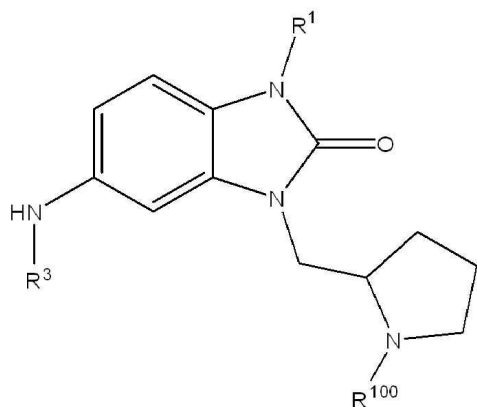
[1761] 화학식 Ie의 화합물의 또 다른 구현예에서:

[1762] W^1 및 W^2 는 상기 단락 (51)에 정의된 바와 같고;

[1763] R^3 은 상기 단락 (86)에 정의된 바와 같다.

[1764] 본 발명의 화합물의 특정 기에서, X_1 및 X_2 는 CH이고, R^2 는 하기에 나타난 화학식을 갖고, 즉, 화합물은 하기에 나타난 구조식 If(화학식 I의 하위 정의) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 및/또는 용매화물을 갖는다:

[1765] [화학식 If]



[1766]

[1767] (식 중 R^1 , R^3 및 R^{100} 각각은 상기에 정의된 바와 같음).

[1768] 화학식 If의 화합물의 구현예에서:

[1769] R^1 은 상기 단락 (15) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1770] R^3 은 상기 단락 (54) 내지 (86) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1771] R^{100} 은 단락 상기 (39) 내지 (41), 또는 (45) 내지 (50) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[1772] 화학식 If의 화합물의 또 다른 구현예에서:

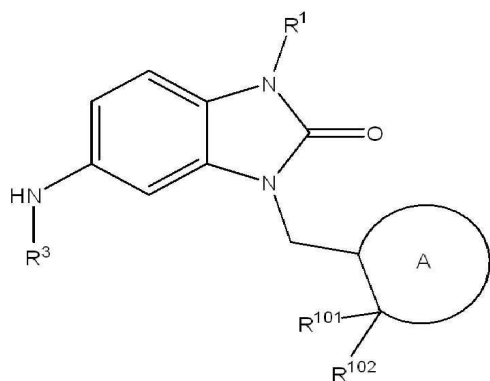
[1773] R^1 은 상기 단락 (28) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1774] R^3 은 상기 단락 (86)에 정의된 바와 같고;

[1775] R^{100} 은 $-C(O)OR^{ab}$ 이고, 여기서 R^{ab} 는 (1-2C)알킬로부터 선택된다.

[1776] 본 발명의 화합물의 특정 기에서, X_1 및 X_2 는 CH이고, R^2 는 하기에 나타난 화학식을 갖고, 즉, 화합물은 하기에 나타난 구조식 Ig(화학식 I의 하위 정의) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 및/또는 용매화물을 갖는다:

[1777] [화학식 Ig]



[1778]

[1779] (식 중 R^1 , R^3 , R^{101} , R^{102} 및 고리 A 각각은 상기에 정의된 바와 같음).

[1780] 화학식 Ig의 화합물의 구현예에서:

[1781] R^1 은 상기 단락 (15) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1782] R^3 은 상기 단락 (54) 내지 (86) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1783] R^{101} , R^{102} 및 고리 A는 단락 (39) 내지 (41), 또는 상기 (43) 내지 (50) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[1784] 화학식 Ig의 화합물의 또 다른 구현예에서:

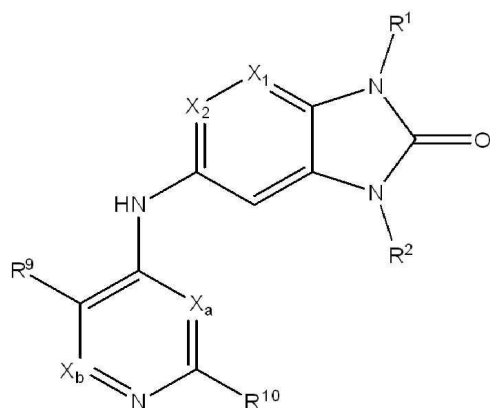
[1785] R^1 은 상기 단락 (28) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1786] R^3 은 상기 단락 (86)에 정의된 바와 같고;

[1787] R^{101} , R^{102} 및 고리 A는 상기 단락 (49) 또는 (50)에 정의된 바와 같다.

[1788] 본 발명의 화합물의 특정 기에서, 화합물은 하기에 나타낸 구조식 Ih(화학식 I의 하위 정의) 또는 이의 약제학 적으로 허용 가능한 염, 수화물 및/또는 용매화물을 갖는다:

[1789] [화학식 Ih]



[1790]

[1791] (식 중 X_1 , X_2 , X_a , X_b , R^1 , R^2 , R^9 및 R^{10} 각각은 상기에 정의된 바와 같음).

[1792] 화학식 Ih의 화합물의 구현예에서:

[1793] X_1 은 상기 단락 (1) 내지 (9) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1794] X_2 는 상기 단락 (10) 내지 (14) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1795] X_a 및 X_b 는 상기 단락 (54) 내지 (86) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1796] R^1 은 상기 단락 (15) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1797] R^2 는 상기 단락 (32) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1798] R^9 는 상기 단락 (54) 내지 (86) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1799] R^{10} 은 상기 단락 (54) 내지 (86) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[1800] 화학식 Ih의 화합물의 또 다른 구현예에서:

[1801] X_1 은 상기 단락 (9)에 정의된 바와 같고;

[1802] X_2 는 상기 단락 (14)에 정의된 바와 같고;

[1803] X_a 및 X_b 는 상기 단락 (83)에 정의된 바와 같고;

[1804] R^1 은 상기 단락 (28) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

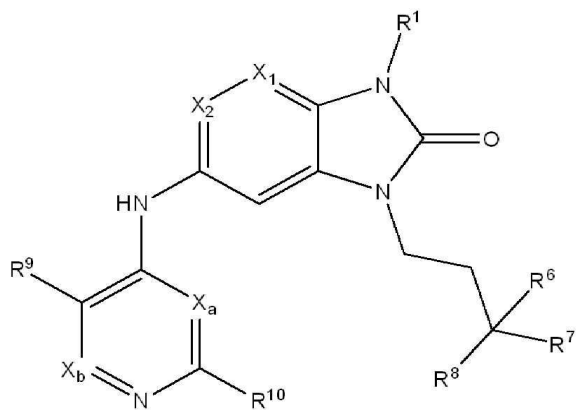
[1805] R^2 는 상기 단락 (51) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1806] R^9 는 상기 단락 (86)에 정의된 바와 같고;

[1807] R^{10} 은 상기 단락 (86)에 정의된 바와 같다.

[1808] 본 발명의 화합물의 특정 기에서, 화합물은 하기에 나타난 구조식 Ij(화학식 I의 하위 정의) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 및/또는 용매화물을 갖는다:

[1809] [화학식 Ij]



[1810]

[1811] (식 중 X_1 , X_2 , X_a , X_b , R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 각각은 상기에 정의된 바와 같음).

[1812] 화학식 Ij의 화합물의 구현예에서:

[1813] X_1 은 상기 단락 (1) 내지 (9) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1814] X_2 는 상기 단락 (10) 내지 (14) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1815] X_a 및 X_b 는 상기 단락 (54) 내지 (86) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1816] R^1 은 상기 단락 (15) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[1817] R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 상기 단락 (50) 내지 (51) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

- [1818] R^9 는 상기 단락 (54) 내지 (86) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;
- [1819] R^{10} 은 상기 단락 (54) 내지 (86) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.
- [1820] 화학식 Ij의 화합물의 또 다른 구현예에서:
- [1821] X_1 은 상기 단락 (9)에 정의된 바와 같고;
- [1822] X_2 는 상기 단락 (14)에 정의된 바와 같고;
- [1823] X_a 및 X_b 는 상기 단락 (86)에 정의된 바와 같고;
- [1824] R^1 은 상기 단락 (28) 내지 (31) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;
- [1825] R^6 은 OH이고;
- [1826] R^7 및 R^8 은 CH_3 이고;
- [1827] R^9 는 상기 단락 (86)에 정의된 바와 같고;
- [1828] R^{10} 은 상기 단락 (86)에 정의된 바와 같다.
- [1829] 본 발명의 특정 화합물은 본 출원에 예시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 중 임의의 것, 및 특히 하기 중 임의의 것을 포함한다:
- [1830] 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-*N*-메틸-피리딘-2-카르복스아미드;
- [1831] 2-클로로-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-6-메틸-피리딘-3-카르보니트릴;
- [1832] 6-클로로-5-시아노-4-[(1,3-디메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-2-카르복실산;
- [1833] 6-클로로-5-시아노-*N*-메틸-4-[[1-메틸-2-옥소-3-[(3*S*)-3-피라졸-1-일부틸]벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드;
- [1834] 6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3*R*)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실산;
- [1835] 6-클로로-5-시아노-*N*-메틸-4-[(1-메틸-2-옥소-3-*H*-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-2-카르복스아미드;
- [1836] 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-2-옥소-1-(테트라히드로피란-4-일메틸)벤즈이미다졸-5-일]아미노]-*N*-메틸-피리딘-2-카르복스아미드;
- [1837] 에틸 7-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복실레이트;
- [1838] 2-클로로-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [1839] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3- 메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [1840] 2-브로모-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [1841] 2-클로로-4-[[3-[(3*R*)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-6-메틸-피리딘-3-카르보니트릴;
- [1842] 5-[(2,5-디클로로-4-피리딜)아미노]-3-[(3*R*)-3-히드록시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온;
- [1843] 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온;
- [1844] 에틸 7-[[3-[(3*R*)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복실레이트;

- [1845] 4-클로로-6-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리미딘-5-카르보니트릴;
- [1846] 5-[(2,3-디클로로-4-피리딜)아미노]-3-[(3*R*)-3-히드록시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온;
- [1847] 에틸 3-플루오로-7-((3-(2-히드록시부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트;
- [1848] 메틸 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;
- [1849] 에틸 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;
- [1850] 이소프로필 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;
- [1851] 에틸 6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3*R*)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;
- [1852] 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실산;
- [1853] 메틸 3-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-프로판오에이트;
- [1854] 메틸 4-[6-[(5-클로로-2-메틸-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [1855] 6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3*R*)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-*N*-메틸-피리딘-2-카르복스아미드;
- [1856] 메틸 4-[6-[[2-클로로-3-시아노-6-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [1857] 메틸 (2*S*)-2-아미노-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트;
- [1858] 메틸 4-[6-[[2-클로로-3-시아노-6-(메틸카르바모일)-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [1859] 메틸 4-[6-[[6-(부트-3-인일카르바모일)-2-클로로-3-시아노-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [1860] 메틸 4-[6-[[2-클로로-3-시아노-6-(디메틸카르바모일)-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [1861] 6-클로로-5-시아노-*N*-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-[(1,3-디메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-2-카르복스아미드;
- [1862] 에틸 7-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트;
- [1863] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-히드록시-부탄오에이트;
- [1864] 2-클로로-4-[[3-(2,3-디히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [1865] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메톡시-부탄오에이트;
- [1866] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메톡시-부탄오에이트;
- [1867] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트;
- [1868] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-(시클로프로필메톡시)부탄오에이트;

- [1869] 2-클로로-4-[[3-(2-히드록시-3-피라졸-1-일-프로필)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [1870] 2-클로로-4-[[3-(2-시아노부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [1871] 2-클로로-4-[[3-[(3S)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [1872] 메틸 2-[[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]시클로헥탄카르복실레이트;
- [1873] 메틸 (2R)-2-아미노-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트;
- [1874] *N*-[3-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-1-메틸-프로필]아세트아미드;
- [1875] 5-클로로-*N*-에틸-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드;
- [1876] 5-[[5-클로로-2-(3,5-디메틸피라졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온;
- [1877] 5-((5-클로로-2-((3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1878] 에틸 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트;
- [1879] 에틸 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트;
- [1880] 5-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1881] 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3,5-디히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1882] 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1883] 5-((5-클로로-2-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1884] 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1885] 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-*N,N*-디메틸피페리딘-4-카르복스아미드;
- [1886] 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1887] 1-(5-클로로-4-((3-(3,5-디히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-*N,N*-디메틸피페리딘-4-카르복스아미드;
- [1888] 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-*N,N*-디메틸피페리딘-4-카르복스아미드;
- [1889] 5-((5-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

- [1890] 5-((5-클로로-2-(4-클로로-3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1891] 6-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1892] 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1893] 5-((5-브로모-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1894] 5-((5-클로로-2-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1895] 5-((5-클로로-2-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1896] 5-((5-클로로-2-(1H-인다졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1897] 5-((5-클로로-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1898] 2-클로로-4-((3-(2-(1-히드록시시클로부틸)에틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1899] 2-클로로-4-((1-메틸-3-(2-(메틸설포닐)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1900] 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-(3-옥소펜틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1901] 2-클로로-4-((1-메틸-3-((2-메틸테트라히드로푸란-3-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1902] 2-클로로-4-((1-메틸-3-(2-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1903] tert-부틸 2-((6-((2-클로로-3-시아노피리딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트;
- [1904] 5-((6-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-(2-히드록시프로판-2-일)-3-메틸옥사졸리딘-2-온;
- [1905] 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-카르복사미드;
- [1906] 5-((5-클로로-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1907] 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1908] 5-((5-클로로-2-(이소프로필아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1909] 5-((5-클로로-2-(3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1910] 5-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1911] 5-((5-클로로-2-(에틸(메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-

2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

- [1912] 5-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1913] 5-((5-클로로-2-(2,2-디메틸-6-(트리플루오로메틸)모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1914] 5-((6-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-에틸-3-메틸옥사졸리딘-2-온;
- [1915] 5-((6-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-에틸-3-메틸옥사졸리딘-2-온;
- [1916] 5-((6-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-에틸옥사졸리딘-2-온;
- [1917] 5-((6-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-에틸옥사졸리딘-2-온;
- [1918] 5-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1919] 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1920] 5-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1921] 5-((5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1922] 5-((5-클로로-2-모르폴리노피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1923] 5-((5-클로로-2-((2S,6R)-2-시클로프로필-6-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1924] 5-((5-클로로-2-((2R,6R)-2-시클로프로필-6-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1925] 5-((5-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1926] 5-((2-브로모-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1927] 2-클로로-4-((3-((5-에틸-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1928] 4-클로로-6-((6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-5-카르보니트릴;
- [1929] 2-클로로-4-((3-((5-에틸-3-메틸-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1930] 2-클로로-4-((6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1931] 5-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1932] 5-((5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조

[d]이미다졸-2-온;

- [1933] 3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-5-((2,5,6-트리클로로피리미딘-4-일)아미노)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1934] (R)-6-클로로-5-시아노-4-((3-(3-메톡시부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)-N-메틸피롤린아미드;
- [1935] 4-((3-(3-아세트아미도-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)-6-클로로-5-시아노-N-메틸피롤린아미드;
- [1936] 5-((5,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1937] 2-클로로-4-((3-(((1S,2S)-2-에틸-2-히드록시시클로펜틸)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1938] 2-클로로-4-((3-(((1S,2S)-2-히드록시-2-메틸시클로펜틸)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1939] 5-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1940] 5-((5-클로로-2-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1941] 5-((5-클로로-2-(2,4-디메틸티아졸-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1942] 5-((5-클로로-2-(티오펜-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1943] 5-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1944] 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-((4-(2,2,2-트리플루오로에틸)모르폴린-3-일)메틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1945] 2-클로로-4-((3-(2-(디메틸아미도)부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1946] (S)-2-클로로-4-((3-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1947] 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-일)메틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1948] (S)-2-클로로-4-((3-((1-(2-플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1949] (S)-2-클로로-4-((3-((1-(2-히드록시에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1950] 2-클로로-4-((3-(((2R,4S)-4-플루오로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1951] 2-클로로-4-((3-(3-(에틸아미노)부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1952] 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸헥스-5-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1953] 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;

노)니코티노니트릴;

- [1954] 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸헨틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1955] 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-(4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-메틸부틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1956] 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-2,3-디메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1957] 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-3,4-디메틸헨틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1958] 5-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1959] 5-((5-클로로-2-(2-(트리플루오로메틸)모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1960] 5-((3-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1961] 5-((2,3-디클로로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1962] 5-((3-브로모피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1963] 5-((5-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1964] 5-((3-클로로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1965] 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1966] 5-((5-클로로-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1967] (S)-5-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1968] (S)-7-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)-5-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보니트릴;
- [1969] 2-클로로-4-((1-메틸-3-(2-(2-메틸옥시란-2-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1970] 2-클로로-4-((3-(2-(3,5-디메틸-2-옥소옥사졸리딘-5-일)에틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1971] 2-클로로-4-((1-메틸-3-((5-메틸-2-옥소옥사졸리딘-4-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1972] (S)-5-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸-3-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1973] 5-((5-클로로-2-((3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1974] 5-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1975] 5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-

1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

- [1976] 5-((5-클로로-2-(3,3-디플루오로-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1977] 5-((5-클로로-2-(2,2-디플루오로-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1978] 5-((5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1979] 5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1980] 5-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1981] 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리딘-2-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-카르복사미드;
- [1982] (R)-2-클로로-4-((3-(3-히드록시부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1983] (S)-2-클로로-4-((3-((1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [1984] 5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1985] 5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-(메톡시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1986] 5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1987] 5-((5-클로로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1988] 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1989] 5-((2-((1R,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1990] 5-((2-((1R,5S)-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1991] 5-((5-클로로-2-((3aR,7aS)-옥타히드로-2H-이소인돌-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1992] 5-((5-클로로-2-((3R,4S)-3,4-디메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1993] 6-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온;
- [1994] 6-((5-클로로-2-((3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온;
- [1995] 5-((5-클로로-2-(8,8-디플루오로-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1996] 5-((2-((1r,3r,5r,7r)-2-아자아다만탄-2-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메

틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

- [1997] 4-클로로-6-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1998] 5-((5-클로로-2-(3-(메톡시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [1999] 5-((5-클로로-2-(6,6-디플루오로-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2000] 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2001] 5-((5-클로로-2-((3R,5S)-3,5-디메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2002] 5-((5-클로로-2-(3-페닐피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2003] 5-((2-(4-((1H-피라졸-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2004] 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2005] 5-((5-클로로-2-((3R,5S)-3,5-디메틸피페리딘-1-카르보닐)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2006] 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-카르보닐)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2007] 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2008] 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2009] 에틸 (E)-4-(5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔오에이트;
- [2010] 5-((5-클로로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2011] 5-[[5-클로로-2-[(3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-(2-히드록시에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)벤조이미다졸-2-온;
- [2012] 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(2,2-디메톡시에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2013] 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카르보니트릴;
- [2014] 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-카르보니트릴;
- [2015] 5-((5-클로로-2-(4-(모르폴리노메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2016] 5-((5-클로로-2-(3-(모르폴리노메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2017] 5-((5-클로로-2-(2-메틸-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-

히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

- [2018] 5-((5-클로로-2-(1-메틸-1,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2019] 5-((5-클로로-2-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2020] 5-((5-클로로-2-(4-모르폴리노피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2021] 5-((2-(4-(1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온; or
- [2022] 5-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온.
- [2023] 본 발명의 특정 화합물은 본 출원에 예시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 중 임의의 것, 및 특히 하기 중 임의의 것을 포함한다:
- [2024] 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-N-메틸-피리딘-2-카르복스아미드;
- [2025] 2-클로로-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-6-메틸-피리딘-3-카르보니트릴;
- [2026] 6-클로로-5-시아노-4-[(1,3-디메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-2-카르복실산;
- [2027] 6-클로로-5-시아노-N-메틸-4-[[1-메틸-2-옥소-3-[(3S)-3-피라졸-1-일부틸]벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드;
- [2028] 6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실산;
- [2029] 6-클로로-5-시아노-N-메틸-4-[(1-메틸-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-2-카르복스아미드;
- [2030] 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-2-옥소-1-(테트라히드로피란-4-일메틸)벤즈이미다졸-5-일]아미노]-N-메틸-피리딘-2-카르복스아미드;
- [2031] 에틸 7-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트;
- [2032] 2-클로로-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [2033] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3- 메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [2034] 2-브로모-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [2035] 2-클로로-4-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-6-메틸-피리딘-3-카르보니트릴;
- [2036] 5-[(2,5-디클로로-4-피리딜)아미노]-3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온;
- [2037] 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온;
- [2038] 에틸 7-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피라졸로-[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트;
- [2039] 4-클로로-6-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리미딘-5-카르보니트릴;
- [2040] 5-[(2,3-디클로로-4-피리딜)아미노]-3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온;
- [2041] 에틸 3-플루오로-7-((3-(2-히드록시부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]-이미다졸-5-일)아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트;

- [2042] 메틸 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;
- [2043] 에틸 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;
- [2044] 이소프로필 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;
- [2045] 에틸 6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3*R*)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;
- [2046] 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실산;
- [2047] 메틸 3-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-프로판오에이트;
- [2048] 메틸 4-[6-[(5-클로로-2-메틸-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [2049] 6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3*R*)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-*N*-메틸-피리딘-2-카르복스아미드;
- [2050] 메틸 4-[6-[[2-클로로-3-시아노-6-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [2051] 메틸 (2*S*)-2-아미노-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트;
- [2052] 메틸 4-[6-[[2-클로로-3-시아노-6-(메틸카르바모일)-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [2053] 메틸 4-[6-[[6-(부트-3-인일카르바모일)-2-클로로-3-시아노-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [2054] 메틸 4-[6-[[2-클로로-3-시아노-6-(디메틸카르바모일)-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [2055] 6-클로로-5-시아노-*N*-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-[(1,3-디메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-2-카르복스아미드;
- [2056] 에틸 7-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복실레이트;
- [2057] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-히드록시-부탄오에이트;
- [2058] 2-클로로-4-[[3-(2,3-디히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [2059] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메톡시-부탄오에이트;
- [2060] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-에톡시-부탄오에이트;
- [2061] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트;
- [2062] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-(시클로프로필메톡시)부탄오에이트;
- [2063] 2-클로로-4-[[3-(2-히드록시-3-피라졸-1-일-프로필)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [2064] 2-클로로-4-[[3-(2-시아노부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [2065] 2-클로로-4-[[3-[(3*S*)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;

- [2066] 메틸 2-[[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]시클로펜탄카르복실레이트;
- [2067] 메틸 (2R)-2-아미노-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트;
- [2068] *N*-[3-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-1-메틸-프로필]아세트아미드;
- [2069] 5-클로로-*N*-에틸-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드;
- [2070] 5-[[5-클로로-2-(3,5-디메틸피라졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온;
- [2071] 5-((5-클로로-2-((3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2072] 에틸
1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트;
- [2073] 에틸
1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트;
- [2074] 5-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2075] 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3,5-디히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2076] 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2077] 5-((5-클로로-2-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2078] 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2079] 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-*N,N*-디메틸피페리딘-4-카르복스아미드;
- [2080] 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2081] 1-(5-클로로-4-((3-(3,5-디히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-*N,N*-디메틸피페리딘-4-카르복스아미드;
- [2082] 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-*N,N*-디메틸피페리딘-4-카르복스아미드;
- [2083] 5-((5-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2084] 5-((5-클로로-2-(4-클로로-3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2085] 6-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;

- [2086] 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2087] 5-((5-브로모-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2088] 5-((5-클로로-2-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2089] 5-((5-클로로-2-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2090] 5-((5-클로로-2-(1H-인다졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2091] 5-((5-클로로-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2092] 2-클로로-4-((3-(2-(1-히드록시시클로부틸)에틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2093] 2-클로로-4-((1-메틸-3-(2-(메틸설포닐)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2094] 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-(3-옥소펜틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2095] 2-클로로-4-((1-메틸-3-((2-메틸테트라히드로푸란-3-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2096] 2-클로로-4-((1-메틸-3-(2-(2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2097] tert-부틸 2-((6-((2-클로로-3-시아노피리딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트;
- [2098] 5-((6-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-(2-히드록시프로판-2-일)-3-메틸옥사졸리딘-2-온;
- [2099] 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-카르복사미드;
- [2100] 5-((5-클로로-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2101] 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2102] 5-((5-클로로-2-(이소프로필아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2103] 5-((5-클로로-2-(3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2104] 5-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2105] 5-((5-클로로-2-(에틸(메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2106] 5-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2107] 5-((5-클로로-2-(2,2-디메틸-6-(트리플루오로메틸)모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부

틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

- [2108] 5-((6-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-에틸-3-메틸옥사졸리딘-2-온;
- [2109] 5-((6-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-에틸-3-메틸옥사졸리딘-2-온;
- [2110] 5-((6-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-에틸옥사졸리딘-2-온;
- [2111] 5-((6-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-에틸옥사졸리딘-2-온;
- [2112] 5-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2113] 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2114] 5-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2115] 5-((5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2116] 5-((5-클로로-2-모르폴리노피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2117] 5-((5-클로로-2-((2S,6R)-2-시클로프로필-6-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2118] 5-((5-클로로-2-((2R,6R)-2-시클로프로필-6-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2119] 5-((5-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2120] 5-((2-브로모-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2121] 2-클로로-4-((3-((5-에틸-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2122] 4-클로로-6-((6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-5-카르보니트릴;
- [2123] 2-클로로-4-((3-((5-에틸-3-메틸-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2124] 2-클로로-4-((6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2125] 5-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2126] 5-((5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2127] 3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-5-((2,5,6-트리클로로피리미딘-4-일)아미노)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2128] (R)-6-클로로-5-시아노-4-((3-(3-메톡시부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)-

N-메틸피콜린아미드;

- [2129] 4-((3-(3-아세트아미도-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)-6-클로로-5-시아노-N-메틸피콜린아미드;
- [2130] 5-((5,6-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2131] 2-클로로-4-((3-(((1S,2S)-2-에틸-2-히드록시시클로펜틸)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2132] 2-클로로-4-((3-(((1S,2S)-2-히드록시-2-메틸시클로펜틸)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2133] 5-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2134] 5-((5-클로로-2-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2135] 5-((5-클로로-2-(2,4-디메틸티아졸-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2136] 5-((5-클로로-2-(티오펜-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2137] 5-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2138] 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-((4-(2,2,2-트리플루오로에틸)모르폴린-3-일)메틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2139] 2-클로로-4-((3-(2-(디메틸아미노)부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2140] (S)-2-클로로-4-((3-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2141] 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-일)메틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2142] (S)-2-클로로-4-((3-((1-(2-플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2143] (S)-2-클로로-4-((3-((1-(2-히드록시에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2144] 2-클로로-4-((3-(((2R,4S)-4-플루오로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2145] 2-클로로-4-((3-(3-(에틸아미노)부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2146] 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸헥스-5-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2147] 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2148] 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2149] 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-(4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-메틸부틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-

5-일)아미노)니코티노니트릴;

- [2150] 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-2,3-디메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2151] 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-3,4-디메틸헨틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2152] 5-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2153] 5-((5-클로로-2-(2-(트리플루오로메틸)모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2154] 5-((3-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2155] 5-((2,3-디클로로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2156] 5-((3-브로모피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2157] 5-((5-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2158] 5-((3-클로로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2159] 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2160] 5-((5-클로로-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2161] (S)-5-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2162] (S)-7-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)-5-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보니트릴;
- [2163] 2-클로로-4-((1-메틸-3-(2-(2-메틸옥시란-2-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2164] 2-클로로-4-((3-(2-(3,5-디메틸-2-옥소옥사졸리딘-5-일)에틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2165] 2-클로로-4-((1-메틸-3-((5-메틸-2-옥소옥사졸리딘-4-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴;
- [2166] (S)-5-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸-3-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2167] 5-((5-클로로-2-((3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2168] 5-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2169] 5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2170] 5-((5-클로로-2-(3,3-디플루오로-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2171] 5-((5-클로로-2-(2,2-디플루오로-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부

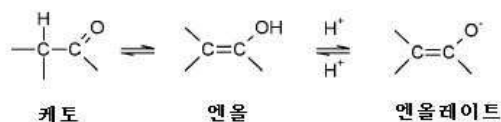
틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;

- [2172] 5-((5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2173] 5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온;
- [2174] 5-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온; 또는
- [2175] 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리딘-2-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-카르복스아미드.
- [2176] 본 발명의 특정 화합물은 본 출원에 예시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 중 임의의 것, 및 특히 하기 중 임의의 것을 포함한다:
- [2177] 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-N-메틸-피리딘-2-카르복스아미드;
- [2178] 2-클로로-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-6-메틸-피리딘-3-카르보니트릴;
- [2179] 6-클로로-5-시아노-4-[(1,3-디메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-2-카르복실산;
- [2180] 6-클로로-5-시아노-N-메틸-4-[[1-메틸-2-옥소-3-[(3S)-3-피라졸-1-일부틸]벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드;
- [2181] 6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실산;
- [2182] 6-클로로-5-시아노-N-메틸-4-[(1-메틸-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-2-카르복스아미드;
- [2183] 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-2-옥소-1-(테트라히드로피란-4-일메틸)벤즈이미다졸-5-일]아미노]-N-메틸-피리딘-2-카르복스아미드;
- [2184] 에틸 7-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트;
- [2185] 2-클로로-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [2186] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3- 메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [2187] 2-브로모-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [2188] 2-클로로-4-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-6-메틸-피리딘-3-카르보니트릴;
- [2189] 5-[(2,5-디클로로-4-피리딜)아미노]-3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온;
- [2190] 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온;
- [2191] 에틸 7-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피라졸로-[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트;
- [2192] 4-클로로-6-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리미딘-5-카르보니트릴;
- [2193] 5-[(2,3-디클로로-4-피리딜)아미노]-3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온;
- [2194] 에틸 3-플루오로-7-((3-(2-히드록시부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]-이미다졸-5-일)아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트;
- [2195] 메틸 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;

- [2196] 에틸 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;
- [2197] 이소프로필 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;
- [2198] 에틸 6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3*R*)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;
- [2199] 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실산;
- [2200] 메틸 3-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-프로판오에이트;
- [2201] 메틸 4-[6-[(5-클로로-2-메틸-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [2202] 6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3*R*)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-*N*-메틸-피리딘-2-카르복스아미드;
- [2203] 메틸 4-[6-[[2-클로로-3-시아노-6-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [2204] 메틸 (2*S*)-2-아미노-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트;
- [2205] 메틸 4-[6-[[2-클로로-3-시아노-6-(메틸카르바모일)-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [2206] 메틸 4-[6-[[6-(부트-3-인일카르바모일)-2-클로로-3-시아노-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [2207] 메틸 4-[6-[[2-클로로-3-시아노-6-(디메틸카르바모일)-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트;
- [2208] 6-클로로-5-시아노-*N*-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-[(1,3-디메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-2-카르복스아미드;
- [2209] 에틸 7-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-5-카르복실레이트;
- [2210] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-히드록시-부탄오에이트;
- [2211] 2-클로로-4-[[3-(2,3-디히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [2212] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메톡시-부탄오에이트;
- [2213] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-에톡시-부탄오에이트;
- [2214] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트;
- [2215] 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-(시클로프로필메톡시)부탄오에이트;
- [2216] 2-클로로-4-[[3-(2-히드록시-3-피라졸-1-일-프로필)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [2217] 2-클로로-4-[[3-(2-시아노부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [2218] 2-클로로-4-[[3-[(3*S*)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴;
- [2219] 메틸 2-[[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]시클로펜탄카르복실레이트;

- [2220] 메틸 (2*R*)-2-아미노-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트;
- [2221] *N*-[3-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-1-메틸-프로필]아세트아미드;
- [2222] 5-클로로-*N*-에틸-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드; 또는
- [2223] 5-[[5-클로로-2-(3,5-디메틸피라졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온.
- [2224] 화학식 I 또는 하위-화학식 Ia 내지 하위-화학식 Ij의 화합물을 구성하는 다양한 작용기 및 치환체는 전형적으로 화학식 I의 화합물의 분자량이 1000을 초과하지 않도록 선택된다. 보다 통상적으로는, 상기 화합물의 분자량은 900 미만, 예컨대, 800 미만, 또는 750 미만, 또는 700 미만, 또는 650 미만일 것이다. 보다 바람직하게는, 분자량은 600 미만, 예컨대, 550 이하이다.
- [2225] 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예컨대, 충분히 염기성인 본 발명의 화합물의 산-부가 염, 예를들어, 예컨대, 무기 또는 유기 산, 예컨대, 염산, 브롬화수소, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 포름산, 시트르산, 메탄 설포네이트 또는 말레산과의 산-부가 염이다. 또한, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염은, 알칼리 금속 염, 예컨대, 소듐 또는 포타슘 염, 알칼리 토금속 염, 예컨대, 칼슘 또는 마그네슘 염, 암모늄 염 또는 약제학적으로 허용 가능한 양이온을 생성하는 유기 염기, 예컨대, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시 에틸)아민과의 염이다.
- [2226] 동일한 분자식을 갖지만 이의 원자의 결합의 특성 또는 순서, 또는 공간에서 이의 원자의 배열이 다른 화합물은 "이성질체"라고 지칭한다. 공간에서 이의 원자의 배열이 다른 이성질체를 "입체이성질체"라고 한다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체를 "부분입체이성질체"라고 하고, 서로 겹쳐지지 않는 거울상 입체이성질체를 "거울상 이성질체"라고 한다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 이는, 예컨대, 4개의 상이한 기에 결합하며 한 쌍의 거울상 이성질체가 가능하다. 거울상 이성질체는 이의 비대칭 중심의 절대적 배열(configuration)을 특징으로 할 수 있으며, Cahn 및 Prelog의 R-및 S-시퀀싱 규칙에 의해 기술되거나, 분자가 우회전성 또는 좌회전성(즉, 각각(+) 또는 (-)-이성질체와 같이)과 같이 편광된 빛의 면을 회전시키는 방식으로 기술된다. 키랄 화합물은 개별적인 거울상 이성질체로서 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물을 "라세미체 혼합물"이라고 한다.
- [2227] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있다; 이러한 화합물은 따라서 개별적인 (R)- 또는 (S)-입체이성질체로서 또는 이들의 혼합물로서 생산될 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 특정 화합물의 설명 또는 명칭은 개별적인 거울상 이성질체 및 이의 혼합물, 이의 라세미체 또는 다른것들 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 입체화학의 결정 및 입체이성질체의 분리에 대한 방법이 당업계에 잘-공지되어 있으며(문헌[Chapter 4 of "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001]의 논의 참조), 예컨대, 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해, 또는 라세미 형태의 분해에 의한 것이다. 본 발명의 일부 화합물은 기하 이성질체 중심(E- 및 Z-이성질체)을 가질 수 있다. 본 발명은 항증식 활성을 갖는 모든 광학, 부분입체이성질체, 및 기하 이성질체 및 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [2228] 본 발명은 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함하는 본 명세서에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 포함한다. 예를 들어, H는 ¹H, ²H(D), 및 ³H(T)를 포함하여 임의의 동위원소 형태일 수 있고; C는 ¹²C, ¹³C, 및 ¹⁴C를 포함하여 임의의 동위원소 형태일 수 있고; O는 ¹⁶O 및 ¹⁸O를 포함하여 임의의 동위원소 형태일 수 있다.
- [2229] 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 특정 화합물은 용매화 및 비용매화된 형태, 예컨대, 수화된 형태로 존재할 수 있음이 또한 이해되어야 한다. 본 발명은 항증식 활성을 갖는 모든 이와 같은 용매화된 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [2230] 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 특정 화합물은 다형성을 나타낼 수 있고, 본 발명은 항증식 활성을 갖는 이와 같은 모든 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[2231] 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물은 다수의 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물에 대한 언급은 모든 이러한 형태를 포함한다. 의심을 피하기 위해, 화합물이 다수의 호변이성질체 형태 중 하나로 존재할 수 있는 경우, 그리고 단 하나가 특이적으로 기술되거나 도시된 경우, 모든 다른 것들은 그럼에도 불구하고 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij에 포함된다. 호변이성질체 형태의 예는 케토-, 엔올- 및 엔올레이트-형태, 예컨대, 다음의 호변이성 쌍을 포함한다: 케토/엔올(아래 도시됨), 이민/엔아민, 아마이드/이미노 알코올, 아마딘/아미딘, 니트로소/옥심, 테오케톤/엔에티올, 및 니트로/아시-니트로.



[2232]

[2233] 아민 작용을 함유하는 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물은 또한 N-옥시드를 형성할 수 있다. 본 명세서에서 아민 작용을 함유하는 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물에 대한 지칭은 또한 N-옥시드를 포함한다. 화합물이 일부 아민 작용을 함유하는 경우, 하나 이상의 질소 원자는 산화되어 N-옥시드를 형성할 수 있다. N-옥시드의 특정 예는 3차 아민의 N-옥시드 또는 질소-함유 헤테로사이클의 질소 원자이다. N-옥시드는 상응하는 아민을 산화제, 예컨대, 과산화수소 또는 과-산(예컨대, 퍼옥시카복실산)으로 처리함으로써 형성될 수 있고, 예컨대, 문헌 [*Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages]을 참조하라. 보다 특히, N-옥시드는, 예컨대, 불활성 용매, 예컨대, 디클로로메탄 중에서 아민 화합물을 m-클로로퍼옥시 벤조산(mCPBA)으로 반응시키는 문헌 [L. W. Deady(*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514)]의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[2234]

화학식 I 및 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물은 인간 또는 동물의 체내에서 분해되어 본 발명의 화합물을 방출하는 전구-약물 형태로 투여될 수 있다. 전구-약물은 본 발명의 화합물의 물리적 특성 및/또는 약물동태학적 특성을 변경시키기 위해 사용될 수 있다. 전구-약물은 본 발명의 화합물이 특성-변형 기가 부착될 수 있는 적합한 기 또는 치환체를 함유하는 경우 형성될 수 있다. 전구-약물의 예는 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물에서 카르복시 기 또는 히드록시 기에서 형성될 수 있는 생체내에서 절단 가능한 에스테르 유도체, 및 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물의 카르복시 기 또는 아미노 기에서 형성될 수 있는 생체내에서 절단 가능한 아마이드 유도체를 포함한다.

[2235]

따라서, 본 발명은 유기 합성에 의해 제조 가능한 경우, 및 인간 또는 동물의 체내에서 이의 전구-약물의 절단에 의해 제조 가능한 경우, 본 명세서에서 앞서 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물을 포함한다. 따라서, 본 발명은 유기 합성 방법에 의해 생산된 화학식 I 및 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물, 및 또한 인간 또는 동물의 체내에서 전구 화합물의 대사에 의해 생산되는 화합물을 포함하며, 즉, 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물은 합성적으로-생산되는 화합물 또는 대사적으로 생산되는 화합물일 수 있다.

[2236]

화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 전구-약물은 바람직하지 않은 약리학적 활성이 없고 과도한 독성이 없는, 인간 또는 동물의 체내에 투여하기에 적합한 것으로 합리적인 의학적 판단에 기초한 것이다.

[2237] 다양한 형태의 전구-약물이, 예컨대, 다음의 문헌에 기술되어 있다:-

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) J. Rautio, et al. Nature Reviews Drug Discovery (2018);
- h) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; and

[2238] i) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

[2239] 카르복시 기를 갖는 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 전구-약물은, 예컨대, 생체내에서 절단 가능한 이의 에스테르이다. 카르복시 기를 함유하는 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물의 생체내에서 절단 가능한 에스테르는, 예컨대, 인간 또는 동물의 체내에서 절단되어 모(parent) 산을 생성하는 약제학적으로 허용 가능한 에스테르이다. 카르복시에 대한 적합한 약제학적으로 허용 가능한 에스테르는 C₁₋₆알킬 에스테르, 예컨대, 메틸, 에틸 및 *tert*-부틸, C₁₋₆알콕시메틸 에스테르, 예컨대, 메톡시메틸 에스테르, C1-6알칸오일옥시메틸 에스테르, 예컨대, 피발로일옥시메틸 에스테르, 3-프탈리딜 에스테르, C3-8사이클로알킬카르보닐옥시-C1-6알킬 에스테르, 예컨대, 사이클로헥틸카르보닐옥시메틸 및 1-사이클로헥실카르보닐옥시에틸 에스테르, 2-옥소-1,3-디옥솔레닐메틸 에스테르, 예컨대, 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일메틸 에스테르 및 C1-6알콕시카르보닐옥시-C1-6알킬 에스테르, 예컨대, 메톡시카르보닐옥시메틸 및 1-메톡시카르보닐옥시에틸 에스테르를 포함한다.

[2240] 히드록시 기를 포함하는 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 전구-약물은, 예를 들어 생체내에서 절단 가능한 이의 에스테르 또는 에테르이다. 히드록시 기를 함유하는 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물의 생체내에서 절단 가능한 에스테르 또는 에테르는, 예를 들어 인간 또는 동물의 체내에서 절단되어 모 히드록시 화합물을 생성하는 약제학적으로 허용 가능한 에스테르 또는 에테르이다. 히드록시 기에 대한 적합한 약제학적으로 허용 가능한 에스테르 형성 기는, 무기 에스테르, 예컨대, 포스페이트 에스테르(포스포아미드 사이클 에스테르 포함)를 포함한다. 히드록시 기에 대한 추가의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 에스테르 형성 기는 C₁₋₁₀알칸오일 기, 예컨대, 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸 기, C₁₋₁₀알콕시카르보닐 기, 예컨대, 에톡시카르보닐, *N,N*-(C₁₋₆)₂카바모일, 2-디알킬아미노아세틸 및 2-카르복시아세틸 기를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환체의 예는 아미노메틸, *N*-알킬아미노메틸, *N,N*-디알킬아미노메틸, 모폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C₁₋₄알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다. 히드록시 기에 대한 적합한 약제학적으로 허용 가능한 에테르 형성 기는 α-아실옥시알킬 기, 예컨대, 아세톡시메틸 및 피발로일옥시메틸 기를 포함한다.

[2241] 카르복시 기를 포함하는 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 전구-약물은, 예를 들어 생체내에서 절단 가능한 이의 아마이드, 예를 들어 아민, 예컨대, 암모니아, C1-4알킬아민, 예컨대, 메틸아민, (C1-4알킬)₂아민, 예컨대, 디메틸아민, *N*-에틸-*N*-메틸아민 또는 디에틸아민, C1-4알콕시-C2-4알킬아민, 예컨대, 2-메톡시에틸아민, 페닐-C1-4알킬아민, 예컨대, 벤질아민 및 아미노산, 예컨대, 글리신 또는 이의 에스테르로 형성된 아마이드이다.

[2242] 아미노 기를 포함하는 화학식 I의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 전구-약물은, 예를 들어 생체내에서 절단 가능한 이의 아마이드 유도체이다. 아미노 기로부터의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 아마이드는, 예를 들어 C1-10알칸오일 기, 예컨대, 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸 기로 형성된 아

미드를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환체의 예는 아미노메틸, *N*-알킬아미노메틸, *N,N*-디알킬아미노메틸, 모폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C1-4알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다.

[2243] 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물의 생체내 효능은 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물을 투여한 후 인간 또는 동물의 체내에서 형성되는 하나 이상의 대사물질에 의해 부분적으로 작용될 수 있다. 전술한 바와 같이, 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 구조식 Ij의 화합물의 생체내 효능은 또한 전구 화합물(전구-약물)의 대사에 의해 작용될 수 있다.

[2244] 본 발명은 선택적인, 바람직한 또는 적합한 형태에 의해 또는 특정 구현예의 관점에서 다른 방식으로 본 명세서에 정의된 바와 같은 임의의 화합물 또는 화합물의 특정 기에 관한 것이지만, 본 발명은 또한 상기 선택적인, 바람직한 또는 적합한 형태 또는 특정 구현예를 특이적으로 제외한 임의의 화합물 또는 화합물의 특정 기에 관한 것일 수 있다.

[2245] 적절하게는, 본 발명은 본 명세서에 정의된 바와 같은 생물학적 활성을 갖지 않는 임의의 개별적인 화합물을 제외한다.

합성

[2247] 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 임의의 적합한 기법으로 제조될 수 있다. 이러한 화합물의 특정 제조 방법이 첨부된 실시예에 추가로 기술되어 있다.

[2248] 본 명세서에 기술된 합성 방법 및 출발 물질을 제조하는 데 사용된 임의의 언급된 합성 방법에 대한 기술에서, 용매, 반응 대기, 반응 온도, 실험 지속 기간 및 후처리 방법을 포함하여 모든 제안된 반응 조건은 당업자에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[2249] 유기 합성 분야의 당업자는 분자의 다양한 부분에 존재하는 작용기가 사용되는 시약 및 반응 조건과 호환 가능해야 한다는 것을 이해할 것이다.

[2250] 본 명세서에서 정의된 방법에서, 본 발명의 화합물의 합성 동안 또는 특정 출발 물질의 합성 동안, 바람직하지 않은 반응을 방지하기 위해 특정 치환 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있음을 이해할 것이다. 숙련된 화학자는 이러한 보호가 요구되는 경우, 그리고 이러한 보호 기가 어떻게 놓이고 나중에 제거될 수 있는 지를 인지할 것이다.

[2251] 보호기의 예는 본 주제에 대한 다양한 일반적인 문헌 중 하나, 예를 들어 문헌['Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green(출판사: John Wiley & Sons)]을 참고하기 바란다. 보호기는 문제의 보호기의 제거에 적합한 문헌에 기술되어 있거나 숙련된 화학자에게 공지된 임의의 편리한 방법에 의해 제거될 수 있으며, 이러한 방법은 분자 내의 다른 곳에서 기를 최소한으로 방해하며 보호기를 제거하도록 선택된다.

[2252] 따라서, 반응물이, 예를 들어 기, 예컨대, 아미노, 카르복시 또는 히드록시를 포함하는 경우, 본 명세서에 언급된 반응물 중 일부에서 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.

[2253] 예시로서, 아미노 또는 알킬아미노 기에 대한 적합한 보호기는, 예를 들어 아실 기, 예를 들어 알칸오일 기, 예컨대, 아세틸, 알콕시카르보닐 기, 예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 *t*-부톡시카르보닐 기, 아릴 메톡시카르보닐 기, 예를 들어 벤질옥시카르보닐, 또는 아로일 기, 예를 들어 벤조일이다. 위의 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 필수적으로 다르다. 따라서, 예를 들어 아실 기, 예컨대, 알칸오일 또는 알콕시카르보닐 기 또는 아로일 기는, 예를 들어, 적합한 염기, 예컨대, 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 리튬 또는 소듐 히드록시드로 가수분해하여 제거될 수 있다. 대안적으로, 아실 기, 예컨대, *tert*-부톡시카르보닐 기는, 예를 들어 적합한 산, 예컨대, 염산, 황산 또는 인산 또는 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 제거될 수 있고, 아릴메톡시카르보닐 기, 예컨대, 벤질옥시카르보닐 기는, 예를 들어 촉매, 예컨대, 탄소-상-팔라듐 상에서 수소화에 의해 또는 루이스 산, 예를 들어 보론 트리스(트리플루오로아세테이트)의 처리에 의해 제거될 수 있다. 1차 아미노 기의 적합한 다른 보호기는, 예를 들어 알킬아민, 예를 들어 디메틸아미노프로필 아민, 또는 히드라진으로 처리하여 제거될 수 있는 프탈로일 기이다.

[2254] 히드록시 기의 적합한 보호기는, 예를 들어 아실 기, 예를 들어 알칸오일 기, 예컨대, 아세틸, 아로일 기, 예를 들어 벤조일, 또는 아릴메틸 기, 예를 들어 벤질이다. 위의 보호기의 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 필수적으로 달라질 것이다. 따라서, 예를 들어 아실 기, 예컨대, 알칸오일 또는 아로일 기는, 예를 들어 적합한 염기, 예컨대, 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 리튬, 소듐 히드록시드 또는 암모니아로 가수분해하여 제거될 수 있다. 대안적으로, 아릴메틸 기, 예컨대, 벤질 기는, 예를 들어 촉매, 예컨대, 탄소-상-팔라듐 상에서 수소화합

으로서 제거될 수 있다.

[2255] 카르복시 기에 대한 적합한 보호기는, 예를 들어 에스테르화 기, 예를 들어, 예를 들어 염기, 예컨대, 소듐 히드록시드로 가수분해하여 제거될 수 있는 메틸 또는 에틸 기, 또는 예를 들어, 예를 들어 산, 예를 들어, 유기산, 예컨대, 트리플루오로아세트산으로 처리하여 제거될 수 있는 t-부틸 기, 또는 예를 들어, 예를 들어 촉매, 예컨대, 탄소-상-팔라듐 상에서 수소화하여 제거될 수 있는 벤질 기이다.

[2256] 수지가 또한 보호기로 사용될 수 있다.

[2257] 화학식 I 또는 하위-화학식 Ia 내지 하위-화학식 Ij의 화합물의 합성에 사용되는 방법은 X_1 , X_2 , R^1 , R^2 , R^3 의 성질 및 이와 관련된 임의의 치환기에 따라 달라질 것이다. 이들의 제조를 위한 적합한 방법이 첨부된 실시예에 추가로 기술되어 있다.

[2258] 화학식 I 또는 하위-화학식 Ia 내지 하위-화학식 Ij의 화합물이 본 명세서에 정의된 방법 중 임의의 하나에 의해서 합성되면, 방법은 이어서 하기 추가 단계를 추가로 포함할 수 있다:

[2259] (i) 존재하는 임의의 보호 기를 제거하는 단계;

[2260] (ii) 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 또 다른 화합물로 전환시키는 단계;

[2261] (iii) 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 형성하는 단계; 및/또는

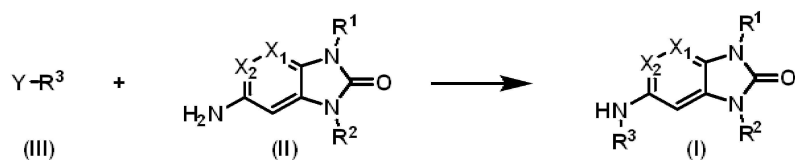
[2262] (iv) 이의 전구 약물을 형성하는 단계.

[2263] 상기 (ii)의 예는, 화학식 I의 화합물을 합성하고, 이어서 X_1 , X_2 , R^1 , R^2 , R^3 의 기 중 하나 이상을 추가로 반응시켜 기의 특성을 변화시키고, 화학식 I의 대안적인 화합물을 제공할 수 있는 경우이다. 예를 들어, 화합물을 반응시켜 임의의 R 기를 수소 이외의 치환기로 전환시킬 수 있다.

[2264] 화학식 I 또는 하위-화학식 Ia 내지 하위-화학식 Ij의 생성된 화합물을 분리하고, 당업계에 널리 공지된 기술을 사용하여 정제할 수 있다.

[2265] 화학식 I의 화합물은 하기 일반 합성 경로(예를 들어, 반응식 1 내지 반응식 7)에 의해서 합성될 수 있고, 이의 예는 실시예에 보다 상세하게 기재되어 있다.

[2266] [반응식 1]



[2268] 식 중, Y는 할로젠, 예컨대, Cl, Br, I 또는 적합한 대안, 예컨대, OTf이고, R^1 , R^2 , R^3 , X_1 , X_2 는 상기에 정의된 것으로부터 선택된 적합한 기이다.

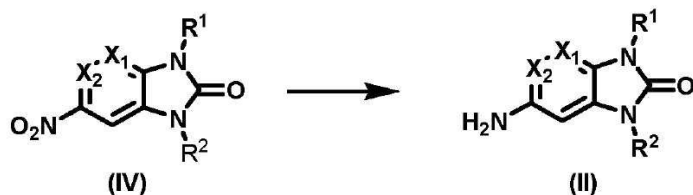
[2269] 방향족 아민 II와 아릴 할라이드 또는 적합한 등가의 시약 III을 반응시켜 반응식 1에 도시된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 형성하는 것은, 종래의 또는 마이크로웨이브 가열을 사용하여, 적합한 용매 또는 용매 혼합물, 예컨대, NMP, DMA, DMF, 디옥산 또는 아세토니트릴 중에서 승온(예를 들어, 60°C 내지 180°C)에서 수행될 수 있다. 반응은 염기(예컨대, 트리에틸아민 또는 DIPEA)의 존재 하에서 또는 염기 없이 수행된다. 대안적인 반응 조건은 적합한 용매 또는 용매 혼합물, 예컨대, 톨루엔 또는 톨루엔과 DMF 또는 NMP의 혼합물을 사용하여 승온(예컨대, 140°C)에서 염기, 예컨대, 탄산세슘의 존재 하에서, 적합한 리간드, 예컨대, Xantphos와 조합된 전이금속 촉매, 예컨대, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 의 사용을 포함한다.

[2270] 화학식 I의 화합물은 당업자에게 일반적으로 공지된 방법에 의해서 화학식 I의 또 다른 화합물로 전환될 수 있다.

[2271] 화학식 II의 화합물은 상업적인 공급원으로부터 입수되거나, 반응식 2에 기술된 바와 같이 또는 당업계에 공지된 다른 방법에 의해서 제조될 수 있다. 화합물 III은 상업적인 공급원으로부터 입수되거나 또는 보고된 방법에

의해서 제조될 수 있다.

[2272] [반응식 2]

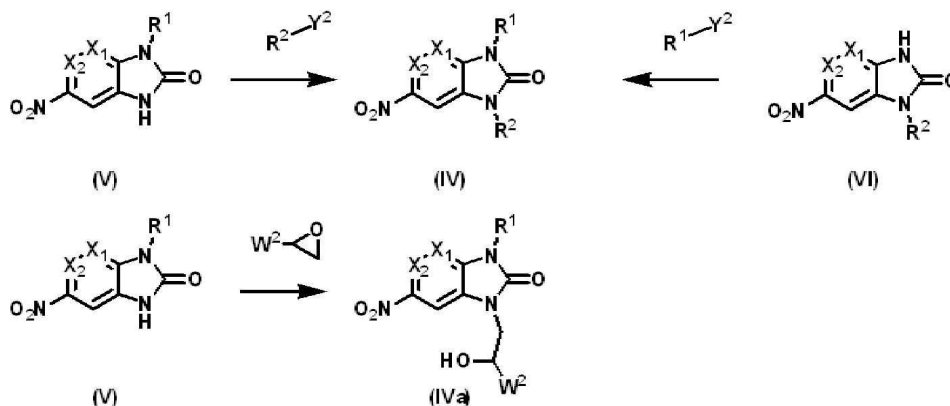


[2273]

[2274] 식 중, R^1 , R^2 , R^3 , X_1 , X_2 는 상기에 정의된 것으로부터 선택된 적합한 기이다.

[2275] 니트로 화합물 IV에서 방향족 아민 II으로의 환원은 당업자에게 널리 공지된 다수의 방법에 의해서 수행될 수 있다. 수소화는 종래의 가열 또는 마이크로웨이브 가열을 사용하여 주변 온도 또는 승온(예컨대, 60℃ 내지 75℃)에서 적합한 용매 또는 용매, 예컨대, 에탄올, 메탄올, 에틸 아세테이트 또는 에탄올/NMP의 혼합물 중에서 전형적으로, 탄소 지지체 상의 금속 촉매, 예컨대, 팔라듐의 존재 하에서 수행될 수 있다. 이러한 반응은 수소 분위기 하에서, 또는 대안적으로 시약, 예컨대, 포름산암모늄 또는 트리에틸실란을 사용한 "이동 수소화(transfer hydrogenation)"에 의해서 수행된다. 염화주석, 철 또는 아연 금속 매개된 환원의 사용을 비롯한 다른 접근법은 당업계에 공지되어 있다. 화학식 IV의 화합물은 상업적인 공급원으로부터 입수되거나, 반응식 3에 나타난 방법에 의해서 또는 당업계에 공지된 다른 방법에 의해서 제조될 수 있다.

[2276] [반응식 3]



[2277]

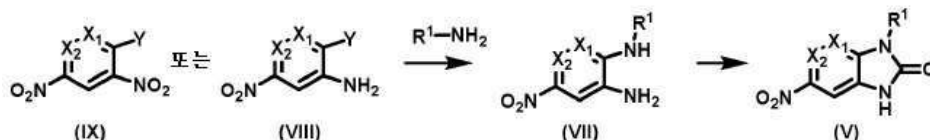
[2278] 식 중, Y^2 는 할로젠, 예컨대, Cl, Br, I 또는 적합한 대안, 예컨대, OTs, OMs이고, R^1 , R^2 , W^2 , X_1 , X_2 는 상기에 정의된 것으로부터 선택된 적합한 기이다.

[2279] 알킬화에 의해서 화합물 V에 대한 R^2 기의 도입을 수행하여 화합물 IV를 형성할 수 있다. 알킬화 조건은 당업계에 널리 공지되어 있고, 염기, 예컨대, 탄산세슘의 존재 하에서 주변 온도 또는 승온(예를 들어, 60℃ 내지 100℃)에서 적합한 용매, 예컨대, 아세트니트릴 또는 DMF 중에서의 알킬 할라이드, 토실레이트 또는 등가물(Y^2-R^2 , 예컨대, 아이오도메탄 또는 3-히드록시-3-메틸-부틸 4-메틸벤젠설포네이트)의 사용을 포함한다. Y^2 가 아이오다이드가 아닌 경우, 아이오딘화칼륨을 반응 조건에 첨가하여 반응 속도를 증가시킬 수 있다. 대안적인 알킬화제, 예컨대, 에폭시드는 화학식 IV의 화합물, 구체적으로 구조식 IVa를 갖는 것을 형성하기 위해서 사용될 수 있다. 유사하게, 화합물 IV은 알킬화제 Y^2-R^1 , 또는 에폭시드 또는 다른 적합한 시약을 사용한 화합물 VI의 알킬화에 의해서 형성될 수 있다. 특히, $R^1 = R^2$ 인 경우, 화합물 IV는 $R^1=R^2=H$ 인 화합물로부터 출발한 연속적인 알킬화에 의해서 형성될 수 있다. R^1 과 R^2 가 상이한 경우, 이러한 접근법은 화합물의 혼합물을 생성할 수 있고, 이것은 공지된 방법을 사용하여 분리될 수 있다. 대안적으로, 널리 공지된 미츠노부(Mitsunobu) 반응을 적용하여 적합한 알코올 R^2-OH 을 사용하여 화합물 V 또는 화합물 VI을 화합물 IV로 전환시킬 수 있다. 공지된 방법에 의한 화합물 IV의 추가 조작을 사용하여 R^1 , R^2 를 개질시킬 수 있다. 예를 들어, 암모니아 또는 아민을 사용한 개환을 비

못한 공지된 방법에 의한 에폭시드 기의 옥사졸리딘은 기로의 고리 확장, 이어서 포스젠 등가물, 예컨대, 트리포스젠 또는 디석신이미딜 카르보네이트로의 고리화가 사용된다. 화학식 V 및 화학식 VI의 특정 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 니트로 화합물, 예컨대, 화합물 IV, 화합물 V 및 화합물 V(특히 $X_2 = F$, 할로, 알킬인 경우)는 공지된 방법을 사용한 니트로화에 의해서 제조될 수 있다.

화합물 V는 또한 반응식 4에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 알킬화제 Y^2-R^1 , Y^2-R^2 는 상업적으로 입수 가능하거나 또는 반응식 6에 기재된 바와 같이 제조되거나 또는 공지된 방법, 예컨대, 알코올의 토실화 또는 메실화 또는 알코올의 할라이드로의 전환에 의해서 제조된다. 에폭시드는 상업적인 공급원으로부터 입수되거나 또는 공지된 방법, 예컨대, m-CPBA로의 알켄의 산화에 의해서 제조될 수 있다.

[2280] [반응식 4]

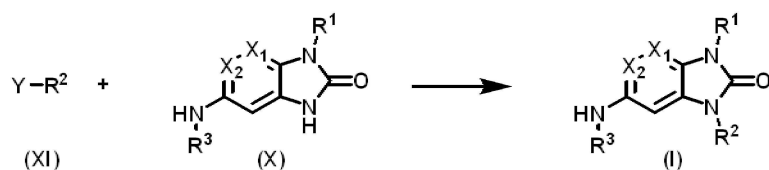


[2281]

식 중, Y는 할로젠, 예컨대, Cl, Br, I 또는 적합한 대안, 예컨대, OTs, OTf이고, R^1 , X_1 , X_2 는 상기에 정의된 것으로부터 선택된 적합한 기이다.

[2283] 화합물 V는 디아미노 화합물 VII의 고리화에 의해서 형성될 수 있다. 가능한 조건은 주변 온도에서 아세트니트릴 중에서의비스(2,5-디옥소폴리딘-1-일) 카르보네이트의 사용을 포함하지만, 시약, 예컨대, 카르보닐 디이미다졸, 트리포스젠 및 우레아를 사용한 이러한 고리화를 위한 대안적인 조건은 당업계에 널리 공지되어 있다. 화합물 VII은 화합물 VIII과 적합한 아민 R^1-NH_2 의 반응에 의해서 형성될 수 있다. 이러한 전환에 적합한 조건은 승온(예컨대, 180°C)에서 적합한 용매(예컨대, NMP) 중에서의 염기(예컨대, DIPEA)의 사용을 포함하지만, 금속-촉매화 커플링을 비롯한 이러한 부류의 전환에 대한 다수의 대안적인 조건은 당업자에게 공지되어 있다. 대안적으로, 보다 반응성인 디-니트로 화합물 IX를 사용하여, 문헌, 예를 들어, 문헌[Freitag *et al*, *Bioorg. Med. Chem.* 2011 p3669-3677]에 기재된 바와 같이 할로젠화 치환, 그 다음 니트로 환원에 의해서 VII을 제조할 수 있다. 아민 R^1-NH_2 및 니트로-화합물 IX 및 VIII은 공지된 방법에 의해서 제조되거나 상업적인 공급원으로부터 입수될 수 있다.

[2284] [반응식 5]



[2285]

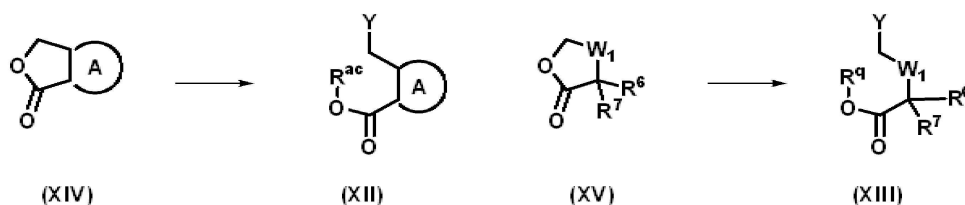
식 중, Y는 할로젠, 예컨대, Cl, Br, I 또는 적합한 대안, 예컨대, OTf, OTs이고, R^1 , R^2 , R^3 , X_1 , X_2 는 상기에 정의된 것으로부터 선택된 적합한 기이다.

[2287] 화합물 X에 대한 R^2 기의 도입은 조건, 예컨대, 반응식 3에 기술된 것 또는 당업계에 공지된 다른 것을 사용하여, 화합물 XI를 사용한 알킬화에 의해서 수행하여 화합물 I을 형성할 수 있다. 유사한 시약, 예컨대, 에폭시드를 또한 사용하여 화합물 X로부터 화합물 I을 형성할 수 있다. 반응식 3에 기재된 바와 같은 미츠노부 반응을 또한 사용하여 알코올 R^2-OH 를 사용하여 화합물 X로부터 특정 화합물 I을 형성할 수 있다. 특히, 문헌[*Pure Appl. Chem.* 1999, (71), 6, 1053-1057]에 기재된 바와 같은 미츠노부 시약 CMBP(TCI Chemicals로부터 입수 가능함)의 사용은 화합물 X의 비교적 약한 산성에도 불구하고, 이러한 반응을 효과적으로 작용하게 할 수 있다. 전형적으로, 이러한 반응은 적합한 용매 또는 용매 혼합물, 예컨대, DMF 및 THF 중에서 승온(예컨대, 60°C 내지 100°C)에서 수행된다.

[2288] 알킬화는 목적하는 위치 또는 다른 위치에서 일어날 수 있고, 반응 조건의 적합한 선택은 선택성을 개질시키고,

형성되는 위치이성질체는 공지된 정제 기술, 예컨대, HPLC, 플래시 크로마토그래피 및 결정화의 적합한 사용에 의해서 분리 가능할 수 있다. 화합물 X는 반응식 1에 기재된 것을 비롯한 방법에 의해서 제조될 수 있다. 화합물 XI는 상업적으로 입수 가능하거나, 반응식 6에 기재된 바와 같이 제조되거나 또는 공지된 방법, 예컨대, 알코올의 토실화 또는 메실화 또는 알코올의 할라이드로의 전환에 의해서 제조될 수 있다. 에폭시드는 상업적인 공급원으로부터 입수되거나 또는 공지된 방법에 의해서 제조될 수 있다. R² 상의 작용기는 보호 기의 사용에 의해서 화합물 XI에서 마스킹되며, 이것은 합성의 추후 단계에서 제거될 수 있다. 보호 기의 응용은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Ma et al *J. Org. Chem.*, **2001**, pp 4525-4542]에 기재된 바와 같이 스콜코프(Schollkopf) 보조제(auxiliary)가 아미노산 유도체의 보호된 형태로서 사용될 수 있다.

[2289] [반응식 6]

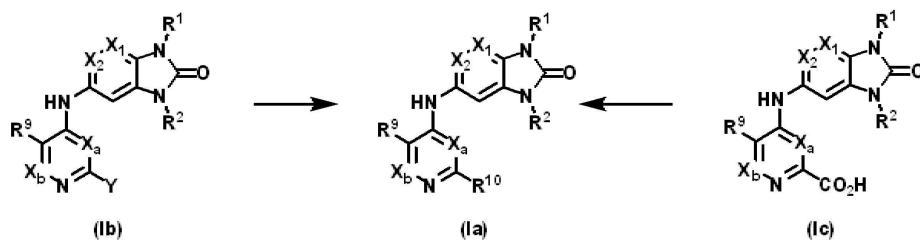


[2290]

[2291] 식 중, Y는 할로젠, 예컨대, Br, I이고, W¹, R⁶, R⁷, R^q, R^{ac} 및 A는 상기에 정의된 것으로부터 선택된 적합한 기이다.

[2292] 일반 화학식 XII 또는 화학식 XIII(특정 R² 기의 경우 화합물 XI에 대한 등가물)(식 중 Y=아이오도임)의 알킬화제는 문헌[Bartrum et al, *Synlett* 2009 p2257-2260]에 보고된 것과 유사한 조건을 사용하여, 락톤 XIV 또는 락톤 XV의 아이오도트리메틸실란-매개된 개환을 통해서 그리고 생성된 실릴 에스테르를 알코올 R_q-OH 또는 Rac-OH로 켄칭시킴으로써 제조될 수 있다. 대안적으로, 알코올, 예컨대, 메탄올을 사용한 XIV 또는 XV의 개환을 사용하여, Y = OH인 것을 제외하고, XII 및 XIII에 유사한 에스테르를 형성할 수 있고, 이어서 공지된 방법에 의해서 알킬화제로 추가로 전환시킬 수 있다. 이러한 경로는 국제 특허 WO 2009/097578 A1, **2009**, p.244-245에 예시되어 있다. XIV 및 XV는 상업적인 공급원으로부터 입수되거나 또는 당업계에 공지된 방법에 의해서 제조될 수 있다.

[2293] [반응식 7]



[2294]

[2295] 식 중, Y는 할로젠, 예컨대, Cl, Br, I 또는 적합한 대안, 예컨대, OTf, OTs이고, R¹, R², R³, R⁹, R¹⁰, X₁, X₂, X_a, X_b는 상기에 정의된 것으로부터 선택된 적합한 기이다.

[2296] 화학식 I의 화합물은 당업자에게 일반적으로 공지된 방법에 의해서 화학식 I의 또 다른 화합물로 전환될 수 있다. 이의 일부 예를 이 반응식에 나타낸다. 화학식 Ia로 표현된 화학식 I의 화합물의 하위세트는, 적합한 아민 또는 NH를 함유하는 헤테로사이클(예컨대, 피페리딘 또는 모르폴린) 또는 NH를 함유하는 헤테로아릴(예컨대, 피라졸), 또는 알코올을 비롯한, 공지된 방법에 의해서 화학식 Ib의 화합물로부터 형성될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 승온에서, 적합한 용매(예컨대, DMF, NMP, 에탄올 또는 아세토니트릴) 중에서 수행되고, 염기(예컨대, 세슘 또는 다른 금속 탄산염, DIPEA, 트리에틸아민 또는 수소화나트륨)의 첨가로부터, 일부 경우에 적합한 금속 촉매 및 리간드의 첨가에 의해서 이익이 있을 수 있다. 금속 촉매작용은 또한 널리 공지된 스즈키(Suzuki) 반응을 통한 Ib와 보론산 또는 에스테르의 반응 또는 유사한 반응(스틸레(Stille) 반응 포함)의 Ib와 다른 유기 금속 화합물(예컨대, 유기주석 중)의 반응을 위해서 사용될 수 있다. 산 Ic은 공지된 방법, 예컨대, 아미드 또는 에스테르 형성을 사용하여 화학식 Ia의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 화합물로부터 헤테로아릴이 또한 제조될 수 있다(예를 들어, 커플링 또는 탈수 시약, 예컨대, T3P의 존재 하에서의 Ic와 아미독심의 축합에 의한

R^{10} = 옥사디아졸의 형성). 화학식 I의 분자의 다른 위치, 예컨대, 구현예에 기재된 바와 같은 화학식 B 하위구조를 함유하는 화합물의 R^{11} 기를 개질시키기 위해서 이러한 반응식에 기재된 것과 유사한 절차를 또한 사용할 수 있다.

[2297] **생물학적 활성**

[2298] 본 명세서의 실시예 부분에 기술된 생물학적 검정을 사용하여 본 발명의 화합물의 약리학적 효과를 측정할 수 있다.

[2299] 예상되는 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 약리학적 특성이 구조적 변화에 따라 다양하지만, 본 발명의 화합물은 실시예 부분에 기재된 HTRF 시험관내 검정에서 활성인 것으로 밝혀졌다.

[2300] 일반적으로, 실시예 부분에 기재된 HTRF 검정에서 표 1a 또는 표 1b의 실시예 화합물 데이터에 의해서 예시되는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 5 μ M 이하의 IC_{50} 을 나타내는데, 이것은 5.3 이상의 pIC_{50} 에 상응하며, 바람직한 본 발명의 화합물은 1 μ M 이하의 IC_{50} 을 나타내는데, 이것은 6.0 이상의 pIC_{50} 에 상응한다.

[2301] 실시예 부분에 본 명세서에 기재된 NanoBRET 세포 검정에서, 표 2a 또는 표 2b의 실시예 화합물 데이터에 의해서 예시되는 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 전형적으로 5.0 이상의 pIC_{50} 을 나타낸다.

[2302] 실시예 부분에 본 명세서에 기재된 면역형광 검정에서, 본 발명의 특정 화합물은 BCL6의 분해를 가능하게 하는 것으로 밝혀졌다. 이것은 표 2c에 나타난 실시예 화합물 데이터에 의해서 예시된다.

[2303] 일반적으로, 표 2d의 실시예 화합물 데이터에 의해서 예시되는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 실시예 부분에 본 명세서에 기재된 검정으로 시험되는 경우 세포 증식의 저해를 나타낸다.

[2304] 하기 데이터는 예를 위해서 제공되었다.

[2305] [표 1a]

HTRF 시험관내 검정으로부터 초기에 생성된 데이터

실시예	HTRF pIC_{50}	실시예	HTRF pIC_{50}
1a	6.48	3c	5.37
1b	6.09	4	5.99
1c	6.05	5	5.99
1d	6.04	6	5.97
1e	6.01	7a	5.97
1f	5.84	7b	5.84
1g	5.82	7c	5.57
1h	5.79	7d	5.50
1i	5.77	8	5.83
1j	5.67	9	5.83
1k	5.63	10a	5.81
1l	5.62	10b	5.71
1m	5.62	10c	5.65
1n	5.61	10d	5.55
1o	5.58	10e	5.52
1p	5.41	10f	5.49
1q	5.49	10g	5.38
1r	5.39	10h	5.33
2a	6.41	11	5.71
2b	6.19	12	5.79
2c	6.10	13	5.75
2d	6.17	14	6.05
3a	6.21	15a	6.56
3b	5.39	20a	6.62

[2306]

[2307] [표 1b]

HTRF 시험관내 검정으로부터 추가로 생성된 데이터

실시예	HTRF pIC ₅₀	실시예	HTRF pIC ₅₀	실시예	HTRF pIC ₅₀	실시예	HTRF pIC ₅₀	실시예	HTRF pIC ₅₀
1a	6.22	12	5.68	20i	6.17	25h	5.55	35o	6.04
1c	6.08	14	6.29	20j	6.80	25i	5.71	35p	6.15
1f	5.59	15a	6.61	20k	6.11	26a	5.41	35q	6.63
1g	5.95	15b	5.96	20l	6.39	27a	5.86	35r	5.98
1h	5.94	15c	6.22	20m	5.97	27b	6.14	35s	6.16
1i	6.08	15d	6.41	20n	6.42	27c	5.93	35t	6.46
1j	5.78	15e	6.02	20o	6.22	27d	5.70	35u	5.74
1k	5.82	15f	6.00	20p	6.44	27e	5.55	35v	6.70
1l	5.53	15g	5.89	20q	5.87	27f	5.40	35w	5.74
1m	5.47	15h	5.86	20r	6.53	28a	7.06	35x	7.01
1n	5.82	15i	6.75	20s	6.26	28b	6.55	35y	5.70
1o	5.48	15j	5.76	20t	6.51	29a	6.21	35za	6.00
1p	5.56	15k	6.27	21a	7.00	29b	5.88	35zb	6.49
1q	5.45	15l	6.63	21b	7.01	29c	5.38	36a	6.09
1r	5.91	15m	6.08	22a	6.19	29d	5.48	36b	5.99
2a	6.18	15n	6.35	22b	5.65	29e	5.93	36c	5.88
2b	6.10	15o	5.88	22c	5.76	30a	6.09	36d	5.48
2d	5.87	15p	5.82	22d	5.45	30b	5.99	36e	6.22
3a	5.93	15q	6.09	22e	5.88	31a	6.46	36f	6.07
3b	5.35	16a	6.38	22f	5.75	31b	5.73	37a	6.53
3c	5.37	16b	6.31	22g	5.27	32	5.44	37b	6.47
4	5.79	17a	6.27	22h	5.47	33	5.43	38a	5.53
5	6.19	17b	6.21	22i	5.54	34	5.31	39a	6.09
6	6.00	18a	5.90	22l	5.64	35a	7.15	40a	6.49
7a	6.09	18b	5.31	22m	5.52	35b	6.70	41a	6.06
8	6.01	19a	5.83	22n	5.90	35c	6.53	42a	6.60
9	5.97	19b	5.55	23a	6.35	35d	6.48	42b	6.46
10a	5.93	19c	5.45	23b	6.05	35e	6.71	42c	6.56
10b	5.57	19d	5.44	23c	5.99	35f	6.05	42d	6.54
10c	5.69	20a	6.46	23d	5.62	35g	6.12	42e	6.68
10d	5.29	20b	6.01	24a	6.33	35h	6.36	42f	6.58
10e	5.38	20c	6.60	25a	5.58	35i	6.01	42g	6.92
10f	5.48	20d	5.92	25b	5.34	35j	5.76	42h	6.88
10g	5.45	20e	6.09	25c	5.34	35k	6.56	42i	6.85
10h	5.32	20f	5.99	25e	5.37	35l	6.76	42j	6.81
10i	5.81	20g	6.07	25f	5.73	35m	6.81		
11	5.72	20h	6.49	25g	5.34	35n	6.05		

[2308]

[2309] [표 2a]

NanoBRET 세포 검정으로부터 초기에 생성된 데이터

실시예	NanoBRET 세포 pIC ₅₀
1a	5.45
1b	5.28
4	5.20
15a	5.69

[2310]

[2311] [표 2b]

NanoBRET 세포 검정으로부터 추가로 생성된 데이터

실시예	NanoBRET 세포 pIC ₅₀	실시예	NanoBRET 세포 pIC ₅₀	실시예	NanoBRET 세포 pIC ₅₀
1a	5.45	17a	5.94	35e	5.88
1b	5.28	17b	5.72	35g	5.65
4	5.20	20c	5.67	35k	5.83
15a	5.75	20j	5.75	35l	5.82
15c	5.69	21a	5.87	35m	6.13
15d	5.89	21b	5.86	35q	5.77
15i	5.66	28a	6.25	35t	5.63
15l	5.88	28b	5.66	35v	5.63
15n	5.74	30a	5.51	35x	5.50

[2312]

[2313] [표 2c]

면역형광 검정으로부터 생성된 데이터

실시예	SU-DHL4 세포에서의 분해 검정 (pIC ₅₀)	실시예	SU-DHL4 세포에서의 분해 검정 (pIC ₅₀)
20a	7.11	35b	6.35
20e	6.49	35c	6.75
20g	6.29	35d	6.59
20h	6.30	35j	6.43
35a	6.92	36a	6.35

[2314]

[2315] [표 2d]

세포 생존력 검정으로부터 생성된 데이터

실시예	SU-DHL4 세포에서의 세포 증식 검정 (GI ₅₀) (μM)	실시예	SU-DHL4 세포에서의 세포 증식 검정 (GI ₅₀) (μM)
20a	0.07	35b	1.84
20e	0.35	35c	0.44
20g	0.75	35d	1.13
35a	1.14	35j	0.76

[2316]

[2317] 하기 화합물을 시험하였지만, 실시예 부분에 기재된 HTRF 검정에서 목적하는 활성도를 나타내지 않았다:

[2318] 1,3-디메틸-5-((3-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온

[2319] 1,3-디메틸-5-((5-메틸피리미딘-4-일)아미노)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온

[2320] 5-((6-클로로-5-메톡시피리미딘-4-일)아미노)-1,3-디메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온

[2321] 4-((1,3-디메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[2322] 2-클로로-4-((1-메틸-3-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴

[2323] 2-클로로-4-((3-(2-(디에틸아미노)에틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴

[2324] 1-메틸-3-벤에틸-5-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일아미노)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온

[2325] 4-((1,3-디메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)-2-메틸니코티노니트릴

[2326] 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴

[2327] 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-(피페리딘-4-일메틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴

트릴

- [2328] 2-클로로-4-((3-(2-히드록시-3,3-디메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴
- [2329] 1,3-디메틸-5-((5-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)아미노)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
- [2330] 4-((1,3-디메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)-2-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴
- [2331] 5-((5-((2-메톡시에틸)아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)아미노)-1,3-디메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
- [2332] 2-클로로-4-((3-(2-히드록시-2-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴
- [2333] 5-((2-클로로-5-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
- [2334] 5-((2-클로로-3-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
- [2335] 5-((2-클로로-3-(디플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
- [2336] 6-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(3-히드록시-3-메틸부틸)-3-메틸-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온
- [2337] 6-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리딘-4-일)아미노)-1-(3-히드록시-3-메틸부틸)-3-메틸-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온
- [2338] 6-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(3-히드록시-3-메틸부틸)-3-메틸-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온
- [2339] 6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-(3-히드록시-3-메틸부틸)-3-메틸-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온
- [2340] 6-((3-클로로피리딘-4-일)아미노)-1-(3-히드록시-3-메틸부틸)-3-메틸-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온
- [2341] 6-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-1-(3-히드록시-3-메틸부틸)-3-메틸-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-온
- [2342] (R)-2-클로로-4-((1-메틸-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴
- [2343] 5-((3,5-디클로로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
- [2344] 5-((6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
- [2345] 2-클로로-4-((3-((3-(히드록시메틸)옥세탄-3-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴
- [2346] 2-클로로-4-((3-((4-시아노테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴
- [2347] 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-(피페리딘-3-일메틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴
- [2348] 4-((3-(아제티딘-2-일메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)-2-클로로니코티노니트릴

- [2349] 2-클로로-4-((3-((3,3-디메틸시클로부틸)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴
- [2350] 5-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3,5-디히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
- [2351] tert-부틸 3-((6-((2-클로로-3-시아노피리딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트
- [2352] (S)-2-클로로-4-((3-((1-(시클로프로필메틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴
- [2353] 2-클로로-4-((3-((2,2-디메틸테트라히드로푸란-3-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴
- [2354] 구현예에서, 본 발명의 화합물은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물이되, 단 상기 단락에 열거된 화합물 중 하나가 아니다.
- [2355] **약제학적 조성물**
- [2356] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 함께, 본 명세서에서 앞서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [2357] 본 발명의 조성물은 경구용에 적합한 형태(예컨대, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀전, 분산가능한 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르제), 국소용에 적합한 형태(예컨대, 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액), 흡입(inhalation)에 의한 투여에 적합한 형태(예컨대, 미분된 분말 또는 액체 에어로졸), 흡기(insufflation)에 적합한 형태(예컨대, 미분된 분말) 또는 비경구적 투여에 적합한 형태(예컨대, 정맥, 피하, 근육내, 복강내 또는 근육내 투여를 위한 멸균된 수성 또는 유성 용액, 또는 직장 투여를 위한 좌약)일 수 있다.
- [2358] 본 발명의 조성물은 당업계에 널리 공지된 전통적인 약학 부형제를 사용하여 전통적인 방법에 의해 획득될 수 있다. 따라서, 경구용으로 의도된 조성물은, 예컨대, 하나 이상의 착색제, 감미제, 풍미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.
- [2359] 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물의 유효량은 본 명세서에 언급된 증식성 질환의 치료 또는 예방에 충분한 양, 이의 진행을 늦추고/늦추거나 이러한 질환과 관련된 증상을 감소시키기에 충분한 양이다.
- [2360] 단일 투여 형태를 생성하기 위한 하나 이상의 부형제와 조합된 활성 성분의 양은 치료되는 개인 및 특정 투여 경로에 따라 필수적으로 달라질 것이다. 예컨대, 인간에 경구투여하기 위해 의도된 제형은 일반적으로 총 조성물의 약 5 중량% 내지 약 98 중량%로 변할 수 있는 적절하고 편리한 양의 부형제와 함께 배합된 0.5 mg 내지 0.5 g의 활성제(보다 적절하게는 0.5 mg 내지 100 mg, 예컨대, 1 mg 내지 30 mg)를 함유할 것이다.
- [2361] 화학식 I의 화합물의 치료적 또는 예방적 목적을 위한 투여량의 크기는 널리 알려진 의학적 원리에 따라 상태의 성질 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 및 투여 경로에 따라 자연적으로 달라질 것이다.
- [2362] 치료적 또는 예방적 목적을 위해 본 발명의 화합물을 사용하는 경우, 분할된 투여량이 요구되는 경우, 예컨대, 0.1 mg/kg 내지 75 mg/kg 체중의 범위의 일일 투여량이 수용되도록 일반적으로 투여될 것이다. 비경구적 경로가 사용되는 경우 일반적으로 보다 낮은 투여량이 투여될 것이다. 따라서, 예컨대, 정맥 내 또는 복강 내 투여에서, 예컨대, 0.1 mg/kg 내지 30 mg/kg 체중의 범위의 투여량이 일반적으로 사용될 것이다. 유사하게, 흡입에 의한 투여에서, 예컨대, 0.05 mg/kg 내지 25 mg/kg 체중의 범위의 투여량이 사용될 것이다. 경구 투여는 특히 정제 형태가 또한 적절할 수 있다. 전형적으로, 단위 투여량 형태는 약 0.5 mg 내지 0.5 g의 본 발명의 화합물을 함유할 것이다.
- [2363] **치료적 용도 및 적용**
- [2364] 본 발명은 BCL6의 저해제로서 기능하는 화합물을 제공한다.
- [2365] 따라서 본 발명은 시험관내 또는 생체내에서 BCL6 활성을 저해하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 세포를 유효량의 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물과

접촉시키는 단계를 포함한다.

- [2366] 본 발명은 또한 BCL6 활성화와 관련된 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 환자에게 치료 유효량의 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [2367] 본 발명은 시험관내 또는 생체내에서 세포 증식을 저해하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 세포를 유효량의 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [2368] 본 발명은 증식성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 환자에게 치료 유효량의 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [2369] 본 발명은 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 환자에게 치료 유효량의 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [2370] 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [2371] 본 발명은 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [2372] 본 발명은 암의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약제학적 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 암은 인간 암이다.
- [2373] 본 발명은 BCL6 활성화의 저해(즉, BCL6 전사 저해 및/또는 코리프레서 결합의 저해)에 사용하기 위한 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다.
- [2374] 본 발명의 특정 화합물은 BCL6에 결합하여 BCL6의 분해를 개시하는 것을 발견하였다. 따라서, 본 발명은 또한 BCL6의 분해에 사용하기 위한 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다.
- [2375] 본 발명은 BCL6 활성화가 연관된 질병 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다.
- [2376] 본 발명은 증식성 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [2377] 본 발명은 암의 치료를 위한 약제의 제조에서의 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다. 적합하게는, 약제는 인간 암의 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [2378] 본 발명은 BCL6 활성화의 저해(즉, BCL6 전사 저해 및/또는 코리프레서 결합의 저해)를 위한 약제의 제조에서의 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [2379] 본 발명은 BCL6의 분해를 위한 약제의 제조에서의 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [2380] 본 발명은 BCL6 활성화가 연관된 질병 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [2381] 용어 "증식성 장애"는 및 "증식성 질환"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 시험관내 또는 생체내에서의 신생 또는 증식성 발육과 같은 바람직하지 않은 과량 또는 비정상 세포의 원치 않거나 제어되지 않은 세포 증식과 관련 있다. 증식성 질환의 예는 악성 신생물 및 종양, 암(유방암, 비소세포 폐암(NSCLC) 및 편평 세포암종(SCC)(두경부, 식도, 폐 및 난소의 SCC 포함) 포함), 백혈병(급성 림프아구 백혈병(ALL) 및 만성 골수성 백혈병(CML) 포함), 림프종(급성 림프아구 백혈병(ALL) 및 만성 골수성 백혈병(CML) 포함), 건선, 골 질병, (예를 들어, 결합 조직의) 섬유 증식성(fibroproliferative) 장애 및 죽상 경화증을 포함하지만 이들로 제한되지 않는

전암성 및 악성 세포 증식을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 림프, 혈액, 폐, 결장, 유방, 난소, 전립선, 간, 췌장, 뇌 및 피부를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 임의의 유형의 세포가 치료될 수 있다.

- [2382] 항암 효과는, 세포 증식의 조절, 혈관 신생(새로운 혈관의 형성)의 저해, 전이(기원으로부터의 종양의 확산)의 저해, 침입(종양 세포의 이웃하는 정상 구조로의 확산)의 저해 또는 아포토시스(세포예정사)의 촉진을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 기전을 통해서 일어날 수 있다.
- [2383] BCL6의 저해제인, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 다양한 BCL6-매개된 질병 상태에서 잠재적인 치료 용도를 갖는다. BCL6 발현은 다양한 림프종과 연관되어 있다(Wagner et al., British J Haematology, 2010, 152, 3-12). BCL6은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)에서 염색체 전좌에 관여되며, BCL6의 저해제는 DLBCL 세포(Cerchiatti et al., Cancer Cell, 2010, 17, 400-411), 원발성 저급 소포성 림프종 세포(Cardenas et al., Clin Cancer Res, 2017, 23(4), 885-893) 및 버킷 림프종 세포(Polo et al., Nat Med, 2004, 10, 1329-1335)를 사멸시키는 것으로 보고되어 있다. BCL6은 소포성 헬퍼 T 세포의 형성에 필요하며(Hatzi et al., J Exp Med, 2015, 212(4), 539-553), 이것은 BCL6 저해제가 BCL6이 강하게 발현되는 혈관면역모구 T-세포 림프종(AITL)의 치료에 사용될 수 있는 가능성을 제기한다(Cortes & Palomero, Curr Opin Hematol, 2016, 23, 434-443).
- [2384] BCL6은 또한 티로신 키나제 저해제(TKI)에 대한 내성을 획득한 백혈병 세포에 연관되어 있다. TKI는 전형적으로 백혈병-개시 세포를 근절하는 데 실패하며, 이것은 보통 초기 치료 이후에 백혈병의 재발을 유발할 수 있다. BCL6은 Ph+ 급성 림프아구 백혈병(ALL)(Duy et al., Nature, 2011, 473, 384-388) 및 Ph+ 만성 골수성 백혈병(CML)(Hurtz et al., J Exp Med, 2011, 208(11), 2163-2174) 둘 모두에서 TKI 약물 내성 경로의 중요한 성분으로서 식별되어 왔다. 따라서 BCL6의 저해제가 TKI와 조합하여 ALL 및 CML을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [2385] 추가로 비-혈액 고형 종양이 BCL6의 저해제로 치료될 수 있다. BCL6은 유방 종양의 대략 50%에서 증폭되고, 삼중 음성 유방암 세포주를 비롯한, 다수의 유방암 세포주에서 발현된다(Walker et al., Oncogene, 2015, 34, 1073-1082). BCL6은 또한 주로 DNA 손상 수선에 관여된 유전자의 억압으로 인해서 비소세포 폐암(NSCLC) 세포의 생존 및 증식에 중요하다(문헌[Marullo et al., Proc 107th Annual Meeting AACR, 2016, Abstract nr 1271] 및 [Deb et al., Cancer Res., 2017, Apr. 4, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3052]). BCL6 증폭은 또한 편평 세포 암종(SCC)(두경부, 식도, 폐 및 난소의 SCC 포함)에서 일반적이다. 추가로, BCL6의 저해는 최근에 신경교종 및 교모세포종에 대한 적합한 치료 표적인 것으로 보고되었다(Xu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2017, 114(15), 3981-3986).
- [2386] 본 명세서의 추가 양태에 따라서, 혈액암, 예컨대, 림프종(미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 소포성 림프종(FL), 버킷 림프종(BL) 및 혈관면역모구 T-세포 림프종(AITL) 포함), 백혈병(급성 림프아구 백혈병(ALL) 및 만성 골수성 백혈병(CML) 포함) 및 다발성 골수종, 및 고형 종양(신경교종, 유방암, 비소세포 폐암(NSCLC) 및 편평 세포 암종(SCC)(두경부, 식도, 폐 및 난소의 SCC 포함) 포함)의 치료에 사용하기 위한 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [2387] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징부에 따라서 DLBCL, FL, BL 및 AITL을 비롯한 림프종의 치료에 사용하기 위한 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [2388] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징부에 따라서 DLBCL 및 FL의 치료에 사용하기 위한 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [2389] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징부에 따라서 ALL 및 CML을 비롯한 백혈병의 치료에 사용하기 위한 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [2390] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징부에 따라서 신경교종, 유방암, NSCLC 및 SCC를 비롯한 고형 종양의 치료에 사용하기 위한 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [2391] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징부에 따라서 하기의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대, 인간에서 혈액암, 예컨대, 림프종(DLBCL, FL, BL 및 AITL 포함), 백혈병(ALL 및 CML 포함) 및 다발성 골수종, 및 고형 종양(신경교종, 유방암, NSCLC 및 SCC(두경부, 식도, 폐 및 난소의 SCC 포함) 포함)을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 이 방법은 유효량의 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

- [2392] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징부에 따라서 하기의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대, 인간에서 DLBCL, FL, BL 및 AITL을 비롯한 림프종을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 이 방법은 유효량의 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [2393] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징부에 따라서 하기의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대, 인간에서 DLBCL 및 FL을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 이 방법은 유효량의 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [2394] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징부에 따라서 하기의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대, 인간에서 ALL 및 CML을 비롯한 백혈병을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 이 방법은 유효량의 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [2395] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징부에 따라서 하기의 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대, 인간에서 고형 종양(신경교종, 유방암, NSCLC 및 SCC(두경부, 식도, 폐 및 난소의 SCC 포함) 포함)을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 이 방법은 유효량의 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [2396] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징부에 따라서 혈액암, 예컨대, 림프종(DLBCL, FL, BL 및 AITL 포함), 백혈병(ALL 및 CML 포함) 및 다발성 골수종, 및 고형 종양(신경교종, 유방암, NSCLC 및 SCC(두경부, 식도, 폐 및 난소의 SCC 포함) 포함)의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.
- [2397] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징부에 따라서 DLBCL, FL, BL 및 AITL을 비롯한 림프종의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.
- [2398] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징부에 따라서 DLBCL 및 FL의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.
- [2399] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징부에 따라서 ALL 및 CML을 비롯한 백혈병의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.
- [2400] 본 명세서의 이러한 양태의 추가 특징부에 따라서 고형 종양(신경교종, 유방암, NSCLC 및 SCC(두경부, 식도, 폐 및 난소의 SCC 포함) 포함)의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.
- [2401] 상기 본 명세서에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물과 관련하여 언급된 단서는 그 자체로 특정 화합물을 배제하지만, 본 명세서에 정의된 치료 응용, 방법 및/또는 병용 치료 중 임의의 것에서 이러한 화합물의 사용은 여전히 본 발명에 포함됨이 인지될 것이다.
- [2402] **투여 경로**
- [2403] 본 발명의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 전신적/말초적 또는 국소적(즉, 원하는 작용 부위)의 임의의 편리한 투여 경로에 의해 대상에 투여될 수 있다.
- [2404] 투여 경로는, 비제한적으로 경구(예컨대, 섭취에 의해); 흡입; 설하; 경피(예컨대, 패치, 플라스터 등 포함); 경점막(예컨대, 패치, 플라스터 등 포함); 비내(예컨대, 비강 분무에 의해); 안내(예컨대, 점안에 의해); 폐(예컨대, 예를 들어 입 또는 코를 통해, 예컨대, 에어로졸을 통한 흡입 또는 흡기 치료의 사용에 의해); 직장(예컨대, 좌약 또는 관장에 의해); 질(예컨대, 페서리(pessary)에 의해); 비경구, 예컨대, 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 관절내, 심장내, 척추강내, 척수내, 피막내(intracapsular), 피막하, 안와내, 복강내, 기관내(intratracheal), 피하, 관절내, 지주막하, 및 흉골내; 예컨대, 피하 또는 근육내 투여로 데포 또는 저장조(reservoir)의 이식에 의한 것을 포함한다.
- [2405] **병용 치료**
- [2406] 앞서 정의된 항증식 치료는 단독 요법으로 적용될 수 있거나, 본 발명의 화합물 이외에 통상적인 수술 또는 방사선 요법 또는 화학 요법을 포함할 수 있다. 이러한 화학 요법은 다음 범주의 항-종양제 중 하나 이상을 포함

할 수 있다:-

- [2407] (i) 의학적 종양학에서 사용되는 바와 같은 다른 항증식/항신생물 약물 및 이들의 조합, 예컨대, 알킬화제(예컨대, 시스-플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 사이클로포스파미드, 질소 머스터드, 멜팔란, 클로람부실, 부설판, 테모졸라미드 및 니트로소우레아); 대사길항제(예컨대, 젬시타빈 및 엽산 길항제, 예컨대, 플루오로피리미딘 유사 5-플루오로우라실 및 테가푸르, 팔티트렉세드, 메토틱렉세이트, 시토신 아라비노시드, 및 히드록시우레아); 항종양 항생제(예컨대, 안트라사이클린, 예컨대, 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신 및 미트라마이신); 항세포분열제(예컨대, 빈카알칼로이드, 예컨대, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈 및 탁소이드, 예컨대, 탁솔 및 탁소티어 및 폴로키나제 저해제); 및 토포아이스머라아제 저해제(예컨대, 에피도도필로톡신, 예컨대, 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 토포테칸 및 캄프토테신);
- [2408] (ii) 세포성장 저해제(cytostatic agent), 예컨대, 항에스트로겐(예컨대, 타목시펜, 풀베스트란트, 토레미펜, 라록시펜, 드로록시펜 및 요오독시펜), 항안드로겐(예컨대, 바이칼루타미드, 플루타미드, 니루타미드 및 사이프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 작용제(예컨대, 고세렐린, 류프로렐린 및 부세렐린), 프로게스테론(예컨대, 메게스트롤 아세테이트), 방향족화효소 저해제(예컨대, 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 및 엑세메스탄) 및 피나스테리드와 같은 5 α -환원효소 저해제;
- [2409] (iii) 항-침습제[예컨대, c-Src 키나제 패밀리를 저해하는 예컨대, 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라히드로피란-4-일옥시퀴나졸린(AZD0530; 국제 특허 출원 WO 01/94341), N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-{6-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-2-메틸피리미딘-4-일아미노}티아졸-5-카복사미드(다사티닙, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) 및 보수티닙(SKI-606), 및 메탈로프로티나제 저해제 예컨대, 마리마스타트, 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 수용체 기능 저해제 또는 해파라나제에 대한 항제];
- [2410] (iv) 성장 인자 기능 저해제: 예컨대, 이러한 저해제는 성장 인자 항체 및 성장 인자 수용체 항체(예컨대, 항-erbB2 항체인 트라스투주맙[허셉틴™], 항-EGFR 항체인 파니투무맙, 항-erbB1 항체인 세특시맙[에르비투스, C225] 및 Stern 등(Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29)에 개시되어 있는 임의의 성장 인자 또는 성장 인자 수용체 항체)를 포함하며; 이러한 저해제는 또한 티로신 키나제 저해제, 예컨대, 상피세포 성장인자 패밀리를 저해하는 예컨대, EGFR 패밀리를 티로신 키나제 저해제 예컨대, N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민(제피티닙, ZD1839), N-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민(에르로티닙, OSI-774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민(CI 1033), erbB2 티로신 키나제 저해제 예컨대, 라파티닙); 간세포 성장 인자 패밀리를 저해하는 예컨대, 인슐린 성장 인자 패밀리를 저해하는 예컨대, 혈소판-유래 성장 인자 패밀리를 저해하는 예컨대, 이마티닙 및/또는 닐로티닙(AMN107); 세린/트레오닌 키나제 저해제(예컨대, Ras/Raf 신호전달 저해제 예컨대, 파르네실 트랜스퍼라제 저해제, 예컨대, 소라페닙(BAY 43-9006), 티피파르닙(R115777) 및 로나파르닙(SCH66336)), MEK 및/또는 AKT 키나제를 통한 세포 신호전달 저해제, c-kit 저해제, abl 키나제 저해제, PI3 키나제 저해제, Plt3 키나제 저해제, CSF-1R 키나제 저해제, IGF 수용체(인슐린-유사 성장 인자) 키나제 저해제; 오로라 키나제 저해제(예컨대, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 및 AX39459) 및 사이클린 의존적 키나제 저해제 예컨대, CDK2 및/또는 CDK4 저해제를 포함한다;
- [2411] (v) 혈관 내피세포 성장 인자의 효능을 저해하는 것들과 같은 항신생혈관생성제, [예컨대, 항-혈관 내피세포 성장 인자 항체인 베바시주맙(아바스틴™) 및 예컨대, VEGF 수용체 티로신 키나제 저해제 예컨대, 반데타닙(ZD6474), 바탈라닙(PTK787), 수니티닙(SU11248), 악시티닙(AG-013736), 파조파닙(GW 786034) 및 4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린(AZD2171; WO 00/47212의 실시예 240), 국제 특허 출원 WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 및 WO 98/13354에 개시된 것들과 같은 화합물 및 다른 메커니즘에 의해 작동하는 화합물(예컨대, 리노미드, 인테그린 $\alpha v 3$ 기능 저해제 및 안지오테스틴)];
- [2412] (vi) 혈관 손상제 예컨대, 콤브레타스타틴 A4 및 국제 특허 출원 WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 및 WO 02/08213에 개시된 화합물;
- [2413] (vii) 엔도텔린 수용체 길항제, 예컨대, 지보텐탄(ZD4054) 또는 아트라센탄;
- [2414] (viii) 안티센스 치료, 예컨대, 항-ras 안티센스인 ISIS 2503과 같이 위에 열거된 표적에 지시된 것;
- [2415] (ix) 예컨대, 비정상 p53 또는 비정상 BRCA1 또는 BRCA2, GDEPT(유전자-지시된 효소 전구-약물 치료법)과 같은

비정상 유전자를 대체하는 접근법, 예컨대, 사이토신 디아미나아제, 티미딘 키나제 또는 박테리아 니트로리덕타아제 효소를 사용하는 것과 같은 접근법, 및 예컨대, 다중-약물 내성 유전자 치료와 같은 화학 요법 또는 방사선 요법에 대한 환자의 관용을 증가시키는 접근법을 포함하는, 유전자 치료 접근법; 및

- [2416] (x) 예컨대, 사이토카인, 예컨대, 인터류킨 2, 인터류킨 4 또는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자로 형질감염시키는 것과 같이 환자의 종양 세포의 면역원성을 증가시키기 위한 생체외 및 생체내 접근법, T-세포 에너지를 감소시키는 접근법, 사이토카인-형질감염된 수지상세포와 같은 형질감염된 면역 세포를 사용하는 접근법, 사이토카인-형질감염된 종양 세포주를 사용하는 접근법 및 항-유전자 항체(anti-idiotypic antibody)를 사용하는 접근법을 포함하는, 면역치료 접근법.
- [2417] 특정 구현예에서, 앞서 정의된 항증식 치료는 본 발명의 화합물 이외에 통상적인 수술 또는 방사선 요법 또는 화학요법을 포함할 수 있으며, 상기 화학요법은 프로카르바진, 카르무스틴, 로무스틴, 이리노테칸, 테모졸로미드, 시스플라틴, 카보플라틴, 메토틱세이트, 에토포시드, 사이클로포스파미드, 이포스파미드 및 빈크리스틴으로부터 선택된 하나 이상의 항-종양 제제를 포함할 수 있다.
- [2418] 또 다른 특정 구현예에서, 상기에 정의된 항증식성 치료는 본 발명의 화합물 이외에 통상적인 수술, 또는 방사선 요법 또는 화학요법을 포함할 수 있으며, 상기 화학요법은 BCL-2 패밀리 저해제(예를 들어, 베네토클렉스 및/또는 나비토클렉스), BTK 저해제(예를 들어, 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 티라브루티닙(ONO/GS-4059), BGB-3111 또는 스펜브루티닙(CC-292) 또는 TNF 저해제(예를 들어, 레날리도미드)로부터 선택된 하나 이상의 화학치료제를 포함할 수 있다.
- [2419] 이러한 결합적 치료는 치료의 개별적 구성 성분을 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여함으로써 달성될 수 있다. 이러한 병용 제품은 본 명세서에 앞서 기술된 투여량 범위 내에서 본 발명의 화합물 및 이의 승인된 투여량 범위 내의 다른 약제학적-활성제를 사용한다.
- [2420] 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 앞서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 및 또 다른 항-종양제를 포함하는, 암(예컨대, 고형 종양을 포함하는 암) 치료에 사용하기 위한 병용이 제공된다.
- [2421] 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 앞서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 및 위에 열거된 임의의 하나의 항-종양제를 포함하는, 암(예컨대, 고형 종양을 포함하는 암)과 같은 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 병용이 제공된다.
- [2422] 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 상기에 본 명세서에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 및 티로신 키나제 저해제를 포함하는, 암의 치료에 사용하기 위한 병용이 제공된다.
- [2423] 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 상기에 본 명세서에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 및 티로신 키나제 저해제를 포함하는, 백혈병(예컨대, ALL 또는 CML)의 치료에 사용하기 위한 병용이 제공된다.
- [2424] 본 발명의 추가의 양태에서, 상기 본 명세서에 열거된 것으로부터 선택적으로 선택된 또 다른 항-종양제와 병용하여 암을 치료하는 데 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [2425] 본 발명의 추가의 양태에서, 상기 본 명세서에 열거된 것으로부터 선택적으로 선택된 티로신 키나제와 병용하여 암을 치료하는 데 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [2426] 본 발명의 추가의 양태에서, 상기 본 명세서에 열거된 것으로부터 선택적으로 선택된 티로신 키나제와 병용하여 백혈병(예컨대, ALL 또는 CML)을 치료하는 데 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.
- [2427] 본 명세서에서, 용어 "병용"이 사용되는 경우, 이는 동시, 개별 또는 순차적 투여를 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 하나의 양태에서, "병용"은 동시 투여를 지칭한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, "병용"은 개별 투여를 지칭한다. 본 발명의 추가의 양태에서, "병용"은 순차적 투여를 지칭한다. 투여가 순차 또는 개별적인 경우에, 제2 구성성분의 투여 지연은 병용의 유익한 효과를 잃는 것이어서는 안 된다.

[2428]	본 발명의 추가의 양태에 따르면, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 함께 항-중양제(상기 본 명세서에 열거된 것으로부터 선택적으로 선택됨)와 병용하여, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.	
[2429]	실시예	
[2430]	<u>약어</u>	
[2431]	APCI	대기압 화학적 이온화
[2432]	AcOH	아세트산
[2433]	aq.	수성
[2434]	br	넓은(NMR 스펙트럼에서)
[2435]	n-BuLi	n-부틸 리튬
[2436]	conc.	진한
[2437]	d	이중항(NMR 스펙트럼에서)
[2438]	dba	디벤질리덴아세톤
[2439]	DCM	디클로로메탄
[2440]	DIPEA	디이소프로필에틸아민
[2441]	DMA	디메틸아세트아미드
[2442]	DME	1,2-디메톡시에탄
[2443]	DMF	N,N-디메틸포름아미드
[2444]	DMSO	디메틸설폭시드
[2445]	ESI	전기분무 이온화
[2446]	Et ₂ O	디에틸 에테르
[2447]	EtOAc	에틸 아세테이트
[2448]	EtOH	에탄올
[2449]	h	시간
[2450]	HATU	N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드
[2451]	Hex	헥산
[2452]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[2453]	HRMS	고 분해능 질량 분석법
[2454]	IPA	이소-프로필 알코올
[2455]	KOAc	아세트산칼륨
[2456]	KP-Sil	Biotage KP-Sil(50μm 불규칙적 실리카)
[2457]	LCMS	액체 크로마토그래피 및 질량 분석법
[2458]	m-CPBA	3-클로로퍼벤조산
[2459]	MeOH	메탄올
[2460]	MeCN	아세토니트릴

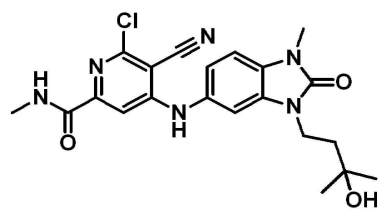
[2461]	MS	질량 분석법
[2462]	Ms	메실(메탄설폰닐)
[2463]	m	다중항(NMR 스펙트럼에서)
[2464]	MHz	메가헤르츠
[2465]	min	분
[2466]	mins	분
[2467]	mL	밀리리터
[2468]	MP	다공성 폴리스티렌(중합체-결합 시약, 예컨대, Biotage MP-탄산염을 위한 고체 지지체)
[2469]	m/z	질량 대 전하 비
[2470]	NMP	N-메틸피롤리디논
[2471]	NMR	핵자기 공명
[2472]	NOESY	핵 오버하우저 효과 분광학
[2473]	Pd/C	활성 차콜 상의 팔라듐
[2474]	PL-HCO ₃	폴리스티렌 지지된 수소 탄산염(고체 지지된 시약)
[2475]	ppm	백만부당 부
[2476]	q	사중항(NMR 스펙트럼에서)
[2477]	quin.	오중항(NMR 스펙트럼에서)
[2478]	Rt	체류 시간(LCMS에서)
[2479]	rt	실온
[2480]	s	단일항(NMR 스펙트럼에서)
[2481]	sat.	포화
[2482]	SCX-2	강한 양이온 교환(예를 들어, Isolute® SCX-2 컬럼)
[2483]	sex.	육중항(NMR 스펙트럼에서)
[2484]	Si-DMT	2,4,6-트리머캅토타리아진의 실리카 결합된 등가물, 예를 들어, Silicycle 또는 Biotage로부터 상업적으로 입수 가능함. Si-TMT라고도 공지됨
[2485]	t	삼중항(NMR 스펙트럼에서)
[2486]	TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
[2487]	TEA	트리에틸아민
[2488]	Tf	트리플레이트(트리플루오로메탄 설포네이트)
[2489]	TFA	트리플루오로아세트산
[2490]	TFE	2,2,2-트리플루오로에탄올
[2491]	THF	테트라히드로푸란
[2492]	T3P	프로필포스포산 무수물
[2493]	Ts	토실(4-톨루엔설폰닐)
[2494]	uL	마이크로리터
[2495]	Xantphos	4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐

- [2496] 분석 방법: LCMS
- [2497] 방법 T2
- [2498] LC/MS 및 HRMS 분석은 이중 다중모드 APCI/ESI 소스가 구비된 6210 비행 시간형 질량 분석기(time of flight mass spectrometer)에 커플링된 다이오드 어레이 검출기 및 Agilent 1200 시리즈 HPLC 상에서 수행하였다. 분석 분리는 254 nm에서의 검출과 함께 2분의 구배 용리로 1.5 mL/min의 유량을 사용하여 40℃에서 Merck Chromolith 플래시 컬럼(RP-18e, 25 x 2 mm) 상에서 수행하였다. 이동상은 메탄올(용매 A)과 물(용매 B)의 혼합물이었고, 둘 모두는 0.1%의 포름산을 함유한다. 구배 용리는 다음과 같았다: 1.25min에 걸쳐서 5:95(A/B)에서 100:0(A/B)로, 0.5min 동안 100:0(A/B), 및 이어서 0.05min에 걸쳐서 5:95(A/B)로 다시 복귀, 마지막으로 0.2min 동안 5:95(A/B)
- [2499] 방법 T4
- [2500] 30℃에서, 하기와 같이 4분 구배 용리로 0.75 mL/min의 유량을 사용한 것을 제외하고는 방법 T2에 대해서와 같음: 2.5min에 걸쳐서 5:95(A/B)에서 100:0(A/B)로, 1min 동안 100:0(A/B), 및 이어서 0.1min에 걸쳐서 5:95(A/B)로 다시 복귀, 마지막으로 0.4min 동안 5:95(A/B).
- [2501] 방법 X2
- [2502] LC/MS 및 HRMS 분석은 다중모드 ESI/APCI 소스가 장치된 Waters G2 QToF 질량 분석기에 커플링된 다이오드 어레이 검출기 및 Waters Acquity UPLC 상에서 수행하였다. 분석 분리는 254 nm에서의 검출과 함께 2분의 구배 용리로 0.5 mL/min의 유량을 사용하여 30℃에서 Phenomenex Kinetex C18 컬럼(30 x 2.1 mm, 2.6μ, 100Å) 상에서 수행하였다. 이동상은 메탄올(용매 A)과 물(용매 B)의 혼합물이었고, 둘 모두는 0.1%의 포름산을 함유한다. 구배 용리는 다음과 같았다: 1.25min에 걸쳐서 10:90(A/B)에서 90:10(A/B), 0.5min 동안 90:10(A/B), 및 이어서 0.15min에 걸쳐서 10:90(A/B)으로 다시 복귀, 마지막으로 0.1min 동안 10:90(A/B).
- [2503] 방법 X4
- [2504] 하기와 같이 4분 구배 용리로 0.3 mL/min의 유량을 사용한 것을 제외하고는 방법 T2에 대해서와 같음: 3min에 걸쳐서 10:90(A/B)에서 90:10(A/B), 0.5min 동안 90:10(A/B), 및 이어서 0.3min에 걸쳐서 10:90(A/B)으로 다시 복귀, 마지막으로 0.2min 동안 10:90(A/B).
- [2505] 분석 방법: NMR
- [2506] NMR 데이터는 5 mm BBO/QNP 프로브가 장치된 Bruker Avance 500 분석기 또는 5 mm TCI Cryo-Probe이 장치된 Bruker Avance Neo 600 분석기에서 수행하였다. ^1H 및 ^{13}C 스펙트럼은 내부 중수소화된 용매를 기준으로 하였다. 모든 NMR 데이터는 298K의 온도에서 획득되었다. 모든 데이터는 Bruker Topspin 2.1 또는 Bruker Topspin 4를 사용하여 획득 및 처리되었다.
- [2507] ^1H -NMR 스펙트럼은 16회 스캔을 사용한 Bruker 표준 1D zg30 펄스 시퀀스를 사용하여 획득하였다. 스윙 폭은 20.5 ppm이었고, FID는 64k 시간-도메인 데이터 지점을 함유하였다.
- [2508] 당업계에 널리 공지된 바와 같이, 특정 경우에 교환 가능한 (OH, NH) 양성자는 (예를 들어, 메탄올- d_4 중의) 중수소와의 교환으로 인해서 NMR 스펙트럼에서 관찰되지 않거나 또는 (예를 들어, 클로로포름- d 중의 잔류하는 물과의) 신속한 교환으로 인해서 매우 넓고 명확하게 관찰되지 않는다. 특정 용매, 예컨대, 아세톤- d_6 에서, 더 느린 교환이 일어날 수 있어서, 이러한 양성자에 대한 적분값이 감소된다.
- [2509] 정제 방법
- [2510] 문맥에서 달리 기재되지 않는 한, HPLC 정제는 분당 20 mL의 유량에서, 물:메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨), 예를 들어, 10% 내지 100%, 40% 내지 100%, 60% 내지 100% 또는 55% 내지 80%의 15min 구배를 사용하는 ACE 5 C18-PFP 250 x 21.2 mm 컬럼을 사용하여 Agilent 6120 MS-Prep LC에서 수행하였다. 정제 규모에 따라서 ACE 5 C18-PFP 250 x 10 mm(분당 유량 5mL) 또는 ACE 5 C18-PFP 250 x 30 mm(분당 유량 40 mL)로부터 선택된 대안적인 컬럼 크기 및 유량을 사용하였다.
- [2511] 사전패킹된 BiotageTM SNAP KP-SiI 컬럼을 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 물:메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)의 구배를 사용하는, BiotageTM SNAP Ultra C18 12 g 또는 30g 컬럼을 사용하여 역

상 크로마토그래피를 수행하였다.

[2512] 실시예 화합물

[2513] 실시예 1a: 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-N-메틸-피리딘-2-카르복사미드



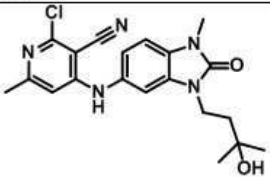
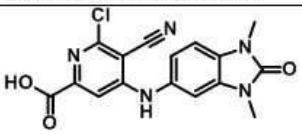
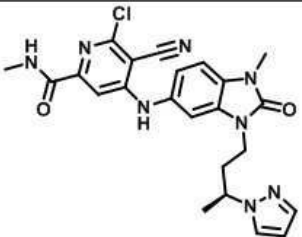
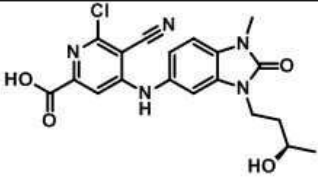
[2514]

[2515] NMP(0.5 mL) 중의 4,6-디클로로-5-시아노-N-메틸-피리딘-2-카르복사미드(중간체 E1, 9 mg, 0.039 mmol), 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 A1, 10mg, 0.04 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민(10 μ L, 0.057 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 80℃까지 30분 동안 가열하였다. 2:1 DMSO:MeCN(0.5mL)로 희석시키고, 정제용 HPLC(ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ , 250x30 mm), 40 mL/min의 유량에서 60:40에서 0:100 물:메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15분 구배 용리)에 의한 정제는 표제 화합물(10 mg)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 X4) Rt 2.49min; m/z 465.1416 C₂₁H₂₃C1N₆O₃Na [M+Na]⁺에 대한 예측치 465.1418. ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.82 (br q, J=5.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.10 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=1.9, 8.2 Hz, 1H), 4.04 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.99 (d, J=5.4 Hz, 3H), 1.94 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.61 (br s, 1H), 1.29 (s, 6H).

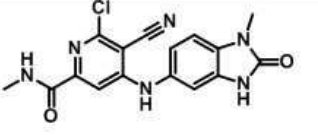
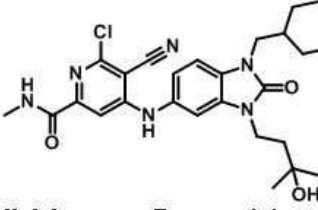
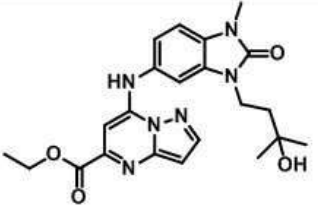
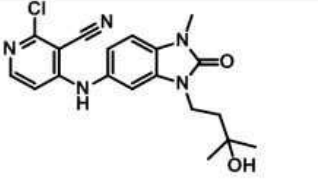
[2516] 표 3에 나타난 중간체로부터 출발하여, 실시예 1a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타난 실시예를 제조하였다. 실시예 1b, 1e, 1i, 1j, 1k, 1n 및 1o의 경우, 120℃의 온도를 사용하였다. 실시예 1l의 경우 140℃의 온도를 사용하였다. 실시예 1m 및 1q의 경우, 180℃의 온도를 사용하였다.

[2517] [표 3]

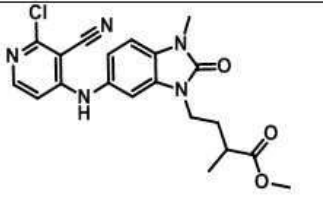
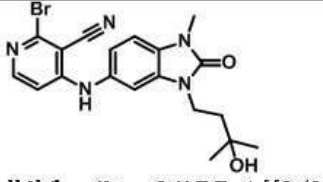
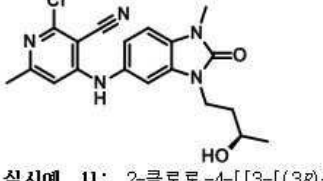
실시예 1a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

실시예	데이터 및 코멘트	중간체
 실시예 1b: 2-클로로-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-6-메틸-피리딘-3-카르보니트릴	¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (br, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.32 (s, 6H). LCMS(방법 X4) Rt 2.54min; m/z 400.1546 C ₂₀ H ₂₃ ClN ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 400.1540.	2,4-디클로로-6-메틸-피리딘-3-카르보니트릴 및 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온 (중간체 A1)
 실시예 1c: 6-클로로-5-시아노-4-[(1,3-디메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-2-카르복실산	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 13.7 (br, 1H), 9.76 (br s, 1H), 7.23 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=1.9, 8.2 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31 (s, 3H). LCMS(방법 X4) Rt 2.04min; m/z 358.0709 C ₁₆ H ₁₃ ClN ₅ O ₃ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 358.0707	5-아미노-1,3-디메틸-벤즈이미다졸-2-온 및 4,6-디클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산.
 실시예 1d: 6-클로로-5-시아노-4-[[1-메틸-2-옥소-3-[(3S)-3-피라졸-1-일부틸]벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드	¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.78 (br s, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 2 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.98 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS(방법 X2) Rt 1.23min; m/z 479.1713 C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₂ Cl [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 479.1711.	4,6-디클로로-5-시아노-4-메틸-피리딘-2-카르복스아미드 (중간체 E1) 및 중간체 A2 5-아미노-1-메틸-3-[(3S)-3-피라졸-1-일부틸]벤즈이미다졸-2-온
 실시예 1e: 6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-	¹ H NMR (500 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.41 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.2Hz, 1H) 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H)와 중첩됨, 7.13 (dd, J = 8.2, 2 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.20 (m, 3H). LCMS(방법 X4) Rt 2.15min; m/z 416.1138 C ₁₉ H ₁₉ ClN ₅ O ₃ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 416.1125.	4,6-디클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산 및 중간체 A3c: 5-아미노-3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온

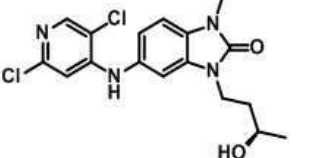
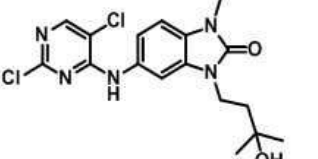
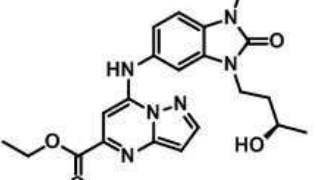
[2518]

일]아미노]피리딘-2-카르복실산		
 실시예 1f: 6-클로로-5-시아노-N-메틸-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-2-옥소-1-(4-에틸페닐)벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.62 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.31 (3H, s), 2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H). LCMS(방법 X4) Rt 2.23min; m/z 357.0868 C₂₅H₂₄ClN₅O₂ 357.0867 [M+H]⁺에 대한 예측치.	4,6-디클로로-5-시아노-N-메틸-피리딘-2-카르복스아미드(중간체 E1) 및 6-아미노-3-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-온.
 실시예 1g: 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-2-옥소-1-(테트라히드로피란-4-일메틸)벤즈이미다졸-5-일]아미노]-N-메틸-피리딘-2-카르복스아미드	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.63 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.75 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.36 - 1.20 (m, 2H), 1.14 (s, 6H, 2 x Me). LCMS(방법 X4) Rt 2.68min; m/z 527.2175 C₃₀H₃₂ClN₅O₄ [M+H]⁺에 대한 예측치 527.2174.	4,6-디클로로-5-시아노-N-메틸-피리딘-2-카르복스아미드(중간체 E1) 및 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-4-에틸-2-온(중간체 A4A)
 실시예 1h: 에틸 7-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-1-(4-에틸페닐)벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리미딘-5-카르복실레이트	¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H). OH 는 명확하게 관찰되지 않음. LCMS(방법 X4) Rt 2.53min; m/z 439.2086 C₂₉H₂₇N₅O₄ [M+H]⁺에 대한 예측치 439.2094.	5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 A1) 및 에틸 7-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트
	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.73 - 1.66 (m, 2H).	5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 A1) 및 디클로로피리딘-3-카르보닐트릴

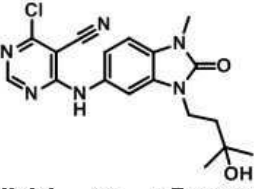
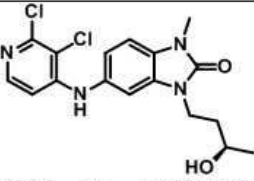
[2519]

실시예 1i: 2-클로로-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴	¹H NMR (500 MHz, 메탄올-<i>d</i>₄) δ 1.15 (s, 6H). LCMS(방법 X4) Rt 2.40min; <i>m/z</i> 386.1388 C₁₉H₂₁ClN₅O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 386.1384.	
 실시예 1j: 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트	¹H NMR (500 MHz, 메탄올-<i>d</i>₄) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1 H), 7.16 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1 H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1 H), 6.72 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1 H), 3.95 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 2.57-2.49 (m, 1 H), 2.19-2.10 (m, 1 H), 1.88-1.79 (m, 1 H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H). LCMS(방법 T4) Rt 2.68min; <i>m/z</i> 414.1306, C₂₀H₂₁ClN₅O₃⁺ [M+H]⁺에 대한 예측치 414.1327.	2,4-디클로로피리딘-3-카르보니트릴 및 메틸 4-(6-아미노-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸-부탄오에이트(중간체 A3a)
 실시예 1k: 2-브로모-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.43 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.15 (s, 6H). LCMS(방법 X4) Rt 2.43min; <i>m/z</i> 430.0874 C₁₉H₂₁BrN₅O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 430.0879.	5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 A1) 및 2,4-디브로모피리딘-3-카르보니트릴
 실시예 1l: 2-클로로-4-[[3-[(3<i>R</i>)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-6-메틸-피리딘-3-카르보니트릴	¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-<i>d</i>) δ 7.07 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.25 (ddd, <i>J</i> = 15, 11.0, 4.5 Hz, 1H), 3.89 (ddd, <i>J</i> = 15, 5.5, 4 Hz, 1H), 3.72 (dq, <i>J</i> = 10.3, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.3 (br, 1H, OH), 2.37 (s, 3H), 1.89 (dddd, <i>J</i> = 14, 11, 5.5, 2.7 Hz, 1H), 1.71 (ddt, <i>J</i> = 14, 10.3, 4 Hz, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H). LCMS(방법 X2) Rt 1.19min; <i>m/z</i> 386.1367 C₁₉H₂₁ClN₅O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 386.1384.	2,4-디클로로-6-메틸-피리딘-3-카르보니트릴 및 중간체 A3c: 5-아미노-3-[(3<i>R</i>)-3-히드록시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온

[2520]

 실시예 1m: 5-[(2,5-디클로로-4-피리딜)아미노]-3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온	¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.16 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.27 (ddd, J = 14.8, 11.2, 4.4 Hz, 1H), 3.89 (ddd, J = 14.8, 5.4, 3.7 Hz, 1H), 3.73 (dqd, J=10.3,6.2,2.7Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.20 (br, 1H), 1.90 (dddd, J = 14, 11.2, 5.4, 2.7 Hz, 1H), 1.72 (dddd, J = 14, 10.3, 4.4, 3.7 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS(방법 X4) Rt 2.58min; m/z 381.0888 C ₁₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 381.0885.	2,4,5-트리클로로피리딘 및 중간체 A3c: 5-아미노-3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
 실시예 1n: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.17 (s, 6H). LCMS(방법 X4) Rt 2.56min; m/z 396.1003 C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 396.0994.	5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 A1) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘
 실시예 1o: 에틸 7-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-5-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카복실레이트	¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.21 (ddd, J = 15, 11.5, 4 Hz, 1H), 3.95 (ddd, J = 15, 5, 4 Hz, 1H), 3.77 (dqd, J = 10.5, 6, 2.5 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.96 (dddd, J = 14, 11.5, 5, 2.5 Hz, 1H), 1.73 (ddt, J = 14, 10.5, 4 Hz, 1H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H). OH 는 명확하게 관찰되지 않음. LCMS(방법 X4) Rt 2.51min; m/z 425.1918 C ₂₃ H ₂₂ N ₆ O ₄ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 425.1937.	에틸 7-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카복실레이트 및 중간체 A3c: 5-아미노-3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온

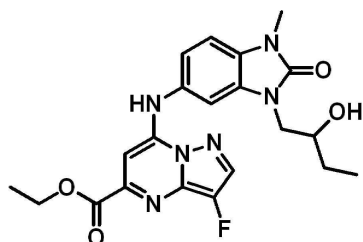
[2521]

 실시예 1p: 4-클로로-6-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-피리미딘-5-카르보닐트릴	LCMS(방법 X4) Rt 2.34min $C_{22}H_{26}ClN_6O_4$ $[M+H]^+$에 대한 측정치 387.1340 예측치 387.1336. ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.25 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 4.45 (br s, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.16 (m, 6H).	5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 A1) 및 4,6-디클로로피리미딘-5-카르보닐트릴.
 실시예 1q: 5-[(2,3-디클로로-4-피리딜)아미노]-3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온	^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.92 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.68 (br s, 1H), 6.66 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H). OH 는 명확하게 관찰되지 않음. 벤즈이미다졸론 4-위치와 피리딘 5-위치 사이에서 NOE 가 관찰되고, 이는 위치화학적 배열을 뒷받침한다. LCMS(방법 X2) Rt 1.23min; m/z 381.0875 $C_{22}H_{22}N_6O_2Cl_2$ $[M+H]^+$에 대한 예측치 381.0865.	2,3,4-트리클로로피리딘 및 중간체 A3c: 5-아미노-3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온

[2522]

[2523]

실시예 1r: 에틸 3-플루오로-7-((3-(2-히드록시부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트



[2524]

[2525]

단계 1: 에틸 7-클로로-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트

[2526]

물(9 mL) 중의 에틸 7-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트(0.09 g, 0.4 mmol)의 현탁액에 Selectfluor(0.124 g, 0.35 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃까지 24h 동안, 이어서 60℃까지 18h 동안 가열하였다. 모두 용액이 될 때까지 아세토니트릴(약 6 mL)을 첨가하였다. 추가의 Selectfluor(0.124 g, 0.35 mmol)를 첨가하고, 67℃까지 밤새 가열하였다. 실온까지 냉각시키고, 이어서 포화 중탄산나트륨(6 mL)을 첨가하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 상 분리기 카트리지에 통과시키고, 감압 하에서 증발시키고, 이어서 플래시 컬럼 크로마토그래피(10g KP-SIL, 시클로헥산 중의 5-15% 에틸 아세테이트)에 의해서 정제하여 목적하는 에틸 7-클로로-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트 및 또한 에틸 3,7-디클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트 둘 모두를 함유하는 황색 고무 같은 고체(20 mg)를 제공하였다.

[2527]

단계 2: 에틸 3-플루오로-7-((3-(2-히드록시부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트

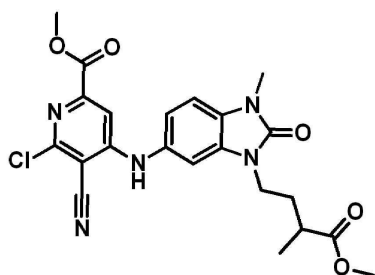
[2528]

중간체 A5: 5-아미노-3-(2-히드록시부틸)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온을 사용하여, 120℃에서 가열하면서, 단계 1로부터의 혼합물을 사용하여 실시예 1a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.71min; m/z 443.1805 $C_{21}H_{24}FN_6O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 예측치 443.1838. ^1H NMR (500MHz, 클로로포름- d) δ 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8, 1.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0Hz, 1H) 7.07 (s, 1H)과 중첩됨, 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (dd, J = 2.5, 14.3 Hz, 1H), 3.98 (br m, 1H), 3.90 (dd, J = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.79 (br

s, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 2H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, 클로로포름- d) δ -179.0 (d, $J = 3.5$ Hz).

[2529]

실시예 2a: 메틸 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트



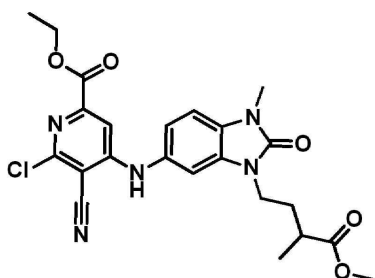
[2530]

[2531]

황산(1 방울)을 무수 메탄올(1 mL) 중의 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실산(실시예 3a, 12 mg, 0.025 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 21h 동안 교반하였고, 그 동안 백색 침전물이 형성되었다. 침전물을 여과하고, 디에틸 에테르(6 mL)로 세척하고, 밤새 공기 건조시켜, 표제 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다(6 mg). LCMS(방법 T4) Rt 2.71min; m/z 472.1372, $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 472.1382; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.91 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[2532]

실시예 2b: 에틸 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트



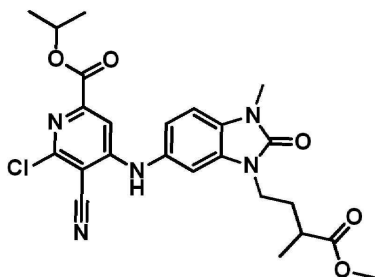
[2533]

[2534]

실시예 2a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.82min; m/z 486.1530, $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 486.1539; ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) δ 7.44 (s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 7.01 - 6.99 (m, 2H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[2535]

실시예 2c: 이소프로필 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트



[2536]

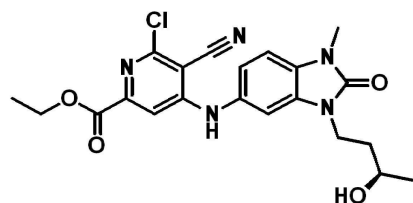
[2537]

실시예 2a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. HPLC(ACE 5 C18-PFP 250 x 21.2 mm

컬럼; 60:40에서 0:100 물:메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)의 15min 구배; 유량 20 mLmin⁻¹; Agilent 6120 MS-Prep LC)에 의한 정제는 표제 화합물을 제공하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.97min; m/z 500.1687, C₂₄H₂₇ClN₅O₅⁺ [M+H]⁺에 대한 예측치 500.1695; ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 7.43 (s, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 2H), 7.01 - 6.98 (m, 2H), 5.19 (pent, J = 6.3 Hz, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[2538]

실시예 2d: 에틸 6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트



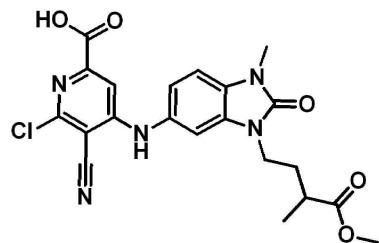
[2539]

[2540]

6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실산 (실시예 1e)으로부터 출발하여, 실시예 2a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. LCMS(방법 X4) Rt 2.55min; m/z 444.1437 C₂₁H₂₃ClN₅O₄ [M+H]⁺에 대한 예측치 444.1438. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.53 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.20 (ddd, J = 15, 11.3, 4 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 15, 5.3, 4 Hz, 1H), 3.72 (dq, J = 10.4, 6.2, 2.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.45 - 3.25 (br, 1H, OH), 1.95 (dddd, J = 14.0, 11.3, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 1.71 (ddt, J = 14, 10.4, 4 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[2541]

실시예 3a: 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실산



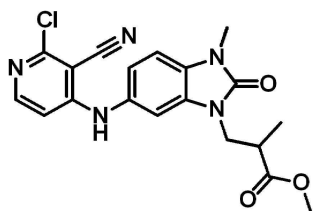
[2542]

[2543]

마이크로웨이브 바이알(0.5 mL 내지 2.0 mL 부피)에 중간체 A3a 메틸 4-(6-아미노-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸-부탄오에이트(34 mg, 0.12 mmol) 및 4,6-디클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산(25 mg, 0.11 mmol)을 충전시켰다. 반응 바이알을 Ar으로 플러싱하고, 마개로 닫고, 이어서 Ar으로 플러싱하였다. 무수 DMF(1.1 mL), 그 다음 DIPEA(43.00 uL, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 마이크로웨이브 조사 하에서 90min 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 DMSO:MeCN 1:1 혼합물(0.3 mL)로 희석시키고, HPLC(ACE 5 C18-PFP 250 x 30 mm 컬럼; 60:40에서 0:100 물:메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)의 15min 구배; 유량 40 mL min⁻¹; Agilent 6120 MS-Prep LC)에 의한 정제는 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다(13 mg, 25%). LCMS(방법 T4) Rt 2.58min; m/z 458.1216, C₂₁H₂₁ClN₅O₅⁺ [M+H]⁺에 대한 예측치 458.1226; ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.39 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[2544]

실시예 3b: 메틸 3-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딘)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-프로판오에이트



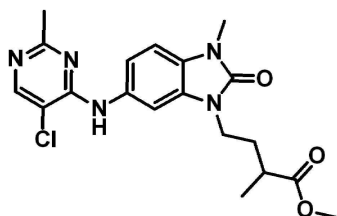
[2545]

[2546]

2,4-디클로로피리딘-3-카르보니트릴 및 메틸 3-(6-아미노-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸-프로판오에이트(중간체 A3b)로부터 출발하여, 120℃에서 가열하면서, 실시예 3a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.62min; m/z 400.1162, $C_{19}H_{19}ClN_5O_3^+$ [M+H]⁺에 대한 예측치 400.1171; ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 3H), 6.94 (br s, 1H), 6.64 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 14.3, 8.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 14.3, 6.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[2547]

실시예 3c: 메틸 4-[6-[(5-클로로-2-메틸-피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트



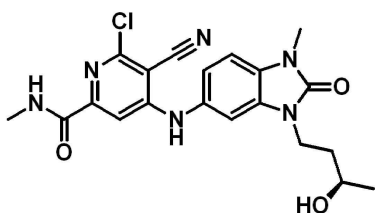
[2548]

[2549]

120℃에서 가열하면서, 4,5-디클로로-2-메틸-피리미딘을 사용하여, 실시예 3a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.31min; m/z 404.1454, 에 대한 예측치 404.1484 for $C_{19}H_{23}ClN_5O_3^+$ [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.25 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 4H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[2550]

실시예 4: 6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-N-메틸-피리딘-2-카르복사미드



[2551]

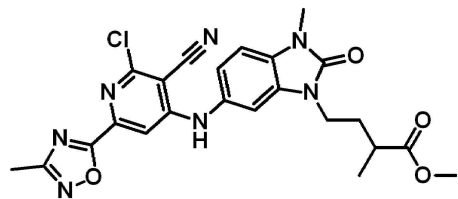
[2552]

에틸 6-클로로-5-시아노-4-[[3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트(실시예 2d, 3 mg, 0.0068 mmol)를 THF 중의 메탄아민 2 M(0.50 mL, 1 mmol) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 밀폐된 용기에서 밤새 실온에서 교반하고, 이어서 감압 하에서 증발시키고, 디에틸 에테르로 배산 처리하여 표제 화합물(2.5 mg)을 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.86 (br q, J = 5.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.12 (ddd, J = 14.8, 11.7, 3.6 Hz, 1H), 3.96 (ddd, J = 14.8, 5, 3.6 Hz, 1H), 3.71 (dq, J = 10.6, 6.0, 2.7 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.00 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.02 (dddd, J = 14.2, 11.7, 5.0, 2.7 Hz, 1H), 1.70 (ddt, J = 14.2, 10.6, 3.6 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H). OH는 명확하게 관찰되지 않음. LCMS(방법 X4) Rt 2.42 min; m.z 451.1263 $C_{20}H_{21}ClN_6O_3Na$ [M+Na]⁺에 대한 예측치 451.1262

[2553]

실시예 5: 메틸 4-[6-[[2-클로로-3-시아노-6-(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-4-피리딘]아미노]-3-메틸-2-옥소

-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트



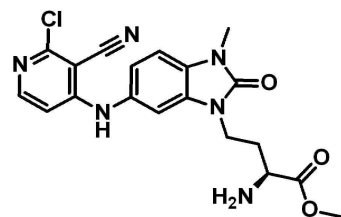
[2554]

[2555]

마이크로웨이브 바이알(0.5 내지 2.0 mL 부피)에 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실산(실시예 3a, 7 mg, 0.014 mmol)을 충전시켰다. 반응 바이알을 아르곤으로 플러싱하였다. THF(0.13 mL), 그 다음 T3P(EtOAc 중의 50 wt%; 11 uL, 0.019 mmol), DIPEA(7.00 uL, 0.040 mmol) 및 아세트아미드 옥심(1.60 mg, 0.022 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3h 동안 아르곤 하에서 교반하고, 이어서 17h 동안 75℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시켰다. 물(5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5min 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물(2 x 5 mL)로 세척하였다. 침전물을 메탄올(10 mL)로 용해시키고, 진공에서 농축시켜, 표제 화합물을 황색 고체(1.7 mg)로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.49 (s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS(방법 T4) Rt 2.86min; m/z 496.1490, $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 496.1495.

[2556]

실시예 6: 메틸 (2*S*)-2-아미노-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트



[2557]

[2558]

단계 1: 메틸 (2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트

[2559]

오븐 건조된 마이크로웨이브 바이알(0.5 mL 내지 2.0 mL 부피)에 2-클로로-4-[(1-메틸-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-3-카르보닐트릴(중간체 D1, 30 mg, 0.10 mmol), 메틸 (2*S*)-4-브로모-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-부탄오에이트(31 mg, 0.11 mmol) 및 탄산세슘(39 mg, 0.12 mmol)을 충전시켰다. 반응 바이알을 아르곤으로 플러싱하고, 마개로 닫고, 이어서 추가의 아르곤으로 플러싱하였다. DMF(1.00 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에서 1h 동안 140℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시켰다. 물(10 mL)을 첨가하였다. 수성 혼합물을 1 M HCl로 pH 5까지 산성화시켰다. 수성 혼합물을 EtOAc(4 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조하고(황산나트륨), 진공에서 농축시켰다. HPLC(2회 주입; ACE 5 C18-PFP 250 x 21.2 mm 컬럼; 45:55에서 20:80 물:메탄올(둘 모두 0.1 % 포름산으로 개질됨)의 15 min 구배; 유량 20 mL min⁻¹; Agilent 6120 MS-Prep LC)에 의한 정제는 메틸 (2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트(15 mg)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2) Rt 1.27min; m/z 415.08 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.06 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.54 - 5.49 (m, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

[2560]

단계 2: 메틸 (2*S*)-2-아미노-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트

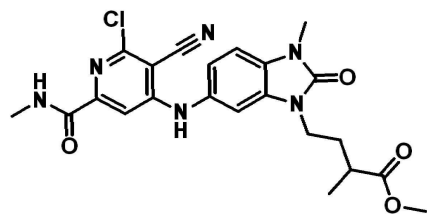
[2561]

TFA(0.25 mL, 3.3 mmol)를 0℃에서 DCM(2 mL) 중의 메틸 (2*S*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-[6-[(2-클로로

-3-시아노-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트(13 mg, 0.025 mmol, 단계 1로부터)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 90min에 걸쳐서 rt까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 DCM(5 mL)으로 희석시키고, 진공에서 추가로 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 메탄올(20 mL) 그 다음 2N 메탄올성 암모니아(20 mL)로 용리시키는 SCX-2 카트리지(2 g)를 사용하여 정제하였다. 메탄올성 암모니아 분획을 수집하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체(10 mg, 93%)로서 제공하였다. LCMS(방법 T4) Rt 1.96min; m/z 415.1269, $C_{19}H_{20}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 에 대한 예측치 415.1280; ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.7 - 5.0 (v br, 2H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 4H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H).

[2562]

실시예 7a: 메틸 4-[6-[[2-클로로-3-시아노-6-(메틸카르바모일)-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트



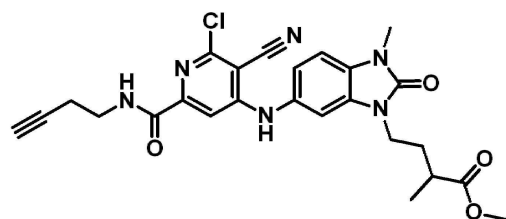
[2563]

[2564]

오븐 건조된 마이크로웨이브 바이알(0.5 mL 내지 2.0 mL 부피)에 6-클로로-5-시아노-4-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복실산(실시예 3a, 6 mg, 0.013 mmol)을 충전시켰다. 반응 바이알을 아르곤으로 플러싱하고, 마개로 닫고, 이어서 추가의 아르곤으로 플러싱하였다. THF(0.13 mL), 그 다음 T3P(EtOAc 중의 50 wt%; 10 μ L, 0.017 mmol), DIPEA(6 μ L, 0.034 mmol) 및 메틸아민(THF 중의 2 M; 10 μ L, 0.020 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 4h 동안 교반하였다. 물(3 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 황색 침전물을 여과하고, 물(2 x 5 mL)로 세척하고, 밤새 공기 건조시켰다. 침전물을 메탄올 중에 용해시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체(2 mg)로서 제공하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.73min; m/z 471.1542, $C_{22}H_{24}ClN_6O_4^+$ $[M+H]^+$ 에 대한 예측치 471.1542; ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.76 (br q, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.97 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[2565]

실시예 7b: 메틸 4-[6-[[6-(부트-3-인일카르바모일)-2-클로로-3-시아노-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트



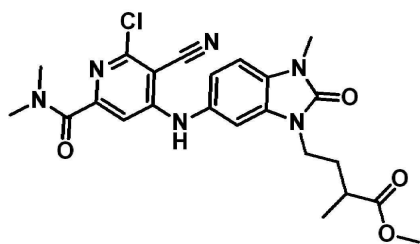
[2566]

[2567]

실시예 7a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.86min; m/z 509.1709, $C_{25}H_{26}ClN_6O_4^+$ $[M+H]^+$ 에 대한 예측치 509.1699; ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.05 (br t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.49 (dt, J = 6.6, 2.7 Hz, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.05 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[2568]

실시예 7c: 메틸 4-[6-[[2-클로로-3-시아노-6-(디메틸카르바모일)-4-피리딜]아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메틸-부탄오에이트



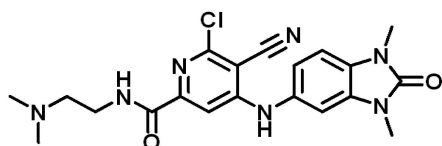
[2569]

[2570]

실시예 7a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.59min; m/z 485.1695, $C_{23}H_{26}ClN_6O_4^+$ $[M+H]^+$ 에 대한 예측치 485.1699; ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.02 - 6.98 (m, 3H), 6.95 (br s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

[2571]

실시예 7d: 6-클로로-5-시아노-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-4-[(1,3-디메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-2-카르복사미드:포름산(1:1)



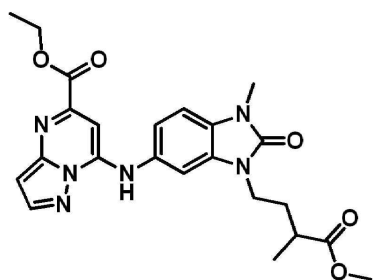
[2572]

[2573]

6-클로로-5-시아노-4-[(1,3-디메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-2-카르복실산(실시예 1c)으로부터 출발하여, 실시예 7a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. LCMS(방법 X2) Rt 0.84min; m/z 428.1592 $C_{20}H_{23}ClN_7O_2$ $[M+H]^+$ 에 대한 예측치 428.1602; ^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.48 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.35 (1H, s), 7.42 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.69 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.93 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 6H).

[2574]

실시예 8: 에틸 7-[[3-(4-메톡시-3-메틸-4-옥소-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트



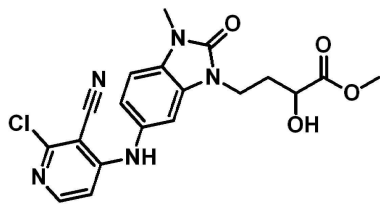
[2575]

[2576]

오븐 건조된 마이크로웨이브 바이알(0.5 mL 내지 2.0 mL 부피)에 메틸 4-(6-아미노-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸-부탄오에이트(중간체 A3a, 22 mg, 0.08 mmol) 및 에틸 7-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카르복실레이트(14 mg, 0.06 mmol)를 충전시켰다. 반응 바이알을 아르곤으로 플러싱하고, 마개로 닫고, 이어서 추가의 아르곤으로 플러싱하였다. 무수 1,4-디옥산(0.6 mL), 그 다음 트리에틸아민(22 μ L, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에서 7h 동안 120°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시켰다. 물(5 mL)을 첨가하였다. 수성 혼합물을 1 M HCl로 산성화시키고, EtOAc(4 x 5 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조하고(황산나트륨), 진공에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(10 g KP-SIL; 시클로헥산 중의 20%에서 90% EtOAc)에 의한 정제는 표제 화합물을 황색 고체(21 mg, 73%)로서 제공하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.77min; m/z 467.2012, $C_{23}H_{27}N_6O_5^+$ $[M+H]^+$ 에 대한 예측치 467.2037; ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.26 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.1

Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[2577] **실시예 9:** 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-히드록시-부탄오에이트



[2578]

[2579] 단계 1: 3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시테트라히드로푸란-2-온

[2580] *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(508 mg, 3.4 mmol)를 0℃에서 아르곤 하에서 DMF(4 mL) 중의 3-히드록시테트라히드로푸란-2-온(0.2 mL, 2.6 mmol) 및 이미다졸(357 mg, 5.2 mmol)의 교반되는 혼합물에 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt까지 가온시키고, 그 온도에서 3h 동안 교반하였다. 포화 aq. 염화암모늄(10 mL)을 첨가하였다. 수성 혼합물을 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(50 g KP-SIL, 시클로헥산 중의 0%에서 30% EtOAc)에 의한 정제는 3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시테트라히드로푸란-2-온(527 mg, 95%)을 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.44 - 4.37 (m, 2H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.16 (s, 3H).

[2581] 단계 2: 메틸 2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-히드록시-부탄오에이트

[2582] 메탄올(1 mL) 중의 3-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시테트라히드로푸란-2-온(101 mg, 0.47 mmol, 단계 1로부터) 및 탄산칼륨(15 mg, 0.11 mmol)의 혼합물을 60℃에서 20h 동안 아르곤 하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고, 메탄올(10 mL)로 희석시키고, 실리카겔 상에 직접 드라이 로딩하였다. 플래시 크로마토그래피(25 g KP-SIL; 시클로헥산 중의 10%에서 50% EtOAc)에 의한 정제는 메틸 2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-히드록시-부탄오에이트(38 mg)를 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.46 (dd, $J = 6.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

[2583] 단계 3: 메틸 2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-(*p*-톨릴설포닐옥시)부탄오에이트

[2584] 트리에틸아민(30 μL , 0.22 mmol), 피리딘(5 μL , 0.06 mmol) 및 토실 클로라이드(33 mg, 0.17 mmol)를 아르 하에서 DCM(1.5 mL) 중의 메틸 2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-히드록시-부탄오에이트(36 mg, 0.14 mmol 단계 2로부터)의 교반되는 용액에 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 6h 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 추가로 추출하였다(2 x 10 mL). 유기 추출물을 합하고, 건조하고(황산나트륨), 진공에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(10 g KP-SIL; 시클로헥산 중의 0%에서 40% EtOAc)에 의한 정제는 메틸 2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-(*p*-톨릴설포닐옥시)부탄오에이트(33.2 mg)를 연황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 4.31 (dd, $J = 7.9, 4.2$ Hz, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

[2585] 단계 4: 메틸 2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트

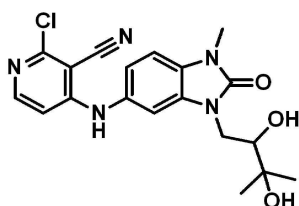
[2586] 마이크로웨이브 바이알(0.5 mL 내지 2.0 mL 부피)에 메틸 2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-(*p*-톨릴설포닐옥시)부탄오에이트(31 mg, 0.08 mmol, 단계 3으로부터), 2-클로로-4-[(1-메틸-2-옥소-3-*H*-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-3-카르보니트릴(중간체 D1, 20 mg, 0.07 mmol) 및 탄산세슘(36 mg, 0.11 mmol)을 충전시켰다. 반응 바이알을 아르곤으로 플러싱하고, 마개로 닫고, 이어서 추가의 아르곤으로 플러싱하였다. DMF(0.66 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에서 1h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시켰다. 물(10 mL)을 첨가하였다. 수성 혼합물을 1 M HCl로 pH 4까지 산성화시켰다. 수성 혼합물을 EtOAc(4 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조하고(황산나트륨), 진공에서 농축시켰다. HPLC(ACE 5 C18-PFP 250 x 21.2 mm 컬럼; 45:55에서 20:80 물:메탄올(둘 모두 0.1 % 포름산으로 개질됨)의 15min 구배; 유량 20

mLmin⁻¹; Agilent 6120 MS-Prep LC)에 의한 정제는 메틸 2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트(23 mg)를 점성의 암황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2) Rt 1.64min; m/z 530.1958 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.64 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 6.4, 4.7 Hz, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

[2587] 단계 5: 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-히드록시-부탄오에이트

[2588] 0℃에서 아르곤 하에서 TBAF(THF 중의 1 M)(60 μL, 0.06 mmol)의 교반되는 용액에 THF(0.6 mL) 중의 메틸 2-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트(21 mg, 0.04 mmol, 단계 4로부터)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt까지 가온시키고, 2.5h 동안 교반하였다. 포화 aq. NH₄Cl(5 mL)을 첨가하고, 수성 혼합물을 EtOAc(4 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조하고(황산나트륨), 진공에서 농축시켰다. HPLC(ACE 5 C18-PFP 250 x 21.2 mm 컬럼; 45:55에서 20:80 물:메탄올(둘 모두 0.1 % 포름산으로 개질됨)의 15min 구배; 유량 20 mLmin⁻¹; Agilent 6120 MS-Prep LC)에 의한 정제는 표제 화합물을 연황색 고체(8 mg, 45%)로서 제공하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.48min; m/z 416.1097, C₁₉H₁₉ClN₅O₄⁺ [M+H]⁺에 대한 예측치 416.1120; ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.03 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.70 (br s, 1H).

[2589] 실시예 10a: 2-클로로-4-[[3-(2,3-디히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴



[2590]

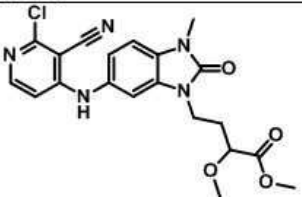
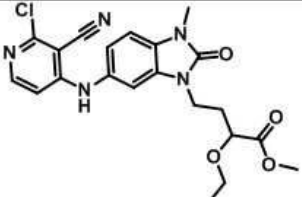
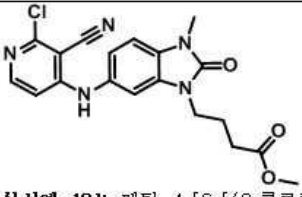
[2591] DMF(0.60 mL)중의 2-클로로-4-[(1-메틸-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-3-카르보니트릴(중간체 D1, 30 mg, 0.10 mmol) 및 탄산세슘(45 mg, 0.14 mmol)의 혼합물에 2-(옥시란-2-일)프로판-2-올(중간체 F1, DCM과의 약 1:1 w/w 혼합물, 30 mg, 0.15 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 마이크로웨이브에서 120℃까지 1h 동안 가열하고, 이어서 DCM(3 mL) 및 물(2 mL)로 희석시켰다. 2상 혼합물을 10% 시트르산으로 pH 5까지 산성화시키고, 철저히 혼합하고, 이어서 DCM으로 추출하고, 합한 유기물을 상 분리기에 통과시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 생성된 조 혼합물을 정제용 HPLC(2회 주입, ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ, 250x21.2 mm), 45:55에서 20:80 물: 메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15분 구배 용리, 20 mL/min의 유량)에 의해서 정제하여 2-클로로-4-[[3-(2,3-디히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴(8 mg)을 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 X4) Rt 2.25min; m/z 402.1329 C₁₉H₂₁ClN₅O₃ [M+H]⁺에 대한 예측치 402.1333. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 14.4, 2.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 14.4, 10.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

[2592] 표 4에 나타난 중간체를 사용하여, 실시예 10a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타난 실시예를 제조하였다. 실시예 10d의 경우, 반응물을 120℃ 대신에 140℃에서 1h 동안 가열하였다. 실시예 10g의 경우, 반응물을 마이크로웨이브 가열을 사용한 것 대신에 60℃까지 3일 동안 가열하였다.

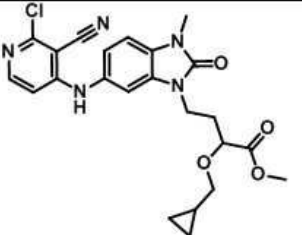
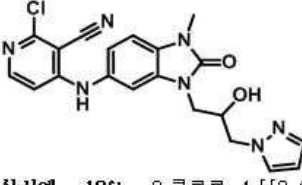
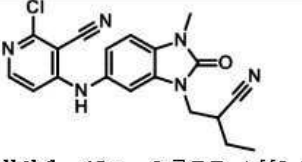
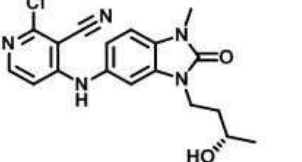
[2593]

[표 4]

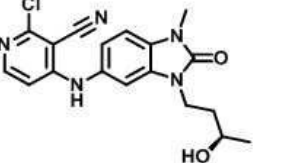
실시예 10a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

실시예	데이터 및 코멘트	중간체
 실시예 10b: 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-메톡시-부탄오에이트	LCMS(방법 T4) Rt 2.58min; m/z 430.1268, C₂₀H₂₁ClN₅O₄⁺ [M+H]⁺에 대한 예측치 430.1277; ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.62 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H).	메틸 2-메톡시-4-(p-톨릴설포닐옥시)부탄오에이트 (중간체 C4a).
 실시예 10c: 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-에톡시-부탄오에이트	LCMS(방법 T4) Rt 2.67min; m/z 444.1430, C₂₁H₂₃ClN₅O₄⁺ [M+H]⁺에 대한 예측치 444.1433; ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.62 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	메틸 2-에톡시-4-(p-톨릴설포닐옥시)부탄오에이트 (중간체 C4b)
 실시예 10d: 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트	LCMS(방법 T4) Rt 2.59min; m/z 400.1158, C₁₉H₁₉ClN₅O₄⁺ [M+H]⁺에 대한 예측치 400.1171; ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 3H), 6.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.07 (pent, J = 7.1 Hz, 2H).	메틸 4-브로모부탄오에이트

[2594]

 실시예 10e: 메틸 4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-2-(시클로프로필메톡시)부탄오에이트	LCMS(방법 T4) Rt 2.78min; m/z 470.1575, C₂₃H₁₉ClN₅O₄ [M+H]⁺에 대한 예측치 470.1590; ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.62 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 1H), 0.56 - 0.48 (m, 2H), 0.25 - 0.16 (m, 2H).	메틸 2-(시클로프로필메톡시)-4-(p-톨릴설포닐옥시)부탄오에이트(중간체 C4c)
 실시예 10f: 2-클로로-4-[[3-(2-히드록시-3-피라졸-1-일-프로필)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴	LCMS(방법 X2) Rt 1.11min; m/z 424.1278 C₂₀H₁₃ClN₅O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 424.1289; ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.66 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 14.8, 3.7 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 1.8, 5.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H).	1-(옥시란-2-일메틸)피라졸
 실시예 10g: 2-클로로-4-[[3-(2-시아노부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴	LCMS(방법 T4) Rt 2.60min; m/z 381.1209 C₁₉H₁₃ClN₅O [M+H]⁺에 대한 예측치 381.1225; ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.71 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 14.4, 5.7 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 14.5, 8.8 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.11 (tt, J = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 1.89 - 1.69 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	2-(브로모메틸)부탄니트릴
 실시예 10h: 2-클로로-4-[[3-[(3S)-3-히드록시부틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴	LCMS(방법 X4): Rt 2.47min; m/z 372.1219 C₁₈H₁₃ClN₅O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 372.1227; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 9.48 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.72 - 1.58 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	[(3S)-3-히드록시부틸] 4-메틸벤젠설포네이트(이것은 이의 거울상이성질체와 유사하게 제조되었음, 중간체 C2)

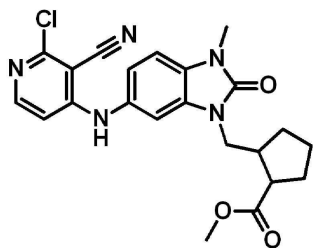
[2595]

3-카르보니트릴	3H), 1.72 - 1.58 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	
 실시예 10i: (R)-2-클로로-4-((3-(3-히드록시부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-다히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴	LCMS(방법 X4): Rt 2.51min; m/z 372.1228 C₁₈H₁₃ClN₅O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 372.1227; ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.05 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.94 (s, 1H, NH), 6.63 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.72 (dq, J = 10.2, 6.2, 2.8 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H). OH는 명확하게 관찰되지 않음.	중간체 C2: [(3R)-3-히드록시부틸] 4-메틸벤젠설포네이트

[2596]

[2597]

실시예 11: 메틸 2-[[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]시클로펜탄카르복실레이트(부분입체이성질체의 2:1 혼합물로서)



[2598]

[2599]

단계 1: 메틸 2-(아이오도메틸)시클로펜탄카르복실레이트

[2600]

0℃에서 아르곤 하에서 트리메틸실릴 아이오다이드(0.14 mL, 0.98 mmol)를 DCM(1.6 mL) 중의 헥사히드로-1*H*-시클로펜타[c]푸란-1-온(42 mg, 0.33 mmol) 및 메탄올(70 μ L, 1.73 mmol)의 교반되는 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 rt까지 가온시키고, 20h 동안 교반하였다. 물(5 mL)을 첨가하였다. 수성 혼합물을 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조하고(황산나트륨), 진공에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(10 g KP-SIL; 시클로헥산 중의 0%에서 30% EtOA)에 의한 정제는 메틸 2-(아이오도메틸)시클로펜탄카르복실레이트(31 mg, 35%)를 연황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 3.69 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 4H), 1.71 - 1.57 (m, 2H).

[2601]

단계 2: 2-[[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]시클로펜탄카르복실산

[2602]

마이크로웨이브 바이알(0.5 mL 내지 2.0 mL 부피)에 메틸 2-(아이오도메틸)시클로펜탄카르복실레이트(31 mg, 0.12 mmol, 단계 1로부터), 2-클로로-4-[(1-메틸-2-옥소-3*H*-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-3-카르보니트릴(중간체 D1, 30 mg, 0.10 mmol) 및 탄산세슘(58 mg, 0.18 mmol)을 충전시켰다. 아르곤 반응 바이알을 아르곤으로 플러싱하고, 마개로 닫고, 이어서 Ar으로 추가로 플러싱하였다. DMF(1.0 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에서 1h 동안 가열하고, 그 다음 160℃에서 마이크로웨이브 조사 하에서 추가로 6h 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 MeCN:DMSO의 1:1 혼합물(1.2 mL)로 희석시키고, HPLC(2회 주입; ACE 5 C18-PFP 250 x 21.2 mm 컬럼; 60:40에서 0:100 물:메탄올(둘 모두 0.1 % 포름산으로 개질됨)의 15min 구배; 유량 20 mLmin⁻¹; Agilent 6120 MS-Prep LC)에 의해서 직접 정제하여 표제 화합물(7 mg)을 희백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2) Rt 1.43min; m/z 426.1318 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.95 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 3H).

[2603]

단계 3: 메틸 2-[[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]시클로펜탄카르복실레이트

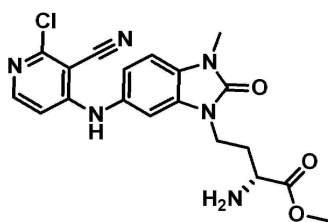
[2604]

황산(1 방울)을 무수 메탄올(3.0 mL) 중의 2-[[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]시클로펜탄카르복실산(7 mg, 0.02 mmol, 단계 2로부터)의 교반되는 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3d 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디에틸 에테르(6 mL)로 세척하고, 건조하여, 표제 화합물 메틸 2-[[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]시클로펜탄카르복실레이트(5 mg, *부분입체이성질체의 2:1 혼합물*)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.80min; m/z 440.1489, $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 440.1484; **주 부분입체**

이성질체: ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 14.9, 6.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 3H);

부 부분입체이성질체: ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 14.3, 9.7 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 3H).

[2605] **실시예 12:** 메틸 (2*R*)-2-아미노-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트



[2606]

[2607] 단계 1: 2-[(2*R*,5*S*)-5-이소프로필-3,6-디메톡시-2,5-디히드로피라진-2-일]에틸 4-메틸벤젠설포네이트

[2608] 오븐 건조된 마이크로웨이브 바이알(2.0 mL 내지 5.0 mL 부피)에 (2*S*)-2-이소프로필-3,6-디메톡시-2,5-디히드로피라진(100 μ L, 0.56 mmol)을 충전시켰다. 반응 바이알을 아르곤으로 플러싱하고, 마개로 닫고, 이어서 추가의 아르곤으로 플러싱하였다. 무수 THF(2 mL)를 첨가하였다. 반응 용기를 -78°C까지 냉각시키고, *n*-BuLi(헥산 중의 1.59 M; 0.74 mL, 1.18 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30 min 동안 교반하였다. 2-브로모에탄올(40 μ L, 0.56 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 rt까지 가온시키고, 4h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, THF(1 mL) 중의 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드(106 mg, 0.56 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt까지 가온시키고, 2h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 aq. NH_4Cl (5 mL)로 켄칭시키고, 수성 혼합물을 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조하고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(25 g KP-SIL; 시클로헥산 중의 0%에서 40% EtOAc)에 의한 정제는 2-[(2*R*,5*S*)-5-이소프로필-3,6-디메톡시-2,5-디히드로피라진-2-일]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(*d.r.* >20:1, 107 mg)를 점성 황색 오일로서 제공하였다. LCMS(방법 T2) Rt 1.60min; m/z 383.1639 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2609] 단계 2: 2-클로로-4-[[3-[2-[(2*R*,5*S*)-5-이소프로필-3,6-디메톡시-2,5-디히드로피라진-2-일]에틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴

[2610] 오븐 건조된 마이크로웨이브 바이알(0.5 mL 내지 2.0 mL 부피)에 2-클로로-4-[(1-메틸-2-옥소-3*H*-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-3-카르보니트릴(중간체 D1, 30 mg, 0.1 mmol), 2-[(2*R*,5*S*)-5-이소프로필-3,6-디메톡시-2,5-디히드로피라진-2-일]에틸 4-메틸벤젠설포네이트(41 mg, 0.11 mmol, 단계 1로부터) 및 탄산세슘(39 mg, 0.12 mmol)을 충전시켰다.

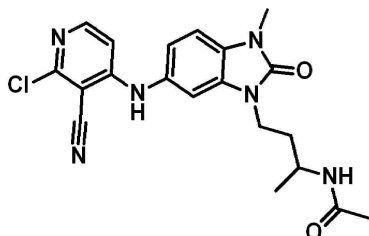
[2611] 반응 바이알을 아르곤으로 플러싱하고, 마개로 닫고, 이어서 추가의 아르곤으로 플러싱하였다. DMF(1 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 140°C에서 마이크로웨이브 조사 하에서 2h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시켰다. 물(10 mL)을 첨가하였다. 수성 혼합물을 1 M HCl로 산성화시켰다. 수성 혼합물을 EtOAc(5 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조하고(황산나트륨), 진공에서 농축시켰다. HPLC(ACE 5 C18-PFP 250 x 30 mm 컬럼; 40:60에서 0:100 물:메탄올(둘 모두 0.1 % 포름산으로 개질됨)의 15min 구배; 유량 40 mLmin^{-1} ; Agilent 6120 MS-Prep LC)에 의한 정제는 2-클로로-4-[[3-[2-[(2*R*,5*S*)-5-이소프로필-3,6-디메톡시-2,5-디히드로피라진-2-일]에틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴(14 mg, 28%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2) Rt 1.57min; m/z 510.2028 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2612] 단계 3: 메틸 (2*R*)-2-아미노-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트

[2613] rt에서 물(1 mL) 중의 TFA(0.16 mL, 2.1 mmol)를 아세트오니트릴(2 mL) 중의 2-클로로-4-[[3-[2-[(2*R*,5*S*)-5-이소프로필-3,6-디메톡시-2,5-디히드로피라진-2-일]에틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴(14 mg, 0.03 mmol, 단계 2로부터)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 3h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 DCM(5 mL)으로 희석시키고, 진공에서 추가로 농축시켰다. HPLC(ACE 5 C18-PFP 250 x 21.2 mm 컬럼; 60:40에서 0:100 물:메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15min 구배; 유량 20 mLmin^{-1} ; Agilent 6120 MS-Prep LC)에 의한 정제는 표제 화합물 메틸 (2*R*)-2-아미노-4-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]부탄오에이트(5 mg, 46%)를 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.06min; m/z 415.1271, $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_6\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 415.1280; ^1H

NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H).

[2614] **실시예 13:** *N*-[3-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-1-메틸-프로필]아세트아미드



[2615]

[2616] 단계 1: 3-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)부틸 메탄설포네이트

[2617] 오븐 건조된 마이크로웨이브 바이알(2.0 mL 내지 5.0 mL 부피)에 *tert*-부틸 *N*-(3-히드록시-1-메틸-프로필)카르바메이트(100 mg, 0.53 mmol)를 충전시켰다. 반응 바이알을 아르곤으로 플러싱하고, 마개로 닫고, 이어서 추가의 아르곤으로 플러싱하였다. THF(1.5 mL), 그 다음 트리에틸아민(0.15 mL, 1.08 mmol)을 첨가하였다. 메탄설포닐 클로라이드(50 μ L, 0.65 mmol)를 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 1h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 aq. NaHCO₃(3 mL)로 켄칭시켰다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(4 x 5 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조하고(황산나트륨), 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[2618] 단계 2: *tert*-부틸 *N*-[3-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-1-메틸-프로필]카르바메이트

[2619] 마이크로웨이브 바이알(2.0 mL 내지 5.0 mL 부피)에 조물질 3-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)부틸 메탄설포네이트(141 mg, 단계 1로부터), 2-클로로-4-[(1-메틸-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-3-카르보니트릴(중간체 D1, 131 mg, 0.44 mmol) 및 탄산세슘(171 mg, 0.53 mmol)을 충전시켰다. 반응 바이알을 아르곤으로 플러싱하고, 마개로 닫고, 이어서 추가의 아르곤으로 플러싱하였다. DMF(4 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 140°C에서 마이크로웨이브 조사 하에서 1h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시켰다. 물(20 mL)을 첨가하였다. 수성 혼합물을 1 M HCl로 pH 6까지 산성화시켰다. 수성 혼합물을 EtOAc(4 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조하고(Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. HPLC(3회 주입; ACE 5 C18-PFP 250 x 30 mm 컬럼; 45:55에서 20:80 물:메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)의 15min 구배; 유량 40 mLmin⁻¹; Agilent 6120 MS-Prep LC)에 의한 정제는 *tert*-부틸 *N*-[3-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-1-메틸-프로필]카르바메이트(62 mg, 2 단계에 걸쳐서 30%)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2) Rt 1.31min; m/z 371.1391 [M-Boc+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.04 (dd, J = 6.1, 0.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.62 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[2620] 단계 3: 4-[[3-(3-아미노부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-2-클로로-피리딘-3-카르보니트릴

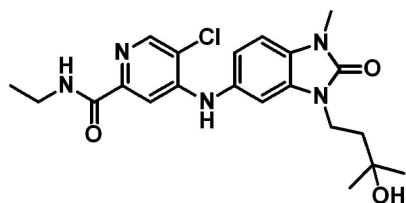
[2621] 0°C에서 TFA(1.20 mL, 15.67 mmol)를 DCM(8 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[3-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-1-메틸-프로필]카르바메이트(60 mg, 0.13 mmol, 단계 2로부터)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 90min에 걸쳐서 rt까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 DCM(10 mL)으로 희석시키고, 진공에서 추가로 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 메탄올(2x20 mL) 그 다음 2 N 메탄올성 암모니아(2x 20 mL)로 용리시키는 SCX-2 카트리지(2 g)를 사용하여 정제하였다. 메탄올성 암모니아 분획을 수집하고, 진공에서 농축시켜 4-[[3-(3-아미노부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-2-클로로-피리딘-3-카르보니트릴(39 mg)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T4) Rt 1.99min; m/z 371.1363, C₁₈H₂₀ClN₆O⁺ [M+H]⁺에 대한 예측치 371.1382; ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.01 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H),

6.99 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

[2622] 단계 4: *N*-[3-[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]-1-메틸-프로필]아세트아미드

[2623] 0℃에서 아세트 클로라이드(4 μ L, 0.056 mmol)를 DCM(0.25 mL) 중의 4-[[3-(3-아미노부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-2-클로로-피리딘-3-카르보닐리드(18 mg, 0.048 mmol, 단계 3으로부터) 및 트리메틸아민(14 μ L, 0.100 mmol)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1h 동안 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 진공에서 농축시켰다. 조 반응 혼합물을 DCM(8 mL)으로 희석시키고, 물(3 mL), 포화 aq. NH_4Cl (3 mL) 및 염수(3 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조하고(황산나트륨), 진공에서 농축시켜 표제 화합물(9 mg, 46%)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.50min; m/z 413.1466, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 413.1487; ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) δ 8.04 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

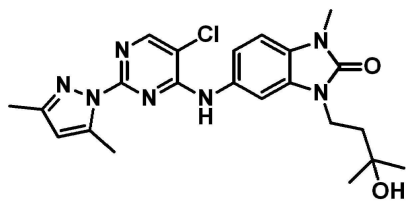
[2624] 실시예 14: 5-클로로-*N*-에틸-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드



[2625]

[2626] NMP(0.3 mL) 및 톨루엔(0.3 mL) 중의 4,5-디클로로-*N*-에틸-피리딘-2-카르복스아미드(중간체 E2, 9 mg, 0.041 mmol), 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 A1, 9 mg, 0.036 mmol), Xantphos(10 mg, 0.0173 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mg, 0.0035 mmol), 탄산세슘(30 mg, 0.092 mmol)을 탈기시키고, 마이크로웨이브에서 질소 분위기 하에서 140℃까지 1h 동안 가열하였다. NMP(0.3mL) 중의 추가의 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(9 mg, 0.036 mmol)을 첨가하고, 마이크로웨이브에서 질소 분위기 하에서 140℃까지 1h 동안 가열하였다. DCM과 물 사이에 분배시키고, 10% 시트르산으로 수성 층을 pH5까지 산성화시켰다. 유기층을 수집하고, Si-DMT 컬럼에 통과시키고, 이어서 감압 하에서 증발시키고, 정제용 HPLC(ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ , 250x21.2 mm), 20 mL/min의 유량에서 45:55에서 20:80 물: 메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15분 구배 용리)에 의해서 정제하여 표제 화합물(4 mg)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.70min; m/z 432.1788 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 432.1797. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) δ 8.28 (s, 1H), 7.97 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 5H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). OH는 명확하게 관찰되지 않음.

[2627] 실시예 15a: 5-[[5-클로로-2-(3,5-디메틸피라졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온



[2628]

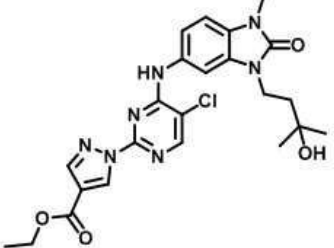
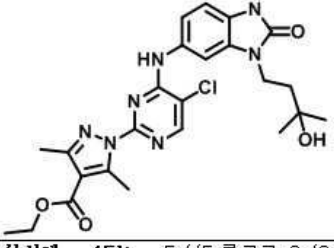
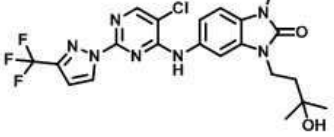
[2629] NMP(0.5 mL) 중의 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 D2a, 12.7 mg, 0.032 mmol), 3,5-디메틸-1H-피라졸(30 mg, 0.31 mmol) 및 탄산세슘(100 mg, 0.31

mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 170℃까지 1h 동안 가열하고, 이어서 DCM과 물 사이에 분배시키고, pH를 10% 시트르산을 사용하여 5까지 조정하고, 그 다음 분리하고, 추가의 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 증발시키고, 먼저 정제용 HPLC(ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ, 250x21.2 mm), 20 mL/min의 유량에서 40:60에서 25:75 물: 메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15분 구배 용리)에 의해서 생성된 NMP 용액을 정제하고, 이어서 플래시 컬럼 크로마토그래피(12 g KP-SIL, DCM 중의 0% 내지 6% 메탄올)에 의해서 추가로 정제하여 표제 화합물(6 mg)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 X4) Rt 2.71min; m/z 456.1928 C₂₂H₂₇ClN₇O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 456.1915. ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 8.37 (s, 1H), 7.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.08 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.36 (br m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 6H).

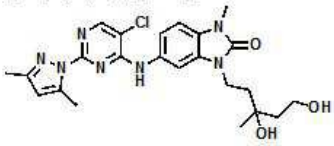
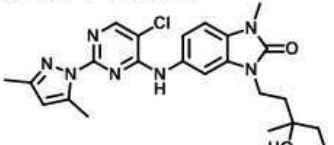
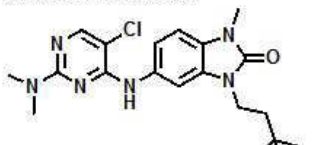
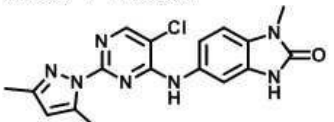
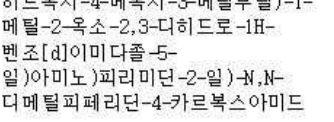
[2630] 표 5에 나타난 중간체를 사용하여, 실시예 15a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타난 실시예를 제조하였고, 적합한 아민 또는 헤테로사이클은 상업적인 공급원으로부터 입수하였다.

[2631] [표 5]

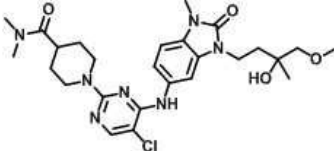
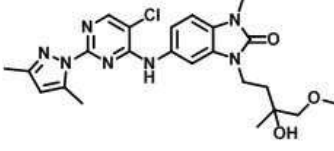
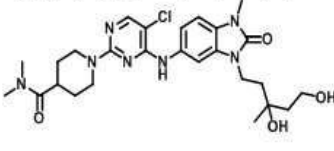
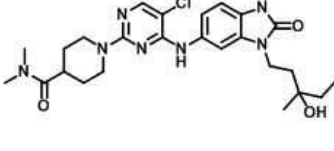
실시예 15a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

실시예	데이터	중간체
실시예 15b: 에틸 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 	¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H). OH는 명확하게 관찰되지 않음. LCMS(방법 T4) Rt 2.90min; m/z 500.1802, C ₂₅ H ₂₇ ClN ₇ O ₄ ⁺ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 500.1808.	중간체 12a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 15c: 에틸 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 	¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.39 (s, 1H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H). OH는 명확하게 관찰되지 않음. LCMS(방법 T4) Rt 2.92min; m/z 528.2113, C ₂₅ H ₂₇ ClN ₇ O ₄ ⁺ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 528.2121.	중간체 12a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 15d: 5-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.49 - 8.44 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H). OH는 명확하게 관찰되지 않음. LCMS(방법 T4) Rt 2.97min; m/z 496.1461, C ₂₁ H ₂₂ ClF ₃ N ₇ O ₂ ⁺ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 496.1470.	중간체 12a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 15e: 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3,5-디히드록시-3-	¹ H NMR (500 MHz, 아세톤-d ₆) δ 8.63 (0.6H, br, NH 부분적으로 교환됨), 8.36 (1H, s), 7.83 (1H, d, J 2.2	중간체 14: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-

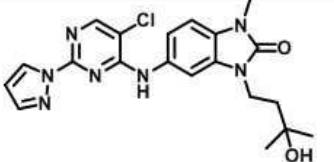
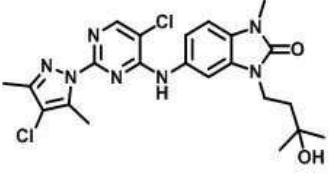
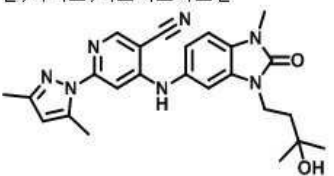
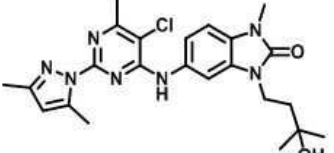
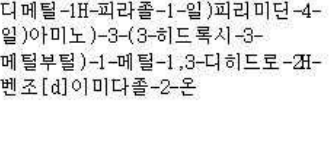
[2632]

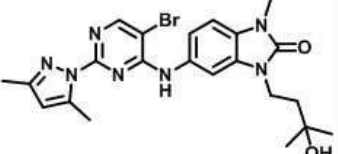
메틸렌틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	¹H NMR (500 MHz, 아세톤-<i>d</i>₆) δ 7.36 (1H, dd, J 8.3, 2.2 Hz), 7.09 (1H, d, J 8.3 Hz), 6.01 (1H, s), 4.09 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.40 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.90 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.25 (3H, s). OH 는 보이지 않음. LCMS(방법 T4): Rt 2.66min, m/z 486.1998, C₂₅H₂₉ClN₇O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 486.2015.	4-일)아미노]-3-(3,5-디히드록시-3-메틸-펜틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온
실시예 15f: 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	¹H NMR (500 MHz, 아세톤-<i>d</i>₆) δ 8.66 (0.7H, br, NH 부분적으로 교환됨), 8.33 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J 8.3, 1.8 Hz), 7.08 (1H, d, J 8.3 Hz), 6.00 (1H, s), 4.03 (2H, t, J 7.2 Hz), 3.39 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.81 (2H, m), 1.51 (2H, q, J 8.0 Hz), 1.15 (3H, s), 0.86 (3H, t, J 8.0 Hz). OH 는 보이지 않음. LCMS(방법 T4): Rt 2.85min, m/z 470.2059, C₂₅H₂₉ClN₇O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 470.2066.	실시예 22g: 5-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
실시예 15g: 5-((5-클로로-2-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	¹H NMR (500 MHz, 아세톤-<i>d</i>₆) δ 7.96 (1H, s), 7.90-7.94 와 중첩 (0.6H, 부분적으로 교환된 NH), 7.73 (1H, d, J 1.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J 8.1, 1.7 Hz), 7.05 (1H, d, J 8.1 Hz), 4.02 (2H, t, J 7.9 Hz), 3.38 (3H, s), 3.13 (6H, s), 1.85 (2H, t, J 7.9 Hz), 1.25 (6H, s). OH 는 관찰되지 않음. LCMS(방법 T4): Rt 2.22min, m/z 405.1790, C₂₅H₂₈ClN₇O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 405.1800.	중간체 I2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온
실시예 15h: 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.90 (1H, s, NH), 9.27 (1H, s, NH), 8.40 (1H, s), 7.28 (1H, d, J 1.7 Hz), 7.22 (1H, dd, J 8.3, 1.7 Hz), 7.07 (1H, d, J 8.3 Hz), 6.01 (1H, s), 3.28 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.14 (3H, s). LCMS(방법 T4): Rt 2.68min, m/z 370.1127, C₂₅H₂₇ClN₇O [M+H]⁺에 대한 예측치 370.1178.	중간체 I3c: 6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-1H-벤조이미다졸-2-온
실시예 15i: 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-카르복사미드 	¹H NMR (500 MHz, 아세톤-<i>d</i>₆) δ 8.17 (0.8H, br, 부분적으로 교환된 NH), 7.97 (1H, s), 7.60 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J 8.4, 1.9 Hz), 7.05 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.68 (2H, m), 4.00 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.26 (2H, m), 3.13 (3H, s), 3.00-2.91 (3H, m), 2.87 (3H, s), 1.87 (2H, m), 1.77-1.57	중간체 I2b: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온

[2633]

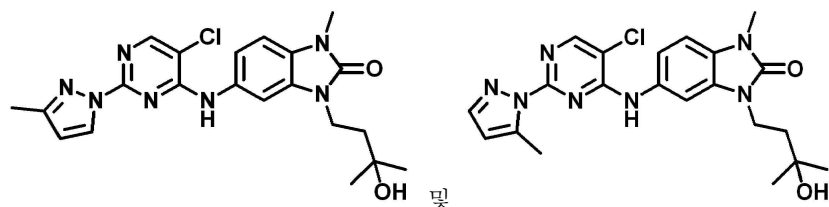
	(4H, m), 1.22 (3H, s). OH 는 관찰되지 않음. LCMS(방법 T4): Rt 2.42min, m/z 546.2579, C₂₈H₃₇ClN₇O₅ [M+H]⁺에 대한 예측치 546.2590.	
실시예 15j: 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	¹H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆) δ 8.63 (0.8H, br, 부분적으로 교환된 NH), 8.36 (1H, s), 7.78 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.38 (1H, dd, J 8.1, 1.9 Hz), 7.10 (1H, d, J 8.1 Hz), 6.04 (1H, s), 4.7 (2H, app t, J 7.5 Hz), 3.40 (3H, s), 3.37 (2H, m), 3.25 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.93 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.17 (3H, s). LCMS(방법 T4): Rt 2.93min, m/z 486.1992, C₂₃H₂₈ClN₇O₅ [M+H]⁺에 대한 예측치 486.2015.	중간체 I2b: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온
실시예 15k: 1-(5-클로로-4-((3-(3,5-디히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-카르복사미드 	¹H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆) δ 8.02 (0.8H, br, 부분적으로 교환된 NH), 7.97 (1H, s), 7.63 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.24 (1H, dd, J 8.3, 1.9 Hz), 7.05 (1H, d, J 8.3 Hz), 4.69 (2H, br d, J 13.8 Hz), 4.04-3.99 (2H, m), 3.84-3.76 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.14 (3H, s), 2.99-2.92 (4H, m), 2.87 (3H, s), 1.91-1.81 (3H, m), 1.78-1.72 (2H, m), 1.69-1.62 (2H, m), 1.27 (3H, s). OH 는 관찰되지 않음. LCMS(방법 T4): Rt 2.30min, m/z 546.2580, C₂₈H₃₇ClN₇O₅ [M+H]⁺에 대한 예측치 546.2590.	중간체 D4: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3,5-디히드록시-3-메틸-펜틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온
실시예 15l: 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-카르복사미드 	¹H NMR (600 MHz, 아세톤-d₆) δ 8.02 (0.7H, br, 부분적으로 교환된 NH), 7.98 (1H, s), 7.61 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.28 (1H, dd, J 8.4, 1.9 Hz), 7.06 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.69 (2H, br d, J 12.9 Hz), 4.00 (2H, t, J 7.9 Hz), 3.39 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.00-2.94 (4H, m), 2.88 (3H, s), 1.65-1.60 (2H, m), 1.78-1.72 (2H, m), 1.69-1.62 (2H, m), 1.55 (2H, q, J 7.5 Hz), 1.20 (3H, s), 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz). LCMS(방법 T4): Rt 2.52min, m/z 530.2635, C₂₈H₃₇ClN₇O₅ [M+H]⁺에 대한 예측치 530.2641.	실시예 22g: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
실시예 15m: 5-((5-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (1H, br), 8.45 (1H, s), 8.38 (1H, d, J 2.2 Hz), 7.79 (1H, s), 7.63 (1H, d, J 2.2 Hz), 7.42 (1H, dd, J 8.4, 2.2 Hz), 7.17 (1H, d, J 8.4 Hz), 6.52 (1H, s), 3.91 (2H, t, J	중간체 I2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-

[2634]

	7.6 Hz), 3.34 (3H, s), 1.75 (2H, t, J 7.6 Hz), 1.14 (6H, s). OH 는 관찰되지 않음. LCMS(방법 T4): Rt 2.73min, m/z 428.1552, C₂₀H₂₅ClN₇O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 428.1596.	메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 15m: 5-((5-클로로-2-(4-클로로-3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.47 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.42 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J 8.4, 1.8 Hz), 7.15 (1H, d, J 8.4 Hz), 3.89 (2H, t, J 7.7 Hz), 3.34 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.68 (2H, t, J 7.7 Hz), 1.10 (6H, s). OH 는 관찰되지 않음. LCMS(방법 T4): Rt 3.02min, m/z 490.1509 C₂₂H₂₈Cl₂N₇O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 490.1520.	중간체 I2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 15o: 6-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴 	¹H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆) δ 8.46 (1H, s), 8.28 (0.6H, br s, 부분적으로 교환된 NH), 7.41 (1H, s), 7.22 (1H, d, J 1.5 Hz), 7.19 (1H, d, J 8.3 Hz), 7.14 (1H, dd, J 8.3, 1.5 Hz), 6.04 (1H, s), 4.04 (2H, t, J 7.8 Hz), 3.43 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.87 (2H, t, J 7.8 Hz), 1.23 (6H, s). OH 는 관찰되지 않음. LCMS(방법 T4): Rt 3.00min, m/z 446.2265, C₂₄H₂₈N₇O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 446.2299.	중간체 I3a: 6-클로로-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴
실시예 15p: 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H, NH), 7.11 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.39 (s, 1H, OH), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.26 (s, 6H). LCMS(방법 X4) Rt 2.88min, m/z 470.2097 C₂₅H₂₉ClN₇O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 470.2071.	중간체 I3h: 5-[(2,5-디클로로-6-메틸-피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 15q: 5-((5-브로모-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.46 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 1.89 (m, 2H), 1.27 (s, 6H). OH 는 명확하게 관찰되지 않음.	중간체 I3g: 5-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온

	LCMS(방법 X2) Rt 1.32min, m/z 500.1422 C₂₅H₂₇BrN₇O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 500.1410.
---	--

실시예 16a: 5-((5-클로로-2-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 및 **실시예 16b:** 5-((5-클로로-2-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온



[2638]

[2639]

NMP(0.5 mL) 중의 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 D2a, 25 mg, 0.063 mmol), 3-메틸피라졸(0.05 mL, 0.62 mmol) 및 디세슘 카르보네이트(100 mg, 0.31 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 170℃까지 1시간 동안 가열하고, 이어서 DCM과 물 사이에 분배시키고, pH를 10% 시트르산을 사용하여 5까지 조정하고, 그 다음 분리하고, 추가의 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 증발시켜 조 물질을 NMP 중의 용액으로서 제공하였다. 정제용 HPLC(ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ, 250x21.2 mm), 20 mL/min의 유량에서 45:55에서 20:80 물: 메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15분 구배 용리)에 의해서 위치이성질체를 분리하였다. 나중에 용리된 주 생성물을 **실시예 16a** 5-[[5-클로로-2-(3-메틸피라졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(18 mg)으로서 배정하였다.

[2640]

^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H, NH), 7.18 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.94 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H). OH는 명확하게 관찰되지 않음. LCMS(방법 X2) Rt 1.33min; m/z 442.1755 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 442.1758.

[2641]

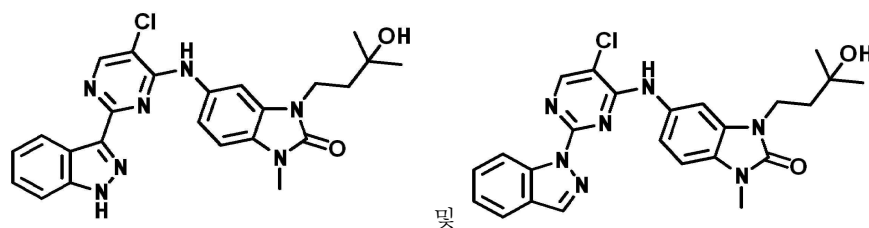
먼저 용리된 부 생성물을 **실시예 16b** 5-[[5-클로로-2-(5-메틸피라졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(2.5 mg)으로서 배정하였다.

[2642]

^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.37 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.29 (s, 1H, NH), 7.08 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.29 (s, 6H). OH는 명확하게 관찰되지 않음. LCMS(방법 X2) Rt 1.26min m/z 442.1756 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 442.1758.

[2643]

실시예 17a : 5-((5-클로로-2-(1H-인다졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 및 **실시예 17b**: 5-((5-클로로-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온



[2644]

[2645]

NMP(0.63 mL) 중의 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 D2a, 20 mg, 0.05 mmol), 인다졸(60 mg, 0.50 mmol) 및 탄산세슘(164 mg, 0.50 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 180℃까지 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, DMSO(0.5 mL)로 희석시키고, 이어서 물 중의 10% 내지 100% 메탄올(각각 0.1% 포름산 함유)로 용리하는 역상 C18 컬럼을 사용하여 정제하였다. 나중에 용리된 생성물을 **실시예 17b** 5-[[5-클로로-2-인다졸-1-일-피리미딘-4-일]아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(4 mg)으로서 배정하였다.

[2646]

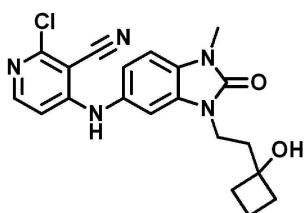
^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.05 (s, 6H). LCMS

(방법 T4) Rt 2.88min m/z 478.1737 C₂₄H₂₅ClN₇O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 478.1753.

[2647] 먼저 용리된 화합물은 정제용 HPLC(ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ, 250x21.2 mm), 20 mL/min의 유량에서 60:40에서 0:100 물:메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15분 구배 용리)에 의한 추가 정제가 필요하였다. 이 화합물을 **실시예 17a** 5-[[5-클로로-2-(1H-인다졸-3-일)피리미딘-4-일]아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(3 mg)으로서 배정하였다.

[2648] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.12 (s, 6H). OH는 명확하게 관찰되지 않음. LCMS(방법 T4) Rt 2.30min m/z 478.1750 C₂₄H₂₅ClN₇O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 478.1753.

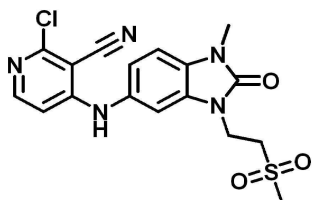
[2649] **실시예 18a**: 2-클로로-4-((3-(2-(1-히드록시시클로부틸)에틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴



[2650]

[2651] 아세트니트릴(1 mL) 및 DMF(0.2 mL) 중의 2-클로로-4-[(1-메틸-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-3-카르보니트릴(중간체 D1, 25 mg, 0.083 mmol)의 현탁액에 디세슘 카르보네이트(60 mg, 0.18 mmol) 및 1-(2-브로모에틸)시클로부탄-1-올(20 mg, 0.11 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃까지 마이크로웨이브에서 1h 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물과 DCM 사이에 분배시키고, 이어서 10% 시트르산으로 pH6까지 산성화시키고, 상 분리기에 통과시켜 상을 분리하였다. 유기층을 증발시키고, 이어서 DMSO 중에 재용해시키고, 역상 플래시 크로마토그래피(12 g SNAP Ultra C18, 물 50% 내지 65% 메탄올, 0.1% 포름산 개질제)를 사용하여 정제하여 2-클로로-4-[[3-[2-(1-히드록시시클로부틸)에틸]-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴(19mg)을 제공하였다. ¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 2H), 7.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H, NMe), 2.14 - 1.87 (m, 6H), 1.82 (m, 1H) 및 1.56 (m, 1H). OH는 명확하게 관찰되지 않음. LCMS (2min) Rt 1.26min; m/z 398.1372 C₂₀H₂₁N₅O₂Cl [M+H]⁺에 대한 예측치 398.1384.

[2652] **실시예 18b**: 2-클로로-4-((1-메틸-3-(2-(메틸설포닐)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴



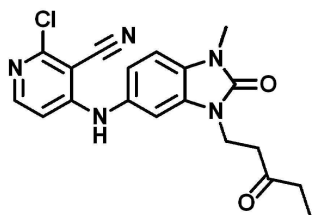
[2653]

[2654] 실시예 18a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 2-브로모에틸 메틸 설포니로부터 제조하였다.

[2655] ¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.07 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H, NH), 6.71 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.95 (s, 3H). LCMS(방법 X2) Rt 1.05min; m/z 406.0742 C₁₇H₁₇ClN₅O₃S [M+H]⁺에 대한 예측치 406.0741.

[2656] **실시예 19a**: 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-(3-옥소헨틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티

노니트릴



[2657]

[2658]

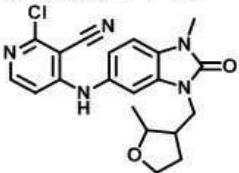
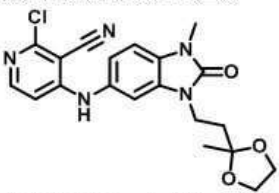
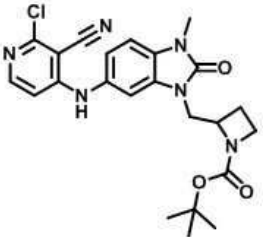
DMF(0.5 mL) 중의 2-클로로-4-[(1-메틸-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-3-카르보니트릴(중간체 D1, 20 mg, 0.067 mmol)의 용액에 중합체-결합된 다공성 테트라알킬탄산암모늄, 18-50 메시(2.5 mmol/g 내지 3.5 mmol/g 로딩, 50 mg)을 첨가하였다. 15분 후, 1-브로모헨탄-3-온(14 mg, 0.085 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 90℃까지 4일 동안 가열하였다. 물(0.1 mL)을 첨가하고, 용액을 주사기에 의해서 제거하고, DMSO로 희석시켜 1 mL의 총 부피를 제공하고, 여과하고, 이어서 역상 플래시 크로마토그래피(Biotage SNAP Ultra C18, 물 중의 50% 내지 80% 메탄올(각각 0.1% 포름산 개질제를 함유함))에 의해서 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체(20 mg)로서 제공하였다. ^1H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.06 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (br m, 1H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS(방법 X4) Rt 2.52min; m/z 384.1212 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 384.1227

[2659]

상업적인 공급원으로부터 입수된 적합한 알킬 브로마이드를 사용하여, 실시예 19a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타낸 실시예를 제조하였다.

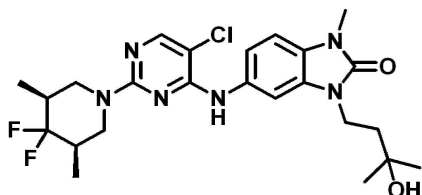
[2660] [표 6]

실시예 19a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

실시예	데이터
실시예 19b: 2-클로로-4-((1-메틸-3-((2-메틸테트라히드로푸란-3-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴, 시스:트랜스 부분입체이성질체의 2:1 혼합물, 라세미체 	LCMS(방법 X4) Rt 2.46min; m/z 398.1396 C ₂₀ H ₂₁ ClN ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 398.1384. NMR은 부분입체이성질체의 혼합물, 비 약 2:1을 나타낸다. THF C2와 C3 수소 간의 NOE, 및 C2 메틸과 C3 메틸 간의 NOE를 기반으로 시스로서 매정된 주 생성물: ¹ H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H, NH), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.12 (app p, J = 6.4 Hz, 1H), 4.07 (td, J = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 2H), 3.77 (td, J = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 3H). 트랜스로서 매정된 주 생성물: ¹ H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (br s 1H, NH), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 4H), 3.82 (app p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
실시예 19c: 2-클로로-4-((1-메틸-3-((2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴 	¹ H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H, NH), 6.62 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 6H), 3.47 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 1.39 (s, 3H). LCMS(방법 X4) Rt 2.5min; m/z 414.1340 C ₂₀ H ₂₁ ClN ₅ O ₃ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 414.1433.
실시예 19d: tert-부틸 2-((6-((2-클로로-3-시아노피리딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)아제티딘-1-카복실레이트 	¹ H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H, NH)와 중첩된 6.99 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 1.33 (s, 9H). LCMS(방법 X4) Rt 2.76min; m/z 469.1744 C ₂₅ H ₂₈ ClN ₅ O ₃ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 469.1755.

[2661]

[2662] **실시예 20a:** 5-((5-클로로-2-((3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온



[2663]

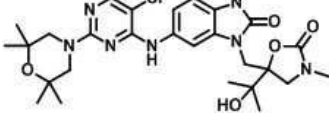
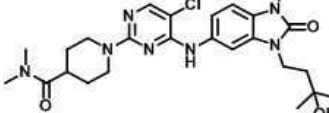
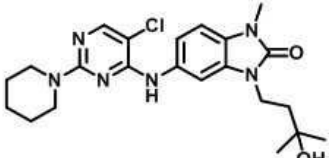
[2664] NMP(1 mL) 중의 (3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸-피페리딘 (0.03 mL, 0.13 mmol), 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 D2a, 20 mg, 0.05 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.04 mL, 0.25 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 170℃까지 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배시키고, 수층 층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기물을 염수로 세척하였다. 유기 층을 합하고, 증발시키고, 생성된 NMP 용액을 정제용 HPLC(ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ, 250x21.2 mm), 20

mL/min의 유량에서 40:60에서 25:75 물: 메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15분 구배 용리)에 의해
서 정제하여 표제 화합물(19 mg)을 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T4): Rt 3.15min, m/z 509.2212,
 $C_{24}H_{32}ClF_2N_6O_2$ [M+H]⁺에 대한 예측치 509.2238. ¹H NMR (아세톤-d₆, 500 MHz): δ 8.14 (1H, s), 8.00 (1H, s),
7.46 (1H, d, J 1.4 Hz), 7.37 (1H, dd, J 8.0, 1.4 Hz), 7.09 (1H, d, J 8.0 Hz), 4.65 (2H, br d, J 11.4
Hz), 4.03 (2H, m), 3.38 (3H, s), 2.71 (2H, t, J 11.3 Hz), 1.99 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.26 (6H, s),
1.02 (6H, d, J 6.6 Hz). OH는 관찰되지 않음. ¹⁹F NMR (아세톤-d₆, 471 MHz): δ -108.7 (dt, J 235, 3 Hz),
-135.3 (dt, J 235, 27 Hz).

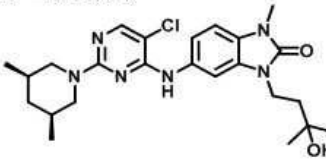
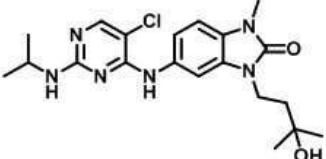
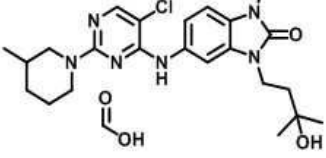
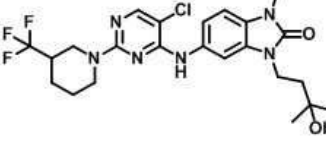
[2665] 표 7에 나타난 중간체를 사용하여, 실시예 20a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로
나타낸 실시예를 제조하였고, 적합한 아민 또는 헤테로사이클은 상업적인 공급원으로부터 입수하였다.

[2666] [표 7]

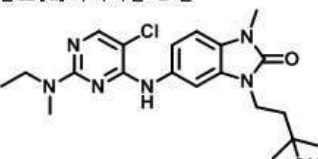
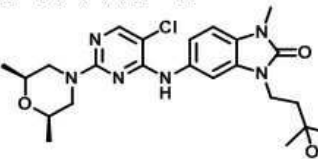
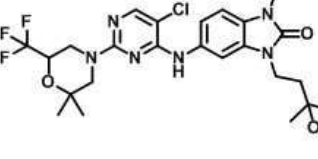
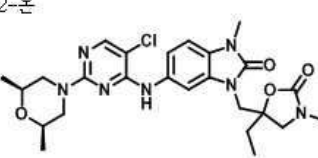
실시예 20a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

실시예	데이터	중간체
실시예 20b: 5-((6-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-(2-히드록시프로판-2-일)-3-메틸옥사졸리딘-2-온 	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.72 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.45 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J 8.5, 1.8 Hz), 7.12 (1H, d, J 8.5 Hz), 4.27 (1H, d, J 15.4 Hz), 3.98 (1H, d, J 15.4 Hz), 3.60 (1H, d, J 9.5 Hz), 3.56 (1H, d, J 9.5 Hz), 3.52 (4H, s), 3.36 (3H, s), 2.70 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.15 (6H, s), 1.12 (6H, s). OH는 명확하게 관찰되지 않음. LCMS(방법 T4): Rt 2.67min, m/z 588.2678, C ₂₅ H ₃₂ ClN ₇ O ₅ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 588.2696.	중간체 D3j: 5-((6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-(2-히드록시프로판-2-일)-3-메틸옥사졸리딘-2-온
실시예 20c: 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-카르복사미드 	¹ H NMR (500 MHz, 아세톤-d ₆): δ 8.16 (0.6H, br, 부분적으로 교환된 NH), 7.97 (1H, s), 7.61 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.28 (1H, dd, J 7.7, 1.8 Hz), 7.05 (1H, d, J 7.7 Hz), 4.68 (2H, br d, J 13.3 Hz), 4.01 (2H, t, J 8.0 Hz), 3.37 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.00-2.91 (3H, m), 2.87 (3H, s), 1.85 (2H, t, J 8.0 Hz), 1.77-1.71 (2H, m), 1.70-1.59 (2H, m), 1.25 (6H, s). OH는 관찰되지 않음. LCMS(방법 T4): Rt 2.40min, m/z 516.2617, C ₂₅ H ₃₅ ClN ₅ O ₃ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 516.2484.	중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온
실시예 20d: 5-((5-클로로-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	¹ H NMR (500 MHz, 아세톤-d ₆): δ 7.97 (0.3H, br, 부분적으로 교환된 NH), 7.95 (1H, s), 7.61 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J 8.7, 1.3 Hz), 7.05 (1H, d, J 8.7 Hz), 4.02 (2H, m), 3.73 (4H, br t, J 4.8 Hz), 3.38 (3H, s), 1.86 (2H, m), 1.67-1.62 (2H, m), 1.59-1.52 (4H, m), 1.25 (6H, s). OH는 관찰되지 않음. LCMS(방법 T4): Rt 2.60min, m/z 445.2111, C ₂₅ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 445.2113.	중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온
실시예 20e: 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-	¹ H NMR (500 MHz, 아세톤-d ₆): δ 8.31 (0.6 H, br s, 부분적으로 교환된 NH), 8.13 (1H, s), 7.96	중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘

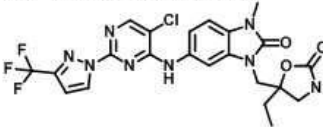
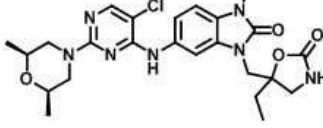
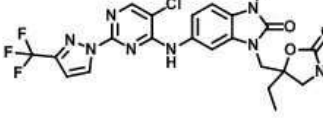
[2667]

히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-다히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:1) 	(1H, s), 7.51 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J 8.4, 2.0 Hz), 7.09 (1H, d, J, 8.4 Hz), 4.66 (2H, br d, J 11.9 Hz), 4.04 (2H, m), 3.39 (3H, s), 2.33 (2H, dd, J 12.6, 11.6 Hz), 1.86 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.64-1.55 (2H, m), 1.26 (6H, s), 0.90 (6H, d, J 6.5 Hz), 0.82 (1H, m). LCMS(방법 T4): Rt 2.86min, m/z 473.2392, C₂₂H₂₈ClN₆O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 473.2426.	-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온
실시예 20f: 5-((5-클로로-2-(이소프로필아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-다히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4): Rt 2.37min, m/z 419.1904, C₂₂H₂₈ClN₆O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 419.1957. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄): δ 7.85 (1H, s), 7.62 (1H, br s), 7.37 (1H, br d, J 7.8 Hz), 7.13 (1H, d, J 7.8 Hz), 4.05 (2H, m), 3.97 (1H, sept, J 6.6 Hz), 3.44 (3H, s), 1.88 (2H, m), 1.29 (6H, s), 1.18 (6H, d, J 6.6 Hz).	중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온
실시예 20g: 5-((5-클로로-2-(3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-다히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:1) 	LCMS(방법 T4): Rt 2.66min, m/z 459.2239, C₂₅H₃₂ClN₆O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 459.2275. ¹H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆): δ 8.14 (1H, s, 포름레이트), 7.98 (0.6H, br, 부분적으로 교환된 NH), 7.95 (1H, s), 7.57 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J 8.8, 2.0 Hz), 7.06 (1H, d, J 8.8 Hz), 4.59-4.50 (2H, m), 4.01 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.83 (1H, td, J 12.8, 2.5 Hz), 2.51 (1H, dd, J 12.8, 10.2 Hz), 1.89-1.77 (3H, m), 1.68 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.25 (6H, s), 1.16 (1H, m), 0.90 (3H, d, J 6.1 Hz). 다른 교환 가능한 것은 관찰되지 않음.	중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온
실시예 20h: 5-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-다히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4): Rt 2.98min, m/z 513.1980, C₂₅H₂₉ClF₃N₆O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 513.1987. ¹H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆): δ 8.11 (1H, br s), 8.00 (1H, s), 7.49 (1H, d, J 1.6 Hz), 7.37 (1H, dd, J 8.4, 1.6 Hz), 7.05 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.88 (1H, m), 4.63 (1H, m), 4.06-3.98 (2H, m), 3.38 (3H, s), 2.96-2.85 (3H, m), 2.40 (1H, m), 1.88-1.79 (3H, m), 1.66-1.50 (2H, m), 1.29 (6H, s). OH는 관찰되지 않음.	중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온

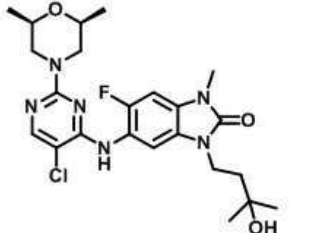
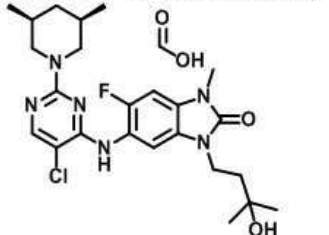
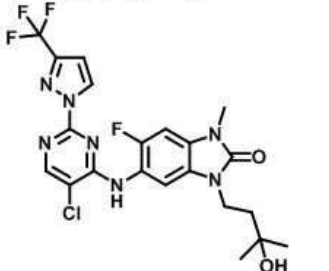
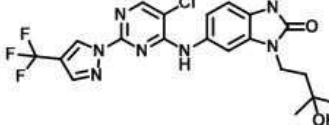
[2668]

실시예 20i: 5-((5-클로로-2-((에틸(메틸)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4): Rt 2.40min, m/z 419.1945, C₂₀H₂₅ClN₅O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 419.1957. ¹H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆): δ 7.96 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.67 (1H, d, J 1.6 Hz), 7.37 (1H, dd, J 8.4, 1.6 Hz), 7.05 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.02 (2H, m), 3.63 (2H, q, J 7.1 Hz), 3.38 (3H, s), 3.11 (3H, s), 1.86 (2H, m), 1.26 (6H, s), 1.12 (3H, t, J 7.1 Hz). OH는 관찰되지 않음.	중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 20j: 5-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4): Rt 2.83min, m/z 475.2169, C₂₃H₂₉ClN₅O₃ [M+H]⁺에 대한 예측치 475.2219. ¹H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆): δ 8.07 (1H, br), 7.98 (1H, s), 7.57 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J 8.7, 1.8 Hz), 7.07 (1H, d, J 8.7 Hz), 4.46 (2H, br d, J 13.1 Hz), 4.03 (2H, t, J 8.0 Hz), 3.55 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.48 (2H, dd, J 13.0, 10.5 Hz), 1.86 (2H, t, J 8.0 Hz), 1.26 (6H, s), 1.16 (6H, d, J 6.6 Hz). OH는 관찰되지 않음.	중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 20k: 5-((5-클로로-2-((2,2-디메틸-6-(트리플루오로메틸)모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4): Rt 3.14min, m/z 543.2041, C₂₄H₂₇ClF₃N₅O₃ [M+H]⁺에 대한 예측치 543.2093. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄): δ 7.95 (1H, s), 7.39 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J 8.8, 1.9 Hz), 7.11 (1H, d, J 8.8 Hz), 4.69 (1H, m), 4.35 (1H, dd, J 13.2, 1.4 Hz), 4.21 (1H, m), 4.01 (2H, m), 3.43 (3H, s), 2.84 (1H, dd, J 12.9, 11.2 Hz), 2.79 (1H, br d, J 13.3 Hz), 1.85 (2H, m), 1.28 (6H, s), 1.26 (3H, s), 1.19 (3H, s).	중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 20l: 5-((6-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-에틸-3-메틸옥사졸리딘-2-온 	LCMS(방법 T4): Rt 2.64min, m/z 530.2202, C₂₅H₂₉ClN₅O₄ [M+H]⁺에 대한 예측치 530.2277. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.71 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.56 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J 8.4, 1.8 Hz), 7.11 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.33 (2H, br d, J 12.6 Hz), 4.01 (1H, d, J 15.2 Hz), 3.90 (1H, d, J 15.2 Hz), 3.59 (1H, d, J 9.4 Hz), 3.51 (2H, m), 3.40 (1H, d, J 9.4 Hz), 3.34 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.44 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.10 (6H, d, J 6.1 Hz), 0.92 (3H, t, J 7.1 Hz).	중간체 D3d: 5-[[6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]-5-에틸-3-메틸-옥사졸리딘-2-온
실시예 20m: 5-((6-((5-클로로-2-	LCMS(방법 T4): 2.93min, m/z	중간체 D3d: 5-

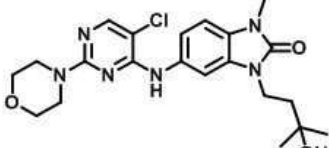
[2669]

(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸]-5-에틸옥사졸리딘-2-온 	551.1476, $C_{25}H_{23}ClF_3N_5O_3$ $[M+H]^+$에 대한 예측치 551.1528. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.60 (1H, s), 8.62 (1H, br d, J 2.7 Hz), 8.52 (1H, s), 7.77 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.34 (1H, dd, J 8.4, 2.0 Hz), 7.18 (1H, d, J 8.4 Hz), 6.96 (1H, d, J 2.7 Hz), 4.06 (1H, d, J 14.6 Hz), 4.01 (1H, d, J 14.6 Hz), 3.60 (1H, d, J 7.9 Hz), 3.38 (1H, d, J 7.9 Hz), 3.36 (3H, s), 2.57 (3H, s), 1.70 (2H, m), 0.87 (3H, t, J 7.9 Hz).	[[6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]-5-에틸-옥사졸리딘-2-온
실시예 20a: 5-((6-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸]-5-에틸옥사졸리딘-2-온 	LCMS(방법 T4): 2.59min, m/z 516.2088, $C_{24}H_{21}ClN_7O_4$ $[M+H]^+$에 대한 예측치 516.2121. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.72 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.60 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.43 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J 8.3, 1.9 Hz), 7.11 (1H, d, J, 8.3 Hz), 4.33 (2H, m), 4.01 (1H, d, J 14.8 Hz), 3.87 (1H, d, J 14.8 Hz), 3.55-3.48 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.29 (1H, m), 2.46 (2H, m), 1.79-1.68 (2H, m), 1.12 (6H, d, J 6.5 Hz), 0.94 (3H, t, J 7.6 Hz).	중간체 D3e: 5-[[6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]-5-에틸-옥사졸리딘-2-온
실시예 20b: 5-((6-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸]-5-에틸옥사졸리딘-2-온 	LCMS(방법 T4): Rt 3.00min, m/z 537.1351, $C_{25}H_{21}ClF_3N_5O_3$ $[M+H]^+$에 대한 예측치 537.1372. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.61 (1H, s), 8.63 (1H, m), 8.52 (1H, s), 7.75 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.38 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz), 7.18 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.96 (1H, d, J 2.7 Hz), 4.07 (1H, d, J 15.3 Hz), 3.98 (1H, d, J 15.3 Hz), 3.58 (1H, d, J 8.2 Hz), 3.37 (3H, s), 3.30 (1H, d, J 8.2 Hz), 1.77-1.67 (2H, m), 0.90 (3H, t, J 7.2 Hz).	중간체 D3e: 5-[[6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]-5-에틸-옥사졸리딘-2-온
실시예 20p: 5-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4): Rt 2.88min, m/z 493.2071, $C_{25}H_{21}ClFN_5O_3$ $[M+H]^+$에 대한 예측치 493.2125. ^1H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6): δ 8.02 (1H, s), 7.76 (1H, br), 7.59 (1H, d, J, 6.0 Hz), 7.10 (1H, d, J 11.0 Hz), 4.39 (2H, m), 4.03 (2H, m), 3.52 (2H, m), 3.39 (3H, s), 2.45 (2H, dd, J 13.2, 10.6 Hz), 1.86 (2H, m), 1.26 (6H, s), 1.13 (6H, d, J 6.5 Hz). A/E는 관찰되지 않음.	중간체 D3f: 6-[[2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-5-플루오로-1-(3-히드록시-3-메틸부틸)-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온

[2670]

		
실시예 20q: 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:1) 	LCMS(방법 T4): Rt 2.93min, m/z 491.2273, C₂₂H₂₃ClFN₅O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 491.2332. ¹H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆): δ 8.13 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.71 (1H, br), 7.54 (1H, d, J 6.5 Hz), 7.10 (1H, d, J 9.9 Hz), 4.61-4.52 (2H, m), 4.04 (2H, m), 3.39 (3H, s), 2.22 (2H, dd, J 12.9, 11.4 Hz), 1.86 (2H, m), 1.77 (1H, m), 1.57-1.47 (2H, m), 1.26 (6H, s), 0.85 (6H, d, J 7.0 Hz), 0.76 (1H, m). OH, 양성자화된 N는 관찰되지 않음.	중간체 D3f: 6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-5-플루오로-1-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 20r: 5-((5-클로로-2-(3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4): Rt 2.97min, m/z 514.1360, C₂₂H₂₁ClF₃N₅O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 514.1376. ¹H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆): δ 8.67 (0.5H, br), 8.51-8.48 (2H, m), 7.63 (1H, d, J 6.5 Hz), 7.17 (1H, d, J 10.2 Hz), 6.85 (1H, d, J 2.6 Hz), 4.06 (2H, m), 3.42 (3H, s), 1.86 (2H, m), 1.21 (6H, s). OH 는 관찰되지 않음.	중간체 D3f: 6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-5-플루오로-1-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 20s: 5-((5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4): Rt 3.00min, m/z 496.1463, C₂₂H₂₂ClF₃N₅O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 496.1470. ¹H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆): δ 8.91 (1H, s), 8.84 (0.5H, br, 부분적으로 교환된 NH), 8.43 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.97 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.45 (1H, dd, J 8.4, 1.9 Hz), 7.12 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.07 (2H, t, J 8.0 Hz), 3.40 (3H, s), 1.92 (2H, t, J 8.0 Hz), 1.24 (6H, s). OH 는 관찰되지 않음.	중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온

[2671]

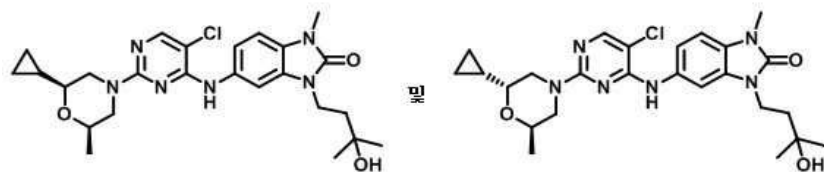
실시예 20t: 5-((5-클로로-2-모르폴리노피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4): Rt 2.51min, m/z 447.1897, C₂₁H₂₆ClN₅O₃ [M+H]⁺에 대한 예측치 447.1906. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄): δ 7.92 (1H, s), 7.47 (1H, d, J 1.7 Hz), 7.31 (1H, dd, J 8.4, 1.7 Hz), 7.10 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.00 (2H, m), 3.70-3.67 (4H, m), 3.66-3.62 (4H, m), 3.41 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.28 (6H, s).	중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
--	--	--

[2672]

[2673]

실시예 21a: 5-((5-클로로-2-((2S,6R)-2-시클로프로필-6-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 및 **실시예 21b:** 5-((5-클로로-2-((2R,6R)-2-시클로프로필-6-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조

[d]이미다졸-2-온



[2674]

[2675]

NMP(1 mL) 중의 2-시클로프로필-6-메틸-모르폴린(36 mg, 0.25 mmol, 부분입체이성질체의 혼합물), 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 D2a, 20 mg, 0.05 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.04 mL, 0.25 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 170℃까지 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배시키고, 수성 층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기물을 염수로 세척하였다. 유기 층을 합하고, 증발시키고, 생성된 NMP 용액을 정제용 HPLC(ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ , 250x21.2 mm), 20 mL/min의 유량에서 40:60에서 25:75 물: 메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15분 구배 용리)에 의해서 정제하였다.

[2676]

먼저 용리된 생성물을 **실시예 21b**: 5-((5-클로로-2-((2R,6R)-2-시클로프로필-6-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온(7 mg, 24%, 0.012 mmol)로서 배정하였다.

[2677]

^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.92 (1H, s), 7.43 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.39 (1H, dd, J 8.1, 1.9 Hz), 7.12 (1H, d, J 8.1 Hz), 4.10 (1H, m), 4.03 (2H, t, J 8.3 Hz), 3.90 (1H, dd, J 12.5, 3.3 Hz), 3.77 (1H, dd, J 13.0, 5.0 Hz), 3.71 (1H, dd, J 13.0, 3.7 Hz), 3.44 (3H, s), 3.29 (1H, dd, J 12.5, 7.0 Hz), 2.99 (1H, m), 1.86 (2H, t, J 8.3 Hz), 1.29 (6H, s), 1.15 (3H, d, J 6.1 Hz), 1.08 (1H, m), 0.52 (1H, m), 0.47 (1H, m), 0.31 (1H, m), 0.18 (1H, m). LCMS(방법 T4) Rt 2.78min, m/z 501.2316, $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 501.2375.

[2678]

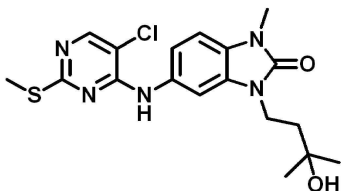
나중에	용리된	생성물을	실시예	21a :
5-((5-클로로-2-((2S,6R)-2-시클로프로필-6-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온(9 mg, 30%, 0.015 mmol)으로서 배정하였다.				

[2679]

^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.91 (1H s), 7.45 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J 8.4, 1.8 Hz), 7.11 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.48 (1H, m), 4.34 (1H, m), 4.03 (2H, m), 3.50 (1H, m), 3.44 (3H, s), 2.75-2.66 (2H, m), 2.53 (1H, dd, J 13.0, 10.7 Hz), 1.86 (2H, m), 1.29 (6H, s), 1.18 (3H, d, J 6.3 Hz), 0.85 (1H, m), 0.53 (1H, m), 0.47 (1H, m), 0.35 (1H, m), 0.16 (1H, m). LCMS(방법 T4) Rt 2.82min, m/z 501.2306, $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 501.2375.

[2680]

실시예 22a: 5-((5-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온



[2681]

[2682]

DMF(0.50 mL, 0.16 M) 중의 4,5-디클로로-2-메틸설펜-피리미딘(18 mg, 0.09 mmol), 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 A1, 20 mg, 0.08 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민(20.5 μL , 0.12 mmol)의 혼합물을 120℃까지 30분 동안 마이크로웨이브에서 가열하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, 10% 시트르산의 첨가에 의해서 pH 5까지 산성화시키고, DCM(5 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기물을 감압 하에서 증발시켰다. 생성물을 정제용 HPLC(ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ , 250x21.2 mm), 20 mL/min의 유량에서 40:60에서 25:75 물: 메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15분 구배 용리)에 의해서 정제하여 5-

[5-클로로-2-메틸설파닐-피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(27 mg)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8.43 (1H, br s), 8.24 (1H, s), 7.41 (1H, d, J 1.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J 8.4, 1.6 Hz), 7.13 (1H, d, J 8.4 Hz), 3.87 (2H, m), 3.32 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.72 (2H, m), 1.17 (6H, s). OH는 관찰되지 않음. LCMS(방법 T4) Rt 2.80min, m/z 408.1208, $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 408.1255.

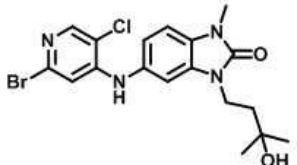
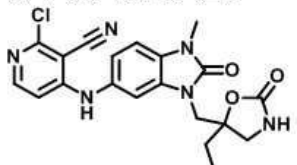
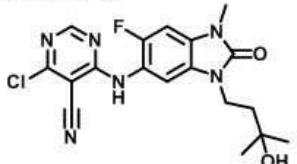
[2683]

NMP, DMA 또는 DMF 중에서 표 8에 나타난 중간체를 사용하여, 그리고 염기로서 DIPEA 또는 트리에틸아민을 사용하여 실시예 22a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타난 실시예를 제조하였다. 실시예 22b 및 실시예 22g의 경우, 반응을 180°C까지 1시간 동안 가열하였다. 실시예 22f의 경우, 130°C까지 2시간 동안 그리고 140°C까지 2시간 동안의 추가 가열이 필요하였다. 실시예 22i, 22j, 22k의 경우, 80°C의 더 낮은 온도를 사용하였다. 실시예 22m 및 실시예 22n의 경우, 160°C의 온도를 사용하였다.

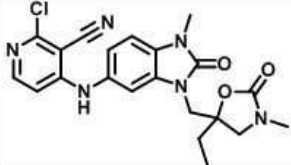
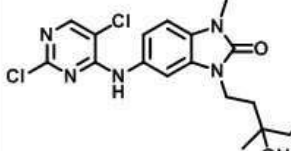
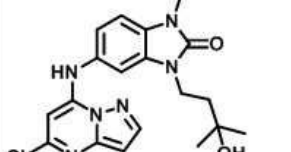
[2684]

[표 8]

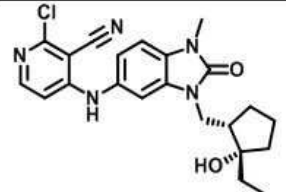
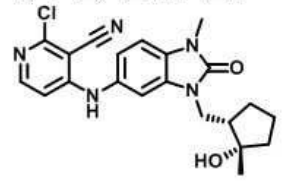
실시예 22a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

실시예	데이터	중간체
실시예 22b: 5-((2-브로모-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4) Rt 2.78min, m/z 439.0512, $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 439.0531. ^1H NMR (아세톤- d_6 , 500 MHz): δ 8.08 (1H, s), 7.92 (0.6H, br, 부분적으로 교환된 NH), 7.17 (1H, d, J 8.4 Hz), 7.15 (1H, m), 7.08 (1H, dt, J 8.4, 1.7 Hz), 6.83 (1H, d, J 4.3 Hz), 4.04 (2H, m), 3.42 (3H, s), 1.86 (2H, m), 1.26 (6H, s). OH는 관찰되지 않음.	중간체 A1: 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온 및 2,4-디브로모-5-클로로피리딘
실시예 22c: 2-클로로-4-((3-((5-에틸-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴 	LCMS(방법 T4) Rt 2.51min, m/z 427.1207, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 427.1280. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.51 (1H, s), 7.96 (1H, d, J 6.2 Hz), 7.39 (1H, s), 7.22-7.19 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J 8.3, 1.8 Hz), 6.88 (1H, d, J 6.2 Hz), 4.08 (1H, d, J 15.3 Hz), 3.99 (1H, d, J 15.3 Hz), 3.51 (1H, d, J 9.4 Hz), 3.37 (3H, s), 3.31 (1H, d, J 9.4 Hz), 1.74 (2H, m), 0.93 (3H, t, J 7.4 Hz).	중간체 A6c: 5-((6-아미노-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)메틸)-5-에틸-옥사졸리딘-2-온 및 2,4-디클로로피리딘-3-카르보니트릴
실시예 22d: 4-클로로-6-((3-((6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-5-일)카르보니트릴 	LCMS(방법 T4) Rt 2.62min, m/z 405.1237, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClFN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 405.1237. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4): δ 8.41 (1H, s), 7.28 (1H, d, J 6.4 Hz), 7.14 (1H, d, J 9.9 Hz), 4.02 (2H, t, J 7.5 Hz), 3.43 (3H, s), 1.85 (2H, t, J 7.5 Hz), 1.28 (6H, s).	중간체 A6a: 6-아미노-5-플루오로-1-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온 및 4,6-디클로로피리미딘-5-카르보니트릴
실시예 22e: 2-클로로-4-((3-((5-에틸-3-메틸-2-옥소옥사졸리딘-5-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴 	LCMS(방법 T4) Rt 2.55min, m/z 441.1421, $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 441.1436. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.51 (1H, s), 7.98 (1H, d, J 6.1 Hz), 7.22-7.19 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J 8.3, 2.0 Hz), 6.84 (1H, d, J 6.1 Hz), 4.10 (1H, d, J 14.8 Hz), 4.01 (1H, d, J 14.8 Hz), 3.56 (1H, d, J 9.0 Hz),	중간체 A6b: 5-((6-아미노-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)메틸)-5-에틸-3-메틸-옥사졸리딘-2-온 및 2,4-디클로로피리딘-3-카르보니트릴

[2685]

	3.40-3.36 (4H, m), 2.63 (3H, s), 1.77-1.67 (2H, m), 0.90 (3H, t, J 7.3 Hz).	
실시예 22f: 2-클로로-4-((6-플루오로-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴 	LCMS(방법 T4) Rt 2.67min, m/z 404.1228, C₂₃H₂₂ClFN₃O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 404.1284. ¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d₄): δ 8.00 (1H, d, J 6.3 Hz), 7.22 (1H, d, J 1.1 Hz), 7.21 (1H, d, J 4.7 Hz), 6.52 (1H, dd, J 6.3, 1.8 Hz), 4.03 (2H, t, J 8.2 Hz), 3.45 (3H, s), 1.86 (2H, t, J 8.2 Hz), 1.28 (6H, s).	중간체 A6a: 6-아미노-5-플루오로-1-(3-히드록시-3-메틸부틸)-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온 및 2,4-디클로로피리딘-3-카르보니트릴
실시예 22g: 5-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4) Rt 2.78min, m/z 410.1146, C₂₃H₂₂Cl₂N₃O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 410.1145. ¹H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆): δ 8.80 (0.4H, 부분적으로 교환된 NH), 8.28 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J 6.9, 2.0 Hz), 7.30 (1H, ddd, J 8.7, 5.2, 2.0 Hz), 7.11 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.02 (2H, m), 3.41 (3H, s), 1.86 (2H, m), 1.58 (2H, q, J 7.8 Hz), 1.24 (3H, s), 0.94 (3H, t, J 7.8 Hz). OH는 관찰되지 않음.	중간체 A7a: 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온 및 2,4,5-트리클로로피리미딘
실시예 22h: 5-((2,5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 10.34 (s, 1H, NH), 8.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.46 (s, 1H, OH), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.16 (s, 6H). LCMS(방법 X4) rt 2.63 m/z 401.149 C₂₃H₂₂ClN₅O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 401.149.	중간체 A1: 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온 및 5,7-디클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘
실시예 22i: 3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-5-((2,5,6-트리클로로피리미딘-4-일)아미노)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온	¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H, NH), 7.09 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.34 (s, 6H). LCMS(방법 X4) rt 3.01min: m/z 452.0427 C₂₇H₂₂Cl₃N₃O₂Na [M+Na]⁺에 대한 예측치 452.0424.	중간체 A1: 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온 및 2,4,5,6-테트라클로로피리미딘

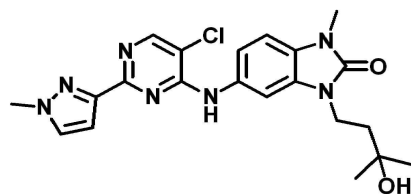
[2686]

	^1H NMR (600 MHz, 클로로포름- d) δ 8.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.60 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 14.9, 9.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.50 (m, 3H), 1.10 (s, 3H). OH 는 명확하게 관찰되지 않음. LCMS(방법 T4) Rt 2.73 m/z 412.1517 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 412.1535.	디클로로피리딘-3-카르보닐트릴
실시예 22h: rac-2-클로로-4-((3-(((1S,2S)-2-히드록시-2-메틸시클로펜틸)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴 	^1H NMR (600 MHz, 클로로포름- d) δ 8.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.60 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 14.9, 9.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.50 (m, 3H), 1.10 (s, 3H). OH 는 명확하게 관찰되지 않음. LCMS(방법 T4) Rt 2.73 m/z 412.1517 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 412.1535.	중간체 A8a: 5-아미노-3-[[[(1S,2S)-2-히드록시-2-메틸-시클로펜틸]메틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온 및 2,4-디클로로피리딘-3-카르보닐트릴

[2688]

[2689]

실시예 23a: 5-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온



[2690]

[2691]

디옥산:물 1:1(총 1 mL) 중의 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 D2a, 20 mg, 0.05 mmol), 1-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피라졸(12.6 mg, 0.06 mmol), 탄산나트륨(11 mg, 0.10 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(1.8 mg, 0.0025 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 130℃에서 30min 동안 가열하였다. 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배시키고, 10% 시트르산을 사용하여 pH를 5로 조정하고, 그 다음 분리하고, 추가의 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 증발시키고, 생성된 용액을 정제용 HPLC(ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ , 250x21.2 mm), 20 mL/min의 유량에서 40:60에서 25:75 물:메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15분 구배 용리)에 의해서 정제하여 황색 고체를 제공하였고, 이것은 정상 크로마토그래피(DCM 중의 0에서 6% MeOH, 10 g 컬럼)에 의한 추가 정제가 필요하였고, 5-[[5-클로로-2-(1-메틸피라졸-3-일)피리미딘-4-일]아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(10 mg, 40%, 0.0204 mmol)을 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.63min, m/z 442.1738, $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 442.1753. ^1H NMR (500 MHz, 아세톤- d_6): δ 8.42-8.36 (1.4H, br m, 부분적으로 교환된 NH 포함), 8.00 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.65 (1H, br s), 7.48 (1H, dd, J 8.4, 2.0 Hz), 7.08 (1H, d, J 8.4 Hz), 6.88 (1H, br s), 4.09 (2H, m), 3.98 (3H, s), 3.39 (3H, s), 1.90 (2H, m), 1.22 (6H, s). OH는 관찰되지 않음.

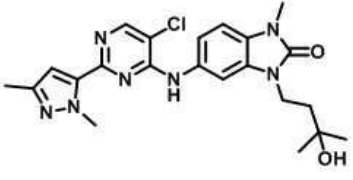
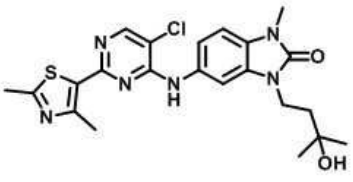
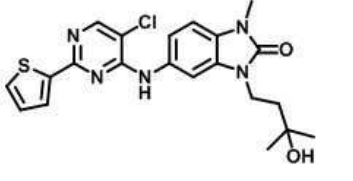
[2692]

상업적인 공급원으로부터 입수된 적합한 보론산 또는 에스테르를 사용하여, 실시예 23a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타낸 실시예를 제조하였다.

[2693]

[표 9]

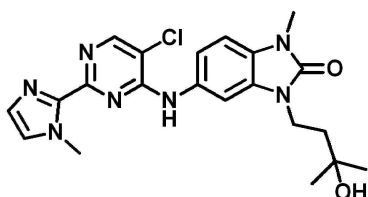
실시예 23a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

실시예	데이터
실시예 23b: 5-((5-클로로-2-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4) Rt 2.84min, m/z 456.1903, C ₂₂ H ₂₇ ClN ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 456.1909. ¹ H NMR (500 MHz, 아세톤-d ₆): δ 8.41 (1H, s), 8.15 (0.4H, 부분적으로 교환된 NH), 7.48 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.37 (1H, dd, J 8.1, 1.9 Hz), 7.13 (1H, d, J 8.1 Hz), 6.70 (1H, s), 4.04 (2H, t, J 8.0 Hz), 4.02 (3H, s), 3.40 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.86 (2H, t, J 8.0 Hz), 1.23 (6H, s). OH는 관찰되지 않음.
실시예 23c: 5-((5-클로로-2-(2,4-디메틸티아졸-5-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4) Rt 2.95min, m/z 473.1501, C ₂₂ H ₂₉ ClN ₅ O ₂ S [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 473.1521. ¹ H NMR (500 MHz, 아세톤-d ₆): δ 8.50 (1H, br), 8.38 (1H, s), 7.54 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J 8.3, 1.8 Hz), 7.13 (1H, d, J 8.3 Hz), 4.07 (2H, t, J 7.9 Hz), 3.41 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.60 (3H, s), 1.89 (2H, t, J 7.9 Hz), 1.24 (6H, s). OH는 관찰되지 않음.
실시예 23d: 5-((5-클로로-2-(티오펜-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4) Rt 2.97min, m/z 444.1245, C ₂₁ H ₂₃ ClN ₅ O ₂ S [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 444.1255. ¹ H NMR (500 MHz, 아세톤-d ₆): δ 8.47 (0.7H, br, 부분적으로 교환된 NH), 8.35 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J 3.8, 1.3 Hz), 7.76 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.61 (1H, dd, J 5.1, 1.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J 8.3, 1.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J 5.1, 3.7 Hz), 7.12 (1H, d, J 8.3 Hz), 4.09 (2H, t, J 8.0 Hz), 3.41 (3H, s), 1.92 (2H, t, J 8.0 Hz), 1.25 (6H, s). OH는 관찰되지 않음.

[2694]

[2695]

실시예 24a: 5-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:1)



[2696]

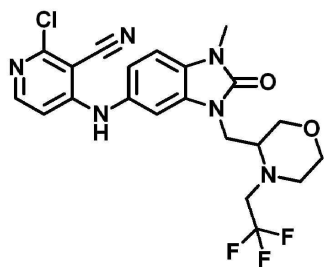
[2697]

1,4-디옥산(1 mL) 중의 1-메틸-2-(트리-n-부틸스테인)이미다졸(21 mg, 0.06 mmol), 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온(중간체 D2a, 20 mg, 0.05 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(3.5 mg, 0.005 mmol)의 혼합물을 대기압에서 18h 동안 90℃에서 가열하였다. 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배시키고, 10% 시트르산을 사용하여 pH를 5까지 조정하고, 그 다음 분리하고, 추가의 DCM을 사용하여 추출하였다. 유기 층을 합하고, 증발시키고, 생성된 용액을 정제용 HPLC(ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ, 250x21.2 mm), 20 mL/min의 유량에서 40:60에서 25:75 물: 메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15분 구배 용리)에 의해서 정제하여 생성물(3 mg, 13%, 0.0068 mmol)을 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.20min, m/z 442.1740, C₂₁H₂₅ClN₇O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 442.1753. ¹H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆): δ 8.50 (1H, br), 8.37 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.74 (1H, br s), 7.64 (1H, br s), 7.55 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J 8.6, 2.0 Hz), 7.14 (1H, d, J 8.6 Hz), 4.04 (2H, t, J 8.3 Hz), 3.91 (3H, s), 3.40 (3H, s), 1.88 (2H, t, J 8.3 Hz), 1.24 (6H, s). OH는 관찰되지 않음.

[2698]

실시예 25a: 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-((4-(2,2,2-트리플루오로에틸)모르폴린-3-일)메틸)-2,3-디히드로-

1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴



[2699]

[2700]

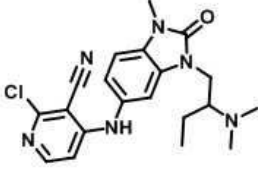
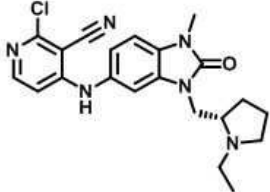
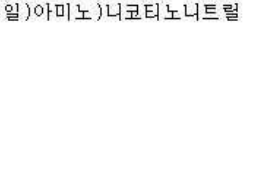
THF(0.5mL) 중의 4-(2,2,2-트리플루오로에틸)모르폴린-3-일]메탄올(15 mg, 0.076 mmol) 및 시아노메틸트리부틸 포스포란(THF 중의 33% w/v 용액, 135 uL, 0.19 mmol)을 DMF(0.2 mL) 중의 2-클로로-4-[(1-메틸-2-옥소-3H-벤조이미다졸-5-일)아미노]피리딘-3-카르보니트릴(중간체 D1, 20 mg, 0.067 mmol)의 현탁액에 순차적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 마이크로웨이브에서 100℃까지 1시간 동안 가열하였다. 물(0.1 mL)을 첨가하고, 용매를 제거하고, 역상 플래시 크로마토그래피(Biotage 12 g SNAP Ultra C18, 물 중의 20% 내지 100% 메탄올, 0.1% 포름산 개질제)에 의해서 정제하고, 이어서 플래시 컬럼 크로마토그래피(10 g KP-SIL, DCM 중의 2-4% 메탄올)에 의해서 추가로 정제하여 표제 화합물(5.3 mg)을 제공하였다. ^1H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H, NH), 6.64 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.84 (dt, J = 11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.55 (dd, J = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H, NMe), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 3.16 (ddd, J = 12.4, 9.6, 3.4 Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.73 (dt, J = 12.2, 3.3 Hz, 1H). LCMS(방법 X2) Rt 1.34min; m/z 481.1381 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2\text{F}_3\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 481.1367.

[2701]

표 10에 나타낸 알코올 중간체를 사용하여, 실시예 25a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타낸 실시예를 제조하였다.

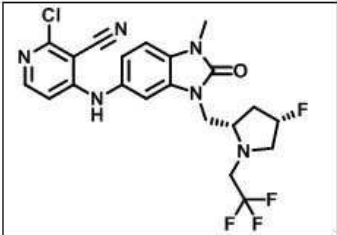
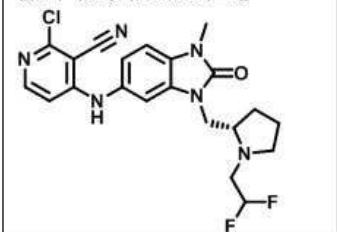
[2702] [표 10]

실시예 25a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

실시예	데이터	중간체
실시예 25b: 2-클로로-4-((3-(2-((디메틸아미노)부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴:포름산(1:1) 	¹ H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.24 (s, 1H, 포르메이트), 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H, NH), 7.05-7.01 (m, 3H), 6.69 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 14.8, 6.3 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.56 (s, 6H), 1.79 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H). 양성자화된 질소는 보이지 않았고; 4.4 ppm에서의 넓은 물 피크에 의해서 마스되거나/물 피크로 교환된 것 같음. LCMS(방법 X2) Rt 0.89min; m/z 399.1698 C ₂₂ H ₂₄ N ₆ OCl [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 399.1700.	2-((디메틸아미노)-1-부탄올
실시예 25c: (S)-2-클로로-4-((3-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴 	¹ H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.04 (d, 1H, J=6.1Hz), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H, NH), 6.62 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 14.3, 4.8 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.41 (dq, J = 11.8, 7.1 Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.80 (m, 2H) 1.74 (m, 1H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH3) LCMS(방법 X4) Rt 1.73min; m/z 411.1697 C ₂₂ H ₂₄ N ₆ OCl [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 411.1700.	[(2S)-1-에틸-2-피롤리딘일]메탄올
실시예 25e: 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-일)메틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴 	¹ H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8Hz, 2Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.59 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 2H), LCMS(방법 X4) Rt 1.43min; m/z 479.1581 C ₂₂ H ₂₃ ClF ₃ N ₆ O [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 479.1574.	중간체 G4c: [1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2-피페리딜]메탄올

[2703]

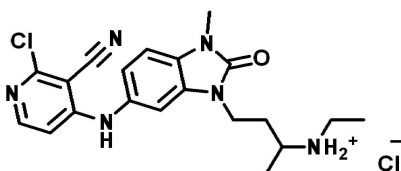
실시예 25f: (S)-2-클로로-4-((3-((1-(2-플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴:포름산(1:1)	¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.22 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.66 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 4H). 양성자화된 아민 NH 은 신속한 교환으로 인해서 관찰되지 않음. LCMS(방법 X2) Rt 0.90min; m/z 429.1611 C₂₁H₂₃N₆OCl [M+H]⁺에 대한 예측치 429.1606.	중간체 G4g: [(2S)-1-(2-플루오로에틸)피롤리딘-2-일]메탄올
실시예 25g: (S)-2-클로로-4-((3-((1-(2-히드록시에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴:포름산(1:1)	실질 보호 기능은 역상 크로마토그래피 동안 제거되었음을 주목하기 바란다. ¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.32 (s, 1H), 7.98 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 1H). LCMS (2min) Rt 0.88min; m/z 427.1653 C₂₁H₂₂N₆O₂Cl [M+H]⁺에 대한 예측치 427.1649.	중간체 G4f: [(2S)-1-[2-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시에틸]피롤리딘-2-일]메탄올
실시예 25h: 2-클로로-4-((3-(((2R,4S)-4-플루오로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴	LCMS(방법 T4) Rt 2.89min, m/z 483.1301, C₂₁H₂₀ClF₆N₆O [M+H]⁺에 대한 예측치, ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.94 (1H, d, J 6.4 Hz), 7.23 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.20 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.08 (1H, dd, J 8.1, 1.9 Hz), 6.69 (1H, d, J 6.4 Hz), 5.20 (1H, m), 4.02 (1H, dd, J 14.5, 5.8 Hz), 3.90 (1H, dd, J 14.5, 8.0 Hz), 3.54-3.40 (5H, m), 3.19 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.03 (1H, m).	중간체 G4d: [(2S,4S)-4-플루오로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일]메탄올

		
실시예 25i: (S)-2-클로로-4-((3-((1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴 	LCMS(방법 T4) Rt 2.22min, m/z 447.1493, C₂₁H₂₂ClF₂N₆O [M+H]⁺에 대한 예측치 447.1506. ¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.96 (1H, d, J 6.2 Hz), 7.26-7.23 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J 8.1, 1.8 Hz), 6.69 (1H, d, J 6.2 Hz), 5.79 (1H, tt, J 56.4, 4.2 Hz), 3.92 (1H, dd, J 14.1, 5.7 Hz), 3.89 (1H, dd, J 14.1, 6.6 Hz), 3.47 (3H, s), 3.20 (1H, m), 3.17-3.10 (2H, m), 2.81 (1H, ap. qd, J 14.1, 4.2 Hz), 2.47 (1H, ap. q, J 8.0 Hz), 1.86 (1H, m), 1.82-1.76 (2H, m), 1.70 (1H, m).	중간체 G4e: [(2S)-1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-2-일]메탄올

[2705]

[2706]

실시예 26a: 2-클로로-4-((3-(3-(에틸아미노)부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴 히드로클로라이드



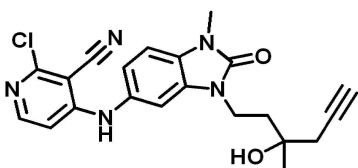
[2707]

[2708]

시아노메틸트리부틸포스포란(50 mg, 0.21 mmol, THF 중의 33% 용액 0.15mL로서)을 DMF(0.2mL) 및 THF(0.4mL) 중의 tert-부틸 N-에틸-N-(3-히드록시-1-메틸-프로필)카르바메이트(중간체 G5, 19 mg, 0.09 mmol) 및 2-클로로-4-[(1-메틸-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-3-카르보니트릴(중간체 D1, 20 mg, 0.067 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 마이크로웨이브에서 100℃까지 1시간 동안 가열하였다. 물(0.1mL)을 첨가하고, 감압 하에서 증발시키고, 역상 플래시 크로마토그래피(Biotage 12 g SNAP Ultra C18, 물 중의 20% 내지 100% 메탄올, 0.1% 포름산 개질제)를 사용하여 정제하였다. 생성된 물질을 THF 중에 용해시키고, 실온에서 밤새 디옥산 중의 염화수소(4 M, 1 mL)로 처리하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해서 수집하고, THF로 세척하고, 필터 상에서 진공 하에서 건조하여 표제 화합물(3 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS(방법 T4) Rt 2.03min; m/z 399.1690 C₂₀H₂₄CIN₆O [M+H]⁺에 대한 예측치 399.1700.

[2709]

실시예 27a: 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸헥스-5-인-1-일)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴



[2710]

[2711]

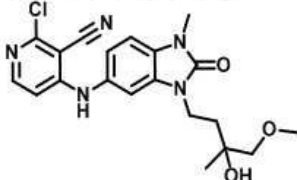
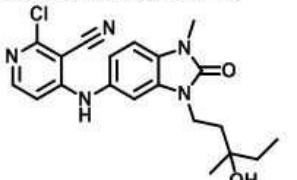
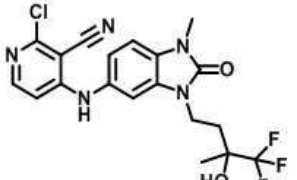
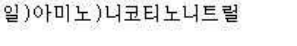
아세트니트릴(1 mL) 중의 (3-히드록시-3-메틸-헥스-5-인일) 4-메틸벤젠설포네이트(중간체 C5c, 38 mg, 0.11 mmol)의 용액에 2-클로로-4-[(1-메틸-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-3-카르보니트릴(중간체 D1, 25 mg, 0.08 mmol) 및 탄산세슘(60 mg, 0.18 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 85℃까지 18h 동안 가열하였

다. 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배시키고, 시트르산으로 pH 6까지 중화시키고, 분리하고, 수성 층을 추가로 DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에서 증발시켰다. 정제용 HPLC(ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ , 250x21.2 mm), 20 mL/min의 유량에서 40:60에서 25:75 물: 메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15분 구배 용리)정제는 표제 화합물(22 mg, 64%, 0.0537 mmol)을 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.81min; m/z 414.1676, C₂₁H₂₁ClN₅O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 414.1691. ¹H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆) δ 8.51 (1H, br), 8.03 (1H, d, J 6.1 Hz), 7.24 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.20 (1H, d, J 8.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J 8.7, 1.9 Hz), 6.79 (1H, d, J 6.1 Hz), 4.06 (2H, m), 3.41 (3H, s), 2.47 (1H, m), 2.42-2.38 (2H, m), 2.04-1.93 (2H, m), 1.34 (3H, s). OH는 관찰되지 않음.

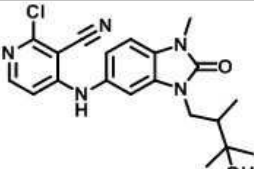
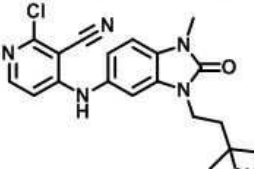
[2712] 표 11에 나타난 토실레이트 중간체를 사용하여, 실시예 27a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타난 실시예를 제조하였다. 실시예 27d를 마이크로웨이브 가열을 사용하여 100℃에서 30분 동안 수행하였다.

[2713] [표 11]

실시예 27a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

실시예	데이터	중간체
실시예 27b: 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴 	LCMS(방법 T4) Rt 2.58min; m/z 416.1471, C ₂₀ H ₂₃ ClN ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 416.1484. ¹ H NMR (500 MHz, 아세톤-d ₆) δ 8.52 (1H, br s), 8.03 (1H, d, J 6.1 Hz), 7.20-7.17 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J 8.1, 1.9 Hz), 6.79 (1H, d, J 6.1 Hz), 4.02 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.28 (1H, d, J 9.6 Hz), 3.24 (1H, d, J 9.6 Hz), 1.91 (1H, m), 1.83 (1H, d), 1.21 (3H, s). OH는 관찰되지 않음.	중간체 C5a: (3-히드록시-4-메톡시-3-메틸-4-메틸벤젠설포네이트
실시예 27c: 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸펜틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴 	LCMS(방법 T4) Rt 2.69min; m/z 400.1531, C ₂₀ H ₂₃ ClN ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 400.1535. ¹ H NMR (500 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.96 (1H, d, J 6.4 Hz), 7.23 (1H, d, J 8.2 Hz), 7.18 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.09 (1H, dd, J 8.2, 2.0 Hz), 6.70 (1H, d, J 6.4 Hz), 4.02 (2H, m), 3.46 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.23 (3H, s), 0.84 (3H, t, J 7.0 Hz).	중간체 C5a: (3-히드록시-3-메틸-4-메틸벤젠설포네이트
실시예 27d: 2-클로로-4-((1-메틸-2-옥소-3-(4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-메틸부틸)-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴 	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.97 (ddd, J = 13.4, 10.5, 5.6 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J = 13.5, 10.5, 5.6 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H). LCMS(방법 X2) Rt 1.29min; C ₁₈ H ₁₈ ClF ₃ N ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 에 대한 관찰치 440.1083, 예측치 440.1101.	중간체 C1c: (4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-메틸-4-메틸벤젠설포네이트
실시예 27e: 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-2,3-디메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴 	¹ H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 14.3, 3.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 14.2, 9.4 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.10 -	중간체 C1b: (3-히드록시-2,3-디메틸-부틸) 4-메틸벤젠설포네이트

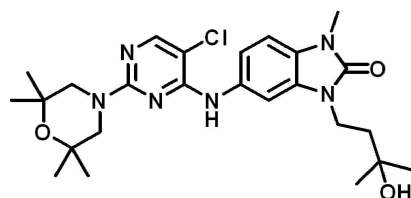
[2714]

	2.01 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS(방법 X2) Rt 1.26min, m/z 400.1540 C₂₂H₂₅ClN₅O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 400.1540	
실시예 27f: 2-클로로-4-((3-(3-히드록시-3,4-디메틸펜틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴 	LCMS(방법 T4) Rt 2.81min; m/z 414.1676, C₂₁H₂₃ClN₅O₂ [M+H]⁺에 대한 예측치 414.1691. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.03 (1H, d, J 6.3 Hz), 7.22-7.19 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J 8.1, 1.5 Hz), 6.79 (1H, d, J 6.3 Hz), 4.05 (2H, m), 3.43 (3H, s), 1.85 (2H, m), 1.76 (1H, app hept, J 7.0 Hz), 1.15 (3H, s), 0.95 (3H, d, J 7.0 Hz), 0.92 (3H, d, J 7.0 Hz).	중간체 C5b: (3-히드록시-3,4-디메틸-펜틸) 4-메틸벤젠설포네이트 N5074-67 avarela

[2715]

[2716]

실시예 28a: 5-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온



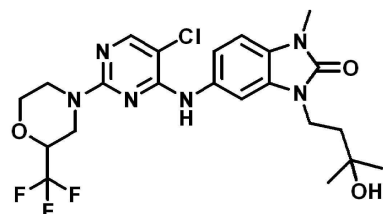
[2717]

[2718]

NMP(0.67 mL) 중의 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 D2a, 30 mg, 0.076 mmol), 2,2,6,6-테트라메틸모르폴린(22 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA(40 μL, 0.23 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 140℃까지 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, DMSO(0.5 mL)로 희석시키고, 이어서 물 중의 30% 내지 100% 메탄올(각각 0.1% 포름산 함유)로 용리하는 역상 C18 컬럼을 사용하여 정제하여 표제 화합물(32 mg)을 연갈색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 7.97 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.42 (s, 3H), 1.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.23 (s, 12H). OH는 명확하게 관찰되지 않음. LCMS(방법 X4) Rt 3.08min, m/z 503.2521 C₂₅H₃₆ClN₆O₃ [M+H]⁺에 대한 예측치 503.2537.

[2719]

실시예 28b: 5-((5-클로로-2-(2-(트리플루오로메틸)모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온



[2720]

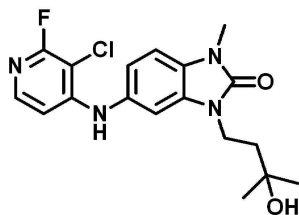
[2721]

NMP(0.67 mL) 중의 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 D2a, 30 mg, 0.076 mmol), 2-(트리플루오로메틸)모르폴린 히드로클로라이드(29 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA(53 μL, 0.30 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 140℃까지 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, DMSO(0.5 mL)로 희석시키고, 이어서 물 중의 30% 내지 100% 메탄올(각각 0.1% 포름산 함유)로 용리하는 역상 C18 컬럼을 사용하여 정제하여 표제 화합물(34 mg)을 연갈색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.00 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 3H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.64 (td, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 3.04 (dd, J = 13.0,

10.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.29 (s, 6H). LCMS(방법 X4) Rt 3.16min, m/z 515.1773 $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 예측치 515.1785.

[2722]

실시예 29a: 5-((3-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온



[2723]

[2724]

NMP(0.9 mL), 및 톨루엔(0.9 mL) 중의 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온(중간체 A1, 20 mg, 0.08 mmol), Xantphos(12 mg, 0.02 mmol), 4-브로모-3-클로로-2-플루오로피리딘(24 mg, 0.11 mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(2.3 mg, 0.004 mmol) 및 4-브로모-3-클로로-2-플루오로피리딘(24.00 mg, 0.1141 mmol)의 혼합물을 탈기시키고, 마이크로웨이브에서 질소 분위기 하에서 140℃까지 1시간 동안 가열하고, 이어서 DCM, 메탄올 이어서 메탄올성 암모니아로 용리시키는 SCX-2 컬럼에 의해서 정제하였다. 비염기성 분획 중에 용리된 화합물을 역상 크로마토그래피(Biotage Snap Ultra C18 12 g, 물 중의 40% 내지 80% 메탄올, 0.1% 포름산 개질제)에 의해서 정제하여 5-[(3-클로로-2-플루오로-4-피리딜)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온(20 mg, 66%, 0.053 mmol)을 제공하였다.

[2725]

^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) δ 7.73 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.02 (app s, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.64 (s, 1H, NH), 6.59 (d, $J=6$ Hz, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.18 (v br, 1H, OH), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.31 (s, 6H). LCMS(방법 X4) Rt 2.57min; m/z 379.1336 $C_{18}H_{21}ClFN_4O_2$ $[M+H]^+$ 에 대한 예측치 379.1337.

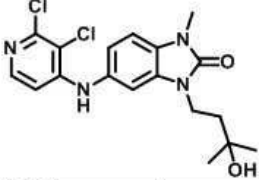
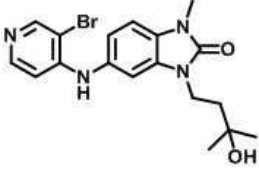
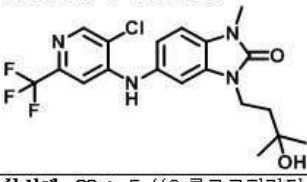
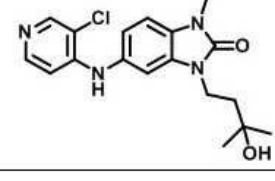
[2726]

표 12에 나타낸 헤테로아릴 할라이드를 사용하여, 실시예 29a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타낸 실시예를 제조하였다.

[2727]

[표 12]

실시예 29a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

실시예	데이터	중간체
실시예 29b: 5-((2,3-디클로로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	¹ H NMR (600 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ 7.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.64 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.32 (s, 6H). OH는 명확하게 관찰되지 않음. LCMS(방법 X4) Rt 2.67min; m/z 395.1038 C ₁₅ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 395.1042.	2,3-디클로로-4-아이오도피리딘
실시예 29c: 5-((3-브로모피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:1) 	¹ H NMR (600 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ 8.51 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.32 (s, 6H). NH, OH는 명확하게 관찰되지 않음. 물(5.43ppm에서의 넓은 피크)과의 교환. LCMS(방법 T4) Rt 1.84min; m/z 405.0912 C ₁₅ H ₁₂ BrN ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 405.0921.	3,4-디브로모피리딘
실시예 29d: 5-((5-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4) Rt 2.84min; m/z 429.1331, C ₁₅ H ₁₂ ClF ₃ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 429.1329. ¹ H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (1H, s), 8.16 (0.3H, 부분적으로 교환된 NH), 7.21-7.17 (2H, m), 7.12-7.09 (2H, m), 4.04 (2H, t, J 8.0 Hz), 3.42 (3H, s), 1.85 (2H, t, J 8.0 Hz), 1.25 (6H, s). OH는 관찰되지 않음.	5-클로로-4-아이오도-2-(트리플루오로메틸)피리딘
실시예 29e: 5-((3-클로로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:1) 	LCMS(방법 T4) Rt 1.81min; m/z 361.1422, C ₁₅ H ₁₂ ClN ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 361.1426. ¹ H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> ₆) δ 8.30 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.06 (1H, d, J 5.7 Hz), 7.18-7.13 (2H, m), 7.06 (1H, dd, J 8.1, 2.0 Hz), 6.84 (1H, d, J 5.7 Hz), 4.03 (2H, t, J 8.2 Hz), 3.41 (3H, s), 1.85 (2H, t, d 8.2 Hz), 1.25 (6H, s). NH, OH는 관찰되지 않음.	4-브로모-3-클로로피리딘

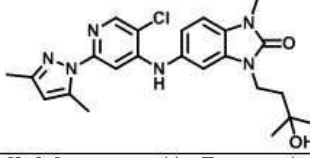
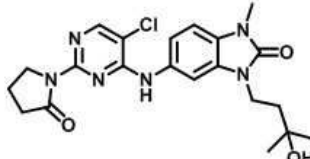
[2728]

[2729]

표 13에 나타난 커플링 파트너를 사용하여, 실시예 29a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타난 실시예를 제조하였다.

[2730] [표 13]

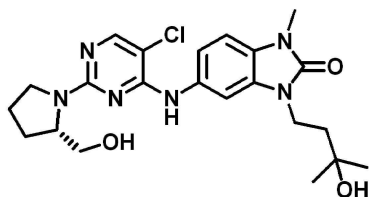
실시예 29a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

실시예	데이터	중간체
실시예 30a: 5-((5-클로로-2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4) Rt 2.97min; m/z 455.1943, C ₂₃ H ₂₅ ClN ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 455.1957. ¹ H NMR (500 MHz, 아세톤-d ₆) δ 8.19-8.14 (1.6H, m, 부분적으로 교환된 NH 포함), 7.39 (1H, s), 7.19-7.16 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J 8.2, 2.0 Hz), 5.97 (1H, s), 4.03 (2H, t, J 7.9 Hz), 3.42 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.87 (2H, t, J 7.9 Hz), 1.23 (6H, s). OH는 관찰되지 않음.	실시예 22b: 5-((2-브로모-5-클로로피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 및 3,5-디메틸-1H-피라졸
실시예 30b: 5-((5-클로로-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4) Rt 2.49min; m/z 445.1746, C ₂₁ H ₂₆ ClN ₆ O ₃ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 445.1749. ¹ H NMR (500 MHz, 아세톤-d ₆) δ 8.88 (1H, d, J 2.1 Hz), 8.25 (1H, s), 8.23 (0.5 H, br s, 부분적으로 교환된 NH), 7.25 (1H, dd, J 8.3, 2.1 Hz), 7.01 (1H, d, J 8.3 Hz), 4.17 (2H, m), 4.05 (2H, t, J 7.0 Hz), 3.36 (3H, s), 2.65 (2H, t, J 8.1 Hz), 2.14 (2H, m), 1.91 (2H, m), 1.25 (6H, s). OH는 관찰되지 않음.	중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온 및 2-피롤리디논

[2731]

[2732]

실시예 31a: (S)-5-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온



[2733]

[2734]

DMF(0.5mL) 중의 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온(중간체 D2a, 7.4 mg, 0.019 mmol), [(2S)-피롤리딘-2-일]메탄올(7 μ L, 0.07 mmol), N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민(13 μ L, 0.075 mmol)의 혼합물을 100℃까지 1h 동안 마이크로웨이브에서 가열하고, 이어서 DCM과 물 사이에 분배시키고, 10% 시트르산의 첨가에 의해서 pH 5까지 조정하고, 층을 분리하고, 수성의 추가의 DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 증발시키고, 정제용 HPLC(ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ , 250x21.2 mm), 20 mL/min의 유량에서 60:40에서 0:100 물: 메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)으로의 15분 구배 용리)에 의해서 정제하여,

5-[[5-클로로-2-[(2S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]피리미딘-4-일]아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온(5 mg)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.91 (s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.08-1.9 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.29 (s, 6H).

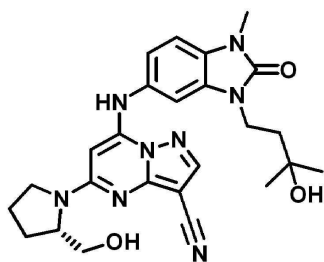
LCMS(방법 T4) Rt 2.22min; m/z 461.2050 C₂₂H₃₀ClN₆O₃ [M+H]⁺에 대한 예측치 461.2062.

[2735]

실시예

31b:

(S)-7-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)-5-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐리



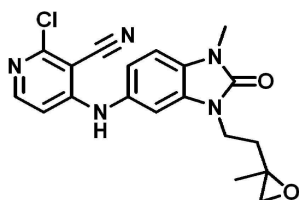
[2736]

[2737]

5-클로로-7-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보니트릴(중간체 D3i, 8 mg)로부터 출발하여 실시예 31a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하고, 표제 화합물(7 mg)을 수득하였다. 피롤리딘을 헤테로방향족 고리에 연결하는 C-N 결합 주변의 회전으로 인해서 NMR 신호는 매우 넓고 불량하게 규정됨. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.9-5.3 및 4.4-4.2 (br m, total 2H), 4.81 (1H, br m), 4.45 (1H, s), 3.90 (2H, m), 3.85 - 3.0 (4H, v br), 3.35 (3H, s), 2.04-1.91 (2H, br m), 1.90-1.82 (2H, br m), 1.72 (2H, t, J=8.2Hz), 1.16 (6H, s). LCMS(방법 T4) Rt 2.73min; m/z 491.2508 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 491.2514.

[2738]

실시예 32: 2-클로로-4-((1-메틸-3-(2-(2-메틸옥시란-2-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴



[2739]

[2740]

단계 1: 2-클로로-4-[[1-메틸-3-(3-메틸부트-3-엔일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴

[2741]

아세트니트릴(5 mL) 중의 3-메틸부트-3-엔일 4-메틸벤젠설포네이트(중간체 C6b, 156 mg, 0.65 mmol)의 용액에 2-클로로-4-[[1-메틸-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴(중간체 D1, 150 mg, 0.50 mmol) 및 탄산세슘(360 mg, 1.11 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 6h 동안 환류 하에서 가열하였다. 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배시키고, 시트르산으로 pH 6까지 중화시키고, 분리하고, 수성 층을 추가로 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 감압 하에서 증발시켰다. 역상 크로마토그래피(Biotage Snap Ultra C18 12g, 물 중의 30% 내지 80% 메탄올, 0.1% 포름산 개질제)에 의한 정제는 2-클로로-4-[[1-메틸-3-(3-메틸부트-3-엔일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴(80 mg, 37%, 0.1849 mmol)을 오일로서 제공하였다. LCMS(방법 T2) Rt 1.47min; m/z 368.1247, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 368.1273.

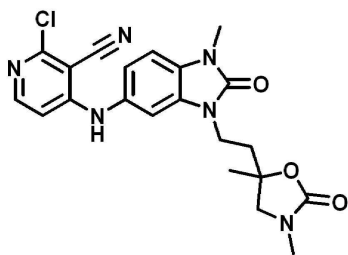
[2742]

단계 2: 2-클로로-4-((1-메틸-3-(2-(2-메틸옥시란-2-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴

[2743]

DCM(2 mL) 중의 2-클로로-4-[[1-메틸-3-(3-메틸부트-3-엔일)-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴(80 mg, 0.22 mmol)의 용액에 m-CPBA(56 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 교반하고 2h 동안 실온에서, 이어서 m-CPBA의 제2 분획(37.5 mg, 0.22 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가 시간 동안 교반하였다. 포화수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 를 첨가하고, 층을 분리하고, 유기층을 수성 NaHCO_3 로 세척하였다. 합한 수성 층을 추가의 DCM으로 추출하고, 합한 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조하고, 진공 하에서 여과 및 농축시켜, 표제 화합물을 주황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2) Rt 1.33min; m/z 384.1179, $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 384.1222. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.96 (1H, d, J 6.4 Hz), 7.25 (1H, d, J 8.2 Hz), 7.17 (1H, d, J 1.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J 8.2, 1.6 Hz), 6.70 (1H, d, J 6.4 Hz), 4.08 (2H, m), 3.47 (3H, s), 2.56 (2H, s), 2.00 (2H, m), 1.41 (3H, s).

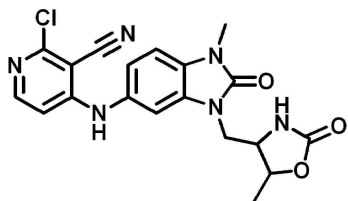
[2744] **실시예 33:** 2-클로로-4-((3-(2-(3,5-디메틸-2-옥소옥사졸리딘-5-일)에틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴



[2745]

[2746] 밀폐된 튜브 내의 EtOH(1.00 mL) 중의 2-클로로-4-((1-메틸-3-(2-(2-메틸옥시란-2-일)에틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴(실시예 32, 10 mg, 0.03 mmol)의 용액에 메틸아민(HF 중의 2 M, 0.07 mL, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 78℃에서 4h 동안 교반하고, 이어서 그것을 실온까지 냉각시키고, 용매를 증발시키고, 혼합물을 THF(1 mL) 중에 용해시켰다. 디석신이미딜 카르보네이트(33 mg, 0.13 mmol) 및 트리에틸아민(0.02 mL, 0.13 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 66℃까지 26h 동안 가열하였다. 수성 NH₄Cl 및 EtOAc를 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 정제용 HPLC(ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ, 250x21.2 mm), 20 mL/min의 유량에서 60:40에서 0:100 물: 메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15분 구배 용리)정제는 표제 화합물(3 mg)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.47min; m/z 441.1424, C₂₁H₂₂ClN₆O₃ [M+H]⁺에 대한 예측치 441.1436. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.95 (1H, d, J 7.2 Hz), 7.24 (1H, d, J 8.4 Hz), 7.17 (1H, d, J 1.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J 8.4, 1.7 Hz), 6.70 (1H, d, J 7.2 Hz), 4.08 (2H, m), 3.55 (1H, d, J 8.8 Hz), 3.46 (3H, s), 3.38 (1H, d, J 8.8 Hz), 2.84 (3H, s), 2.16 (2H, m), 1.50 (3H, s).

[2747] **실시예 34:** 2-클로로-4-((1-메틸-3-((5-메틸-2-옥소옥사졸리딘-4-일)메틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)니코티노니트릴



[2748]

[2749] 단계 1: tert-부틸 4-[[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]-2,2,5-트리메틸-옥사졸리딘-3-카르복실레이트

[2750] 시아노메틸트리부틸포스포란(90 mg, 0.37 mmol, THF 중의 33% 용액 135 μL로서)을 DMF(0.5 mL) 중의 2-클로로-4-[(1-메틸-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-3-카르보니트릴(중간체 D1, 40 mg, 0.13 mmol) 및 tert-부틸 4-(히드록시메틸)-2,2,5-트리메틸-옥사졸리딘-3-카르복실레이트(43 mg, 0.17 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 마이크로웨이브에서 100℃까지 1시간 동안 가열하였다. 물(0.1 mL)을 첨가하고, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 생성된 DMF 용액을 DMSO로 희석시키고, 이어서 역상 플래시 크로마토그래피(Biotage 10g SNAP Ultra C18, 물 중의 10% 내지 100% 메탄올, 0.1% 포름산 개질제)를 사용하여 정제하여 표제 화합물(70 mg, 85%, 0.1129 mmol)을 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2) Rt 1.56min; m/z 427.1633 [M-Boc+H]⁺.

[2751] 단계 2: 4-[[3-(2-아미노-3-히드록시-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-2-클로로-피리딘-3-카르보니트릴

[2752] DCM(2 mL) 중의 tert-부틸 4-[[6-[(2-클로로-3-시아노-4-피리딜)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]-2,2,5-트리메틸-옥사졸리딘-3-카르복실레이트(70 mg, 0.13 mmol)의 용액에 TFA(0.1 mL, 1.33 mmol)를 실온에서 적가하였다. 혼합물을 2h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 염기성 pH까지 암모니아(MeOH 중의 7 M)를 적가하였다. 물 및 DCM을 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 DCM(아미노 알코올의 추출을 돕기 위해서 MeOH을 몇 방울 첨가함)으로 추출하였다. 용매를 증발시키고, 조물질을 추가로 정제하지

않고 다음 단계를 위해서 취하였다. LCMS(방법 T2) Rt 1.01min; m/z 387.1330 [M+H]⁺.

[2753]

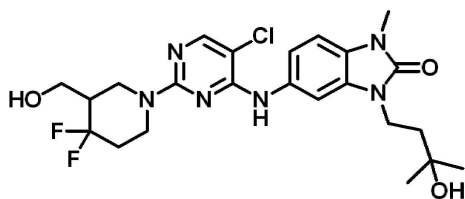
단계 3: 2-클로로-4-[[1-메틸-3-[(5-메틸-2-옥소-옥사졸리딘-4-일)메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴

[2754]

THF(2 mL) 중의 4-[[3-(2-아미노-3-히드록시-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]-2-클로로-피리딘-3-카르보니트릴(50 mg, 0.13 mmol)의 용액에 트리포스젠(107 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밀폐된 튜브에서 18h 동안 교반하였다. 2 M NaOH를 서서히 적가함으로써 반응을 켜치고, 이어서 EtOAc를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축시켰다. 정제용 HPLC(ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ, 250x21.2 mm), 20 mL/min의 유량에서 60:40에서 0:100 물: 메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15분 구배 용리)에 의한 정제는 ¹H NMR에 의해서 부분입체이성질체의 3:1 혼합물인 고체로서 표제 화합물(7 mg, 13%, 0.017 mmol)을 제공하였다. LCMS(방법 T4) Rt 2.36min; m/z 413.1115, C₁₉H₁₈ClN₆O₃ [M+H]⁺에 대한 예측치 413.1123. ¹H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆, 주 부분입체이성질체) δ 8.53 (0.5H, br, 부분적으로 교환된 NH), 8.02 (1H, d, J 6.0 Hz), 7.39 (1H, d, J 2.1 Hz), 7.21 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.12 (1H, dd, J 8.5, 2.1 Hz), 6.82 (1H, d, J 6.0 Hz), 6.79 (0.4H, br, 부분적으로 교환된 NH), 4.60 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J 14.7, 5.8 Hz), 4.08 (1H, dd, J 14.7, 4.4 Hz), 3.94 (1H, m), 3.43 (3H, s), 1.38 (3H, d, J 6.5 Hz).

[2755]

실시예 35a: 5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온: 포름산(1:1)



[2756]

[2757]

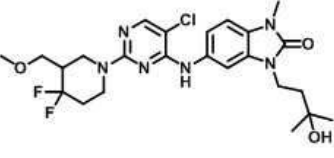
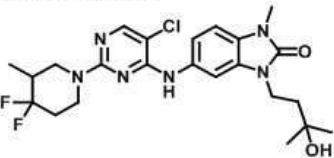
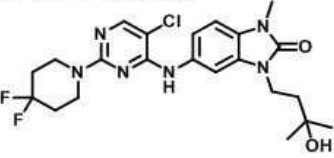
NMP(1.5 mL) 중의 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 D2a, 15.4 mg, 0.039 mmol) 및 (4,4-디플루오로-3-피페리딘)메탄올(에탄올 중의 수산화팔라듐을 사용하여 상업적인 (1-벤질-4,4-디플루오로-3-피페리딘)메탄올의 수소화에 의해서 제조됨, 17.6 mg, 0.117 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에서 140℃에서 1h 동안 교반하였다. HPLC 정제는 5-[[5-클로로-2-[4,4-디플루오로-3-(히드록시메틸)-1-피페리딘]피리미딘-4-일]아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(13 mg)을 황색 왁스로서 제공하였다. ¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.22 (s, ~1H), 7.95 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.12 - 3.95 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 11.2, 9.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.44 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.30 (s, 6H). LCMS(방법 T4) Rt = 2.70min, m/z 511.2097.2108 [M+H]⁺ C₂₃H₃₀ClF₂N₆O₃에 대한 예측치 511.2030.

[2758]

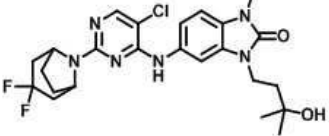
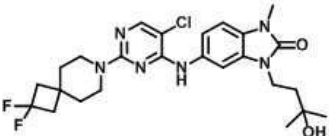
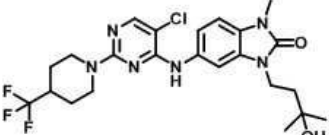
실시예 35a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타낸 실시예를 제조하였다. 실시예 35b는 DMF 중에서 수소화나트륨 및 디메틸설페이트를 사용한 상업적인 (1-벤질-4,4-디플루오로-3-피페리딘)메탄올의 메틸화, 그 다음 에탄올 중의 수산화팔라듐의 수소화에 의해서 제조된 4,4-디플루오로-3-(메톡시메틸)피페리딘을 사용하였다. 실시예 35e 및 실시예 35t의 경우는, 8h 가열이 필요하였다. 실시예 35m 및 실시예 35n의 경우는 4h 가열이 필요하였다.

[2759] [표 14]

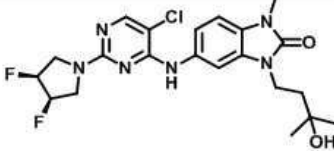
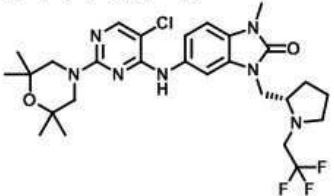
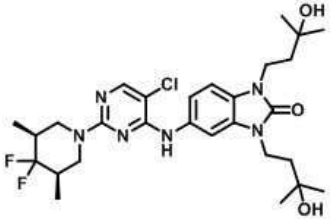
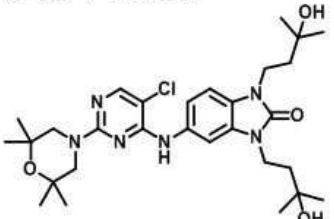
실시예 35a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

실시예	데이터	중간체
실시예 35b: 5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-(메톡시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:2) 	¹ H NMR (600 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.22 (s, 2H, 포름산), 7.96 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.56 - 4.46 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.66 (dd, <i>J</i> = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.32 - 3.33 (m, 1H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.87 (dd, <i>J</i> = 9.1, 7.3 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H). LCMS(방법 T4) Rt = 2.94min, <i>m/z</i> 525.2243 [M+H] ⁺ C ₂₄ H ₃₂ ClF ₂ N ₆ O ₅ 에 대한 예측치 525.2187	4,4-디플루오로-3-(3-((메톡시메틸)피페리딘 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온
실시예 35c: 5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로-3-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:0.5) 	¹ H NMR (600 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 8.28 (s, 0.5H, 포름산), 7.94 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.28 (ddd, <i>J</i> = 14.1, 11.3, 3.4 Hz, 1H), 2.98 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 10.2, 1.3 Hz, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 2H), 1.97 - 1.76 (m, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H). LCMS(방법 T4) Rt = 3.01min, <i>m/z</i> 495.2131 [M+H] ⁺ C ₂₃ H ₃₀ ClF ₂ N ₆ O ₅ 에 대한 예측치 495.2081	4,4-디플루오로-3-메틸-피페리딘 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온
실시예 35d: 5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	¹ H NMR (600 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.94 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.29 (s, 6H). LCMS(방법 T4) Rt = 2.89min, <i>m/z</i> 503.1729 [M+Na] ⁺ C ₂₂ H ₂₇ ClF ₂ N ₆ NaO ₅ 에 대한 예측치 503.1744	4,4-디플루오로피페리딘 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온
실시예 35e: 5-((5-클로로-2-(3,3-디플루오로-8-	¹ H NMR (600 MHz, DMF- <i>d</i> ₇) δ 8.84 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i>	3,3-디플루오로-8-

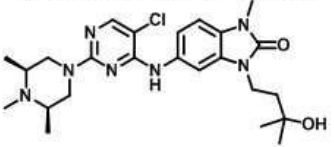
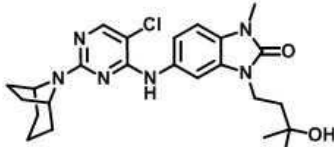
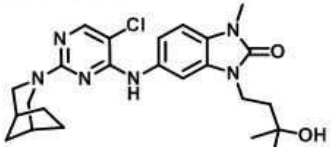
[2760]

아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	= 1.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.33 - 2.12 (m, 4H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.26 (s, 6H). LCMS(방법 T4) Rt = 2.91min, m/z 507.2151 $[M+H]^+$ $C_{24}H_{30}ClF_2N_5O_2$에 대한 예측치 507.2081	아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
실시예 35f: 5-((5-클로로-2-(2,2-디플루오로-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 - 3.94 (m, 2H), 3.72 - 3.57 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 2.39 (t, J = 12.7 Hz, 4H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.55 (m, 4H), 1.30 (s, 6H). LCMS(방법 T4) Rt = 3.09min, m/z 521.2226 $[M+H]^+$ $C_{25}H_{32}ClF_2N_5O_2$에 대한 예측치 521.2238	2,2-디플루오로-7-아자스피로[3.5]노난 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
실시예 35g: 5-((5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:1.5) 	^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.21 (s, 1.5H, 포름산), 7.92 (s, 1H), 7.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.68 (dt, J = 13.5, 2.8 Hz, 2H), 4.08 - 3.93 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.85 (td, J = 13.1, 2.6 Hz, 2H), 2.42 (ddp, J = 12.1, 8.4, 3.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 4H), 1.46 (qd, J = 12.6, 4.4 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H). LCMS(방법 T4) Rt = 2.95min, m/z 535.1787 $[M+Na]^+$ $C_{25}H_{32}ClF_3N_5NaO_2$에 대한 예측치 535.1807	4-(트리플루오로메틸)피페리딘 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
실시예 35h: 5-((5-클로로-2-((3R,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:1) 	^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 4.15 - 3.96 (m, 2H), 3.89 (ddd, J = 20.2, 11.9, 5.4 Hz, 2H), 3.68 (ddt, J = 19.4, 11.9, 3.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.04 -	(3R,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘 히드로클로라이드 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온

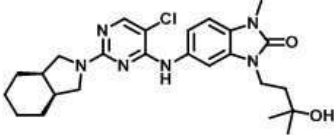
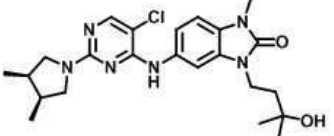
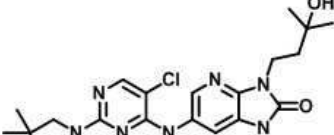
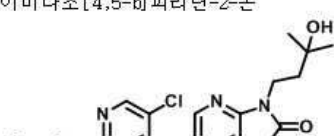
[2761]

	¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 1.64 (m, 2H), 1.29 (s, 6H). LCMS(방법 T4) Rt = 2.60min, m/z 467.1787 [M+H] ⁺ C ₂₁ H ₂₈ ClF ₃ N ₅ O ₂ 에 대한 예측치 467.1768	일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조[d]이미다졸-2-온
실시예 35i: (S)-5-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸-3-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.00 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 14.2, 4.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 14.2, 8.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.54 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 1.90-1.68 (m, 4H), 1.25 (s, 6H). LCMS(방법 X2) Rt 1.65min; m/z 582.2588 C ₂₇ H ₃₃ N ₇ O ₂ F ₃ Cl [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 582.2571.	2,2,6,6-테트라메틸모르폴린 및 중간체 D2c: (S)-5-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸-3-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
실시예 35j: 5-((5-클로로-2-((3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.01 (s, 1H), 7.39 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 2 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.62 (br d, J = 13 Hz, 2H), 4.08 (m, 4H), 2.76 (app t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.05-1.9 (m, 2H, 다음 피크에 의해서 부분적으로 잘 안보임), 1.95-1.88 (m, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 6H). OH는 2.7과 1.7ppm 사이의 넓은 피크 아래에 존재할 수 있음. LCMS(방법 X2) Rt 1.60min; m/z 581.2833 C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O ₂ F ₂ Cl [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 581.2818.	(3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸-피페리딘 및 중간체 D2d: 5-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
실시예 35k: 5-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.01 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H)와 중첩된 7.02 (s, 1H), 4.08 (m, 4H), 3.61 (s, 4H), 2.66 (s, 1H), 1.96-1.88 (m, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.26 (s, 12H). OH는 2.5와 2ppm 사이의 넓은 피크 아래에 존재할 수 있음. LCMS(방법 X2) Rt 1.48min; m/z 575.3108 C ₂₉ H ₄₂ N ₆ O ₄ Cl [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 575.3113.	2,2,6,6-테트라메틸모르폴린 및 중간체 D2d: 5-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온

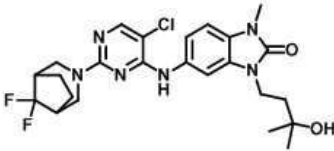
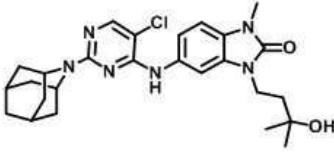
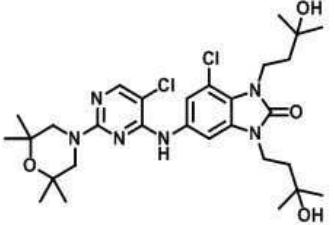
[2762]

실시예 35i: 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.94 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.40 (dq, J = 13.5, 1.8 Hz, 2H), 4.13 - 3.97 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.70 (dd, J = 13.4, 11.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 6H). LCMS(방법 T4) Rt 2.22min; m/z 488.2518 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$에 대한 예측치 488.2535.	(2R,6S)-1,2,6-트리메틸피페라진 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 35m: 5-((2-((1R,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:2) 	^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.19 (s, 2H, 포름산), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 - 4.46 (m, 2H), 4.09 - 3.94 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 6H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.28 (s, 6H). LCMS(방법 T4) Rt 2.49min; m/z 471.2283 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$에 대한 예측치 471.2270.	8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 35n: 5-((2-((1R,5S)-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:1.5) 	^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.16 (s, 1.5H, 포름산), 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.01 - 2.88 (m, 2H), 2.37 - 2.21 (m, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.60 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 1.29 (s, 6H). LCMS(방법 T4) Rt 2.65min; m/z 471.2296 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$에 대한 예측치 471.2270.	3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 35o: 5-((5-클로로-2-((3aR,7aS)-옥타히드로-2H-이소인돌-2-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:3)	^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.16 (s, 3H, 포름산), 7.89 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.41	(3aR,7aS)-옥타히드로-1H-이소인돌 염산염 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미

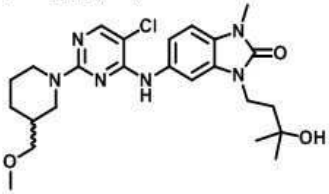
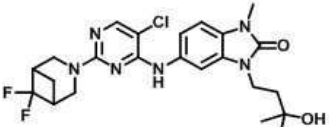
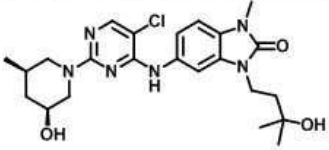
[2763]

	- 2.23 (m, 2H), 1.87 (dd, $J = 9.5$, 6.6 Hz, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.33 (m, 6H), 1.28 (s, 6H). LCMS(방법 T4) Rt 2.64min; m/z 485.2427 $C_{22}H_{25}N_5O_2Cl$ $[M+H]^+$에 대한 예측치 485.2426.	단-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 35p: 5-((5-클로로-2-((3R,4S)-3,4-디메틸피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:1) 	^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.17 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.4$, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.12 - 3.89 (m, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 2.57 - 2.27 (m, 2H), 1.94 - 1.76 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LCMS(방법 T4) Rt 2.50min; m/z 459.2300 $C_{23}H_{28}N_5O_2Cl$ $[M+H]^+$에 대한 예측치 459.2270.	(3R,4S)-3,4-디메틸피롤리딘 히드록로라이드 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 35q: 6-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온 	^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.58 (s, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.24 (s, 12H). OH는 관찰되지 않음. LCMS(방법 X4) Rt 3.19min; m/z 576.3071 $C_{25}H_{43}ClN_7O_4$ $[M+H]^+$에 대한 예측치 576.3065	6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온 (중간체 D31) 및 2,2,6,6-테트라메틸모르폴린
실시예 35r: 6-((5-클로로-2-((3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온 	^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.57 (br d, $J = 13$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 2.74 (br t, $J = 13$ Hz, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LCMS(방법 X4) Rt 3.44min; m/z 582.2802 $C_{27}H_{39}ClF_2N_7O_3$ $[M+H]^+$에 대한 예측치 582.2771	6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온 (중간체 D31) 및 (3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘

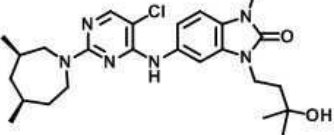
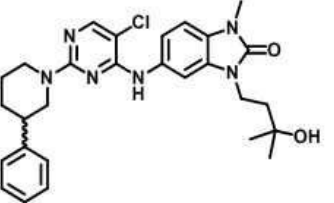
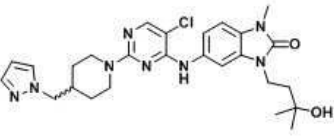
[2764]

실시예 35s: 5-((5-클로로-2-(8,8-디플루오로-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:0.5) 	^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.19 (s, 0.5H, 포름산), 7.94 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 2H), 4.10 - 3.93 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.23 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 1.94 - 1.77 (m, 4H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.29 (s, 6H). LCMS(방법 T4) Rt 2.99min; m/z 507.2073 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$에 대한 예측치 507.2081.	8,8-디플루오로-3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄히드로클로라이드 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온
실시예 35t: 5-((2-((1r,3r,5r,7r)-2-아자아다만탄-2-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:3) 	^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.15 (s, 3H, 포름산), 7.91 (s, 1H), 7.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 2H), 4.13 - 3.91 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 10H), 1.29 (s, 6H). LCMS(방법 T4) Rt 2.69min; m/z 497.2435 $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$에 대한 예측치 497.2426.	2-아자아다만탄(라니 니켈 수소화 of 상업적인 2-히드록시-2-아자아다만탄의 라니 니켈 수소화로부터) 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온
실시예 35u: 4-클로로-6-((5-클로로-2-(2,2,6,6-테트라메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.63 (s, 4H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 12H). OH는 관찰되지 않음. LCMS(방법 X4) Rt 3.65min m/z 609.2708 $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$에 대한 예측치 609.2723	4-클로로-6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온(중간체 D3k) 및 2,2,6,6-테트라메틸모르폴린
실시예 35v: 5-((5-클로로-2-(3-(메톡시메틸)피페리딘-1-	^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.18 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49 (d, J	3-(메톡시-메틸)피페리딘

[2765]

일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:1) 	= 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.75 (dd, J = 13.1, 10.0 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 8.9, 7.5 Hz, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 1H), 1.29 (s, 6H). LCMS(방법 T4) Rt = 2.54min, m/z 489.2374 $[M+H]^+$ $C_{24}H_{34}ClN_6O_3$에 대한 예측치 489.2375	및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 35w: 5-((5-클로로-2-(6,6-디플루오로-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:0.5) 	^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.13 (s, 0.5H, 포름산), 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.73 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.56 (dd, J = 17.0, 9.7 Hz, 1H), 1.28 (s, 6H). LCMS(방법 T4) Rt = 2.74min, m/z 493.1936 $[M+H]^+$ $C_{23}H_{28}ClF_2N_6O_3$에 대한 예측치 493.1925	6,6-디플루오로-3-아자바이시클로[3.1.1]헵탄 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 35x: 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3-히드록시-5-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 포름산(1:1.5) 	^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.14 (s, 1.5H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (ddt, J = 12.4, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 4.48 (ddt, J = 13.0, 3.9, 1.7 Hz, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 2H), 3.54 (tt, J = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.48 (dd, J = 12.4, 10.6 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 13.0, 11.4 Hz, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.07 (q, J = 11.4 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS(방법 T4) Rt = 2.48min, m/z 475.2235 $[M+H]^+$ $C_{25}H_{32}ClN_6O_3$에 대한 예측치 475.2224	(3S,5R)-5-메틸피페리딘-3-올 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 35y: 5-((5-클로로-2-((3R,5S)-3,5-디메틸아제판-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:1)	^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (v. br, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.91 (ddd, J = 13.7, 4.2, 1.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.44 (s,	(3R,5S)-3,5-디메틸아제판 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-

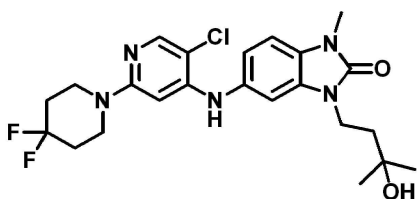
[2766]

	(3H), 3.03 - 2.88 (m, 1H), 2.00 - 1.75 (m, 4H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.15 - 0.68 (m, 1H), 0.92 (v br m, 6H). LCMS(방법 T4) Rt = 2.77min, m/z 487.2663 [M+H]⁺ C₂₅H₃₀ClN₅O₂에 대한 예측치 487.2583	(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 35za: 5-((5-클로로-2-(3-페닐피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:0.5) 	¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.20 (s, 0.5H, 포름산), 7.91 (s, 1H), 7.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 2H), 3.88 - 3.63 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.90 (td, J = 13.0, 2.7 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 13.0, 11.4 Hz, 1H), 2.61 (tt, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.22 (s, 6H). LCMS(방법 T4) Rt 2.90min; m/z 521.2416 C₂₅H₂₄N₆O₂Cl [M+H]⁺에 대한 예측치 521.2426.	3-페닐피페리딘 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온
실시예 35zb: 5-((2-(4-((1H-피라졸-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:1.5) 	¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.14 (s, 1.5H, 포름산), 7.90 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 2H), 4.04 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.91 - 2.77 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (qd, J = 12.4, 4.4 Hz, 2H). LCMS(방법 T4) Rt 2.54min; m/z 525.2474 C₂₅H₂₄N₆O₂Cl [M+H]⁺에 대한 예측치 525.2488.	4-(1H-피라졸-1-일메틸)피페리딘 히드록로라이드 및 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온

[2767]

[2768]

실시예 36a: 5-((5-클로로-2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온



[2769]

[2770]

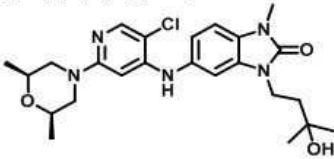
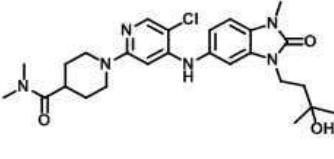
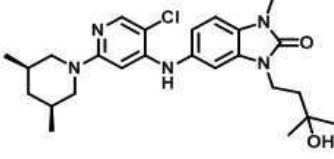
톨루엔:DMF(3:1 v/v, 0.80 mL, 0.08 M) 중의 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온 (중간체 A1, 15 mg, 0.06 mmol), 5-클로로-2-(4,4-디플루오로-1-피페리딘)-4-아이오도-피리딘 (중간체 E3b, 26 mg, 0.07 mmol), 탄산세슘(157 mg, 0.48 mmol), Xantphos(21 mg, 0.04 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(5.5 mg, 0.006 mmol)의 혼합물을 80℃에서 마이크로웨이브 조사 하에서 1h 동안 가열하였다. 물(10 mL)을 첨가하고, 수성 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 진공에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(Biotage 10 g KP-Sil 컬럼, DCM 중의 0에서 10% MeOH)에 의한 정제는 미지의 불순물을 함유하는 목적하는 생성물을 제공하였고, 이것을 정제용 HPLC 정제(20 mL/min의 유량에서 ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ, 250x21.2 mm), 40:60에서 25:75 물:메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15분 구배 용리)에 의해서 제거하여 표제 화합물(4 mg, 14%, 0.0083 mmol)을 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T4): Rt 2.35min, m/z 480.1959, C₂₃H₂₀ClF₂N₅O₃ [M+H]⁺에 대한 예측치 480.1972. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄): δ 7.87 (1H, s), 7.20 (1H, d, J 8.4 Hz), 7.16 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J

8.4, 1.8 Hz), 6.20 (1H, s), 4.03 (2H, m), 3.50-3.46 (4H, m), 3.45 (3H, s), 1.99-1.89 (4H, m), 1.86 (2H, m), 1.28 (6H, s).

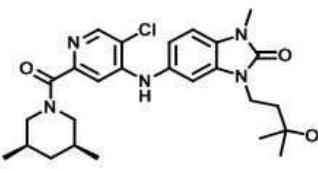
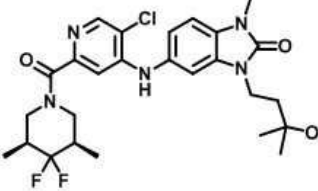
[2771] 나타낸 중간체를 사용하여, 실시예 36a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타난 실시예를 제조하였다. 실시예 36e 및 실시예 36f를 140℃까지 가열하였다.

[2772] [표 15]

실시예 36a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

실시예	데이터	중간체
실시예 36b: 5-((5-클로로-2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T4): Rt 2.32min, m/z 474.2246, C ₂₄ H ₃₃ ClN ₅ O ₃ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 474.2266. ¹ H NMR (500 MHz, 메탄올-d ₄): δ 7.86 (1H, s), 7.21 (1H, d, J 8.3 Hz), 7.16 (1H, d, J 1.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J 8.3, 1.6 Hz), 6.13 (1H, s), 4.03 (2H, m), 3.73 (2H, m), 3.63 (2H, m), 3.46 (3H, s), 2.33 (2H, dd, J 12.6, 10.7 Hz), 1.86 (2H, m), 1.29 (6H, s), 1.16 (6H, d, J 6.3 Hz).	5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온(중간체 A1) 및 (2S,6R)-4-(5-클로로-4-아이오도-2-피리딜)-2,6-디메틸-모르폴린(중간체 E3c)
실시예 36c: 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-5-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리딘-2-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-카르복사미드 	LCMS(방법 T4): Rt 2.14min, m/z 515.2515, C ₂₈ H ₃₉ ClN ₆ O ₃ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 515.2532. ¹ H NMR (500 MHz, 메탄올-d ₄): δ 7.84 (1H, s), 7.20 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.17 (1H, d, J 1.7 Hz), 7.09 (1H, dd, J 8.1, 1.7 Hz), 6.14 (1H, s), 4.03 (2H, m), 3.98 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.12 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.89-2.78 (3H, m), 1.86 (2H, m), 1.73-1.60 (4H, m), 1.28 (6H, s).	5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온(중간체 A1) 및 1-(5-클로로-4-아이오도-2-피리딜)-N,N-디메틸-피페리딘-4-카르복사미드(중간체 E3d)
실시예 36d: 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:1) 	LCMS(방법 T4): Rt 2.52min, m/z 472.2482, C ₂₅ H ₃₃ ClN ₅ O ₃ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 472.2474. ¹ H NMR (500 MHz, 메탄올-d ₄): δ 8.27 (1H, br), 7.84 (1H, s), 7.22 (1H, d, J 8.3 Hz), 7.18 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J 8.3, 1.8 Hz), 6.12 (1H, s), 4.03 (2H, m), 3.81 (2H, m), 3.46 (3H, s), 2.30 (2H, dd, J 12.6, 11.8 Hz), 1.86 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.62 (2H, m), 1.28 (6H, s), 0.87 (6H, d, J 6.6 Hz), 0.76 (1H, m).	5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온(중간체 A1) 및 5-클로로-2-[(3S,5R)-3,5-디메틸-1-피페리딜]-4-아이오도-피리딘(중간체 E3a)
실시예 36e: 5-((5-클로로-2-((3R,5S)-3,5-디메틸피페리딘-1-카르보닐)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:1)	¹ H NMR (600 MHz, 메탄올-d ₄): δ 8.32 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 3.62	5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온(중간체

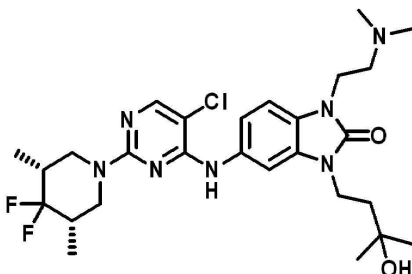
[2773]

	- 3.56 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 - 0.82 (m, 1H), 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). LCMS(방법 T4): Rt 2.89min, m/z 500.2407, $C_{28}H_{35}ClN_5O_3$ $[M+H]^+$에 대한 예측치 500.2423.	A1) 및 (4,5-디클로로-2-피리딜)-[(3R,5S)-3,5-디메틸-1-피페리딘]메탄온(4,5-디클로로피콜린산 및 (3S,5R)-3,5-디메틸피페리딘으로부터 제조됨)
실시예 36f: 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-카르보닐)피리딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	^1H NMR (600 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.02 - 2.84 (m, 1H), 2.66 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.23 - 1.99 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS(방법 T4) Rt 2.96min, m/z 536.2232 $C_{28}H_{35}F_2N_5O_3Cl$ $[M+H]^+$에 대한 예측치 536.2235.	5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-벤조이미다졸-2-온(중간체 A1) 및 (4,5-디클로로-2-피리딜)-[(3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸-1-피페리딘]메탄온(4,5-디클로로피콜린산 및 (3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸-피페리딘으로부터 제조됨)

[2774]

[2775]

실시예 37a: 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:2)



[2776]

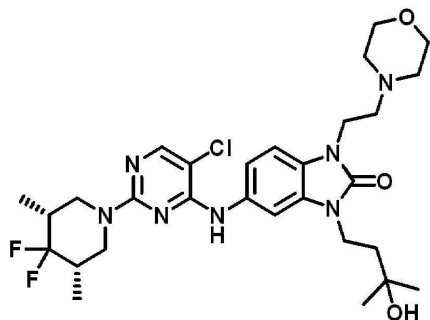
[2777]

THF(1.1 mL) 중의 2-(5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아세트알데히드(중간체 H1, 30 mg, 0.056 mmol)의 용액에 THF 중의 디메틸아민 용액(56 μ L, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 20min 동안 교반하였다. 이어서 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(18 mg, 0.084 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 24h 동안 교반하였다. 몇 방울의 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 그 다음 진공에서 농축시켰다. 이어서 잔류물을 DMSO(1 mL) 중에 취하고, 물 중의 10% 내지 100% MeOH(각각 0.1% 포름산 함유)로 용리시키는 Biotage 역상 12 g C-18 컬럼을 사용하여 직접 정제하여 표제 화합물(19 mg)을 연황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (600 MHz, 클로로포름- d) δ 8.26 (s, 2H, formic), 7.98 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.58 (dt, $J = 13.1, 4.0$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 8H), 2.01 - 1.85 (m, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). OH는 관찰되지 않음; LCMS(방법 X4) Rt = 2.71min, m/z 566.2831 $[M+H]^+$ $C_{27}H_{39}ClF_2N_7O_2$ 에 대한 예측치 566.2822.

[2778]

실시예 37b: 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-

(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온:포름산(1:2)



[2779]

[2780]

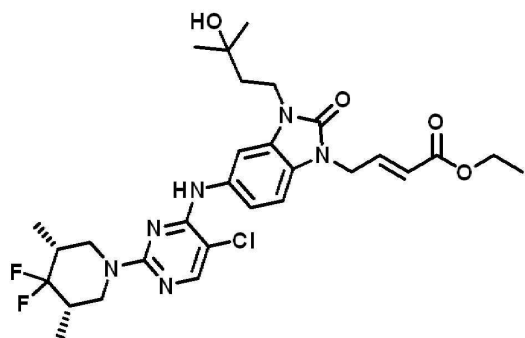
모르폴린을 사용하여, 실시예 37a의 제조에 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다.

[2781]

^1H NMR (600 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.13 (s, 2H, 포르메이트), 7.99 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 4.59 - 4.54 (m, 2H), 4.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.01 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.91 (br. s, 4H), 2.73 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6H), OH는 관찰되지 않음; LCMS(방법 X4) R_t = 2.77min, m/z 608.2951 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_3$ 에 대한 예측치 608.2927.

[2782]

실시예 38a: 에틸 (E)-4-(5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부트-2-엔오에이트



[2783]

[2784]

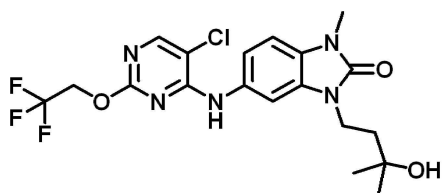
THF(1.1 mL) 중의 2-(5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아세트알데히드(중간체 H1, 30 mg, 0.056 mmol) 및 카르브에톡시메틸렌)트리페닐포스포란(23 mg, 0.067 mmol)의 혼합물을 16h 동안 환류시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 이어서 잔류물을 DMSO(1 mL) 중에 취하고, 물 중의 10% 내지 100% MeOH(각각 0.1% 포름산 함유)로 용리시키는 Biotage 역상 12 g C-18 컬럼을 사용하여 직접 정제하여 표제 화합물(16 mg)을 황색 고체로서 제공하였다.

[2785]

^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.98 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.81 (dt, J = 15.7, 1.9 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 2H), 4.62 - 4.56 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08 - 4.04 (m, 2H), 2.73 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6H), OH는 관찰되지 않음; LCMS(방법 X4) R_t = 3.47min, m/z 607.2627 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_4$ 에 대한 예측치 607.2611.

[2786]

실시예 39a: 5-((5-클로로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온



[2787]

[2788]

NMP(1.5 mL) 중의 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(11.5 mg, 0.029 mmol), 수소화나트륨(3.5 mg, 0.087 mmol) 및 2,2,2 트리플루오로에탄올 (100 μ L)의 혼합물을 rt에서 15min 동안 교반하고, 이어서 마이크로웨이브 조사 하에서 120℃에서 30min 동안 교반하였다. Hplc 정제는 5-[[5-클로로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-피리미딘-4-일]아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(7 mg, 52%, 0.015 mmol)을 백색 고체로서 제공하였다.

[2789]

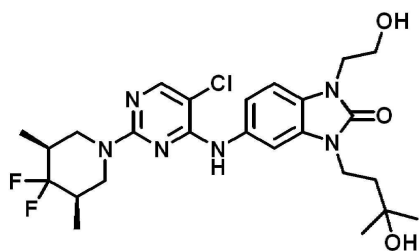
^1H NMR (600 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.75 (q, J = 8.7 Hz, 2H), 4.14 - 3.85 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.01 - 1.70 (m, 2H), 1.30 (s, 6H).

[2790]

LCMS(방법 T4) Rt = 2.86min, m/z 460.1375 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 예측치 460.1358.

[2791]

실시예 40a: 5-[[5-클로로-2-[(3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-(2-히드록시에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)벤즈이미다졸-2-온



[2792]

[2793]

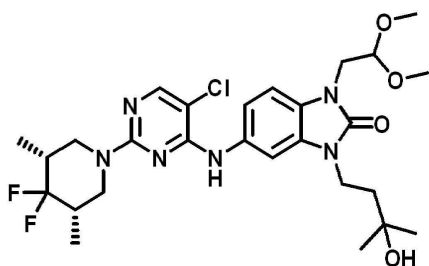
MeOH(1 mL) 중의 2-[5-[[5-클로로-2-[(3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]아세트알데히드(중간체 H1, 20 mg, 0.034 mmol)의 용액에 rt에서 소듐 보로하이드리드(3 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2h 동안 교반하였다. 2 M 수성 HCl의 적가에 의해서 혼합물을 켄칭시키고, 이어서 EtOAc를 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 감압 하에서 여과 및 농축시켰다. 정제용 HPLC(ACE 5 C18-PFP 컬럼(5 μ , 250x21.2 mm), 20 mL/min의 유량에서 60:40에서 0:100 물: 메탄올(둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)로의 15분 구배 용리)정제는 5-[[5-클로로-2-[(3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-(2-히드록시에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)벤즈이미다졸-2-온(7 mg)을 백색 고체로서 제공하였다.

[2794]

LCMS(방법 X4): Rt 3.17min, m/z 539.2350, $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 539.2349. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4): δ 7.94 (1H, s), 7.38 (1H, d, J 1.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J 8.5, 1.6 Hz), 7.21 (1H, d, J 8.5 Hz), 4.54 (2H, br d, J 13.3 Hz), 4.08-3.99 (4H, m), 3.85 (2H, t, J 5.5 Hz), 2.70 (2H, t, J 12.6 Hz), 2.02-1.84 (4H, m), 1.29 (6H, s), 1.01 (6H, d, J 6.6 Hz).

[2795]

실시예 41a: 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(2,2-디메톡시에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온



[2796]

[2797]

[2798]

단계 1: N1-(2,2-디메톡시에틸)-4-니트로벤젠-1,2-디아민

NMP(13.5 mL) 중의 2-플루오로-5-니트로아닐린(2.1 g, 13.5 mmol), 아미노아세트알데히드 디메틸 아세탈(2.18 mL, 20.2 mmol) 및 DIPEA(4.7 mL, 26.9 mmol)의 혼합물을 180℃에서 밤새 가열하였다. LCMS(방법 T2) Rt = 1.10min, m/z 242.11 [M+H]⁺. 혼합물을 rt까지 냉각시키고, 이어서 빙수 중에 붓고, 이어서 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물로 철저히 세척하여 NMP를 제거하고, 이어서 염수, 이어서 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 추가의 정제를 수행하지 않았다.

[2799]

[2800]

단계 2: 1-(2,2-디메톡시에틸)-5-니트로-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온

아세트니트릴(110 mL) 중의 N1-(2,2-디메톡시에틸)-4-니트로벤젠-1,2-디아민 (단계 1, 3.25 g)의 용액에 디석신 이미딜 카르보네이트(10.3 g, 40.4 mmol) 그 다음 트리에틸아민(7.5 mL, 54 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 2h 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 중에 붓고, 이어서 MeCN을 제거하기 위해서 진공에서 농축시키고, 그 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하였다. 조 잔류물을 시클로헥산 중의 20% 내지 100% EtOAc로 용리시키는 Biotage KP-Sil 340 g에 의해서 정제하여 표제 화합물(0.77 g, 21%, 2.8888 mmol)을 연황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.29 (s, 6H).

[2801]

[2802]

단계 3: 1-(2,2-디메톡시에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-5-니트로-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온

(3-히드록시-3-메틸-부틸) 4-메틸벤젠설포네이트(중간체 C1a, 1.12 g, 4.3 mmol), 탄산세슘(1.88 g, 5.8 mmol), 3-(2,2-디메톡시에틸)-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-2-온(단계 2, 0.77 g, 2.88 mmol) 및 아세트니트릴 (14.4 mL)의 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 MeCN을 제거하였다. 이어서 잔류물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 농축시켰다. 이어서 잔류물을 시클로헥산 중의 40% 내지 80% EtOAc로 용리시키는 Biotage KP-Sil 25g에 의해서 정제하여 1-(2,2-디메톡시에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온(1 g)을 황색 점성 오일로서 제공하였고, 이것을 진공 하에서 결정화하였다. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.07 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 2H), 4.01 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.40 (s, 6H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.31 (s, 6H); LCMS(방법 T2) Rt = 1.34min, m/z 354.17 [M+H]⁺.

[2803]

[2804]

단계 4: 5-아미노-1-(2,2-디메톡시에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온

Pd/C(10 wt%)(50 mg, 0.047 mmol)를 에틸 아세테이트(8.8 mL) 중의 1-(2,2-디메톡시에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온(단계 3, 0.62 g, 1.77 mmol)의 용액에 첨가하고, 이어서 수소 분위기 하에 두고, 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 질소 분위기에 재도입하고, 이어서 CeliteTM 패드를 통해서 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 이어서 진공에서 농축시켜 약간의 잔류하는 용매가 존재하는 5-아미노-1-(2,2-디메톡시에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)벤즈이미다졸-2-온(598 mg)을 연갈색 오일로서 제공하였다. LCMS(방법 T2) Rt = 0.74min, m/z 324.22 [M+H]⁺.

[2805]

[2806]

단계 5: 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(2,2-디메톡시에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온

NMP(4.4 mL) 중의 5-아미노-1-(2,2-디메톡시에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)벤즈이미다졸-2-온(단계 4, 284

mg, 0.88 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘(0.24 g, 1.32 mmol), 및 DIPEA(0.38 mL, 2.2 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 1h 동안 140℃에서 가열하였다. (3R,5S)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸-피페리딘히드로클로라이드(0.36 g, 1.93 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 이어서 이것을 추가의 마이크로웨이브에서 2h 동안 140℃에서 가열하였다. 생성된 혼합물을 역상 크로마토그래피(물 중의 10% 내지 100% MeOH로 용리시키는 30 g C18 컬럼(0.1% 포름산 함유))을 사용하여 2개의 배치로 정제하여 표제 화합물(375 mg)을 황색 고체로서 제공하였다.

[2807]

^1H NMR (600 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.98 (s, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.63 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 2H), 4.05 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.41 (s, 6H), 2.73 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 6H), OH는 관찰되지 않음; LCMS(방법 X4) R_t = 3.47min, m/z 583.2621 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_4$ 에 대한 예측치 583.2611.

[2808]

중간체 D2a (5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온) 및 상업적인 공급원으로부터 입수되거나 공지된 방법에 의해서 제조된 유리 염기 또는 염으로서의 적합한 아민을 사용하여, 실시예 35a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타난 실시예를 제조하였다.

[2809] [표 15b]

실시예 35a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

실시예	구조	데이터
실시예 42a: 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카르보니트릴		LCMS(방법 T4) Rt 2.53min. m/z 470.2069 $C_{23}H_{29}ClN_7O_2$ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 470.2066
실시예 42b: 1-(5-클로로-4-((3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-3-카르보니트릴		LCMS(방법 T4) Rt 2.56min. m/z 492.1867 $C_{23}H_{28}ClN_7O_2Na$ [M+Na] ⁺ 에 대한 예측치 492.1885
실시예 42c: 5-((5-클로로-2-(4-(모르폴리노메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온		LCMS(방법 T4) Rt 1.96min. m/z 544.2852 $C_{27}H_{39}ClN_7O_3$ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 544.2803
실시예 42d: 5-((5-클로로-2-(3-(모르폴리노메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온		LCMS(방법 T4) Rt 2.11min. m/z 544.2818 $C_{27}H_{39}ClN_7O_3$ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 544.2803
실시예 42e: 5-((5-클로로-2-(2-메틸-2,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온		LCMS(방법 X4) Rt 2.49min. m/z 497.218 $C_{24}H_{30}ClN_8O_2$ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 497.218
실시예 42f: 5-((5-클로로-2-(1-메틸-1,4,5,7-테트라히드로-6H-피라졸로[3,4-c]피리딘-6-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온		LCMS(방법 X4) Rt 2.49min. m/z 497.2183 $C_{24}H_{30}ClN_8O_2$ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 497.218
실시예 42g: 5-((5-클로로-2-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온		LCMS(방법 X4) Rt 2.11min. m/z 475.2224 $C_{23}H_{32}ClN_7O_3$ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 475.2224

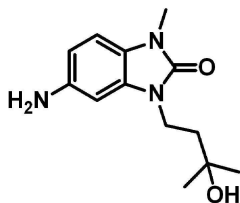
[2810]

실시예 42h: 5-((5-클로로-2-(4-(모르폴리노피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온		LCMS(방법 X4) Rt 1.88min. m/z 530.265 $C_{26}H_{37}ClN_7O_3$ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 530.2646
실시예 42i: 5-((2-(4-(1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)-5-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온		LCMS(방법 X4) Rt 2.48min. m/z 511.2339 $C_{25}H_{32}ClN_8O_2$ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 511.2337
실시예 42j: 5-((5-클로로-2-(2-(히드록시메틸)모르폴리노)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온		LCMS(방법 X4) Rt 2.25min. m/z 477.2011 $C_{22}H_{30}ClN_7O_4$ [M+H] ⁺ 에 대한 예측치 477.2017

[2811]

[2812] 실시예의 제조에 사용된 중간체

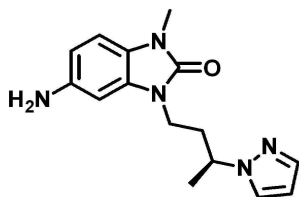
[2813] 중간체 A1: 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온



[2814]

[2815] 아르곤 분위기 하에서 활성화 차콜 상의 팔라듐(10% Pd, 28 mg, 0.27 mmol)을 에탄올(20 mL) 중의 포름산암모늄(4.0 g, 63.4 mmol) 및 3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온(중간체 B1a, 2.53 g, 9.1 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃까지 45분 가열하고, 이어서 실온까지 냉각시키고, 추가의 에탄올(60 mL)로 세척하면서 (아르곤 하에서) CeliteTM 패드로 여과하였다. 생성된 용액을 감압 하에서 증발시켰다. Et₂O:EtOAc(1:1)를 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해서 제거하였다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 표제 화합물(2.15 g)을 황색 발포체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄): δ 6.90 (1H, d, J, 8.1 Hz), 6.63 (1H, d, J 1.9 Hz), 6.58 (1H, dd, J 8.1, 1.9 Hz), 3.95 (2H, m), 3.36 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.29 (6H, s). LCMS(방법 T2) Rt 0.18min; m/z 250.1543 [M+H]⁺.

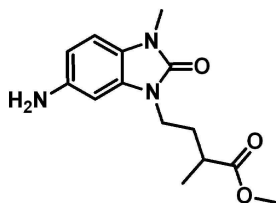
[2816] 중간체 A2: 5-아미노-1-메틸-3-[(3S)-3-피라졸-1-일부틸]벤즈이미다졸-2-온



[2817]

[2818] 질소 분위기 하에서 에탄올(0.5 mL) 중의 1-메틸-5-니트로-3-[(3S)-3-피라졸-1-일부틸]벤즈이미다졸-2-온(중간체 B2, 15mg, 0.048 mmol)을 Pd/C(10 wt%)(2 mg) 및 포름산암모늄(30 mg, 0.48 mmol)이 충전된 오븐 건조된 밀폐된 바이알에 적가하였다. 생성된 혼합물을 60℃까지 60min 동안 가열하고, 이어서 냉각시키고, 추가의 에탄올(12 mL)로 세척하면서 CeliteTM 패드 및 PL-HCO₃ 컬럼(200 mg)에 통과시키고, 이어서 감압 하에서 증발시켰다. 혼합물을 DCM 중에 재용해시키고, sat. aq 중탄산나트륨으로 세척하여 모든 포름산의 제거를 보장하였다. 증발 후, 물질을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS(방법 T2) Rt 0.58min; m/z 286.17 [M+H]⁺.

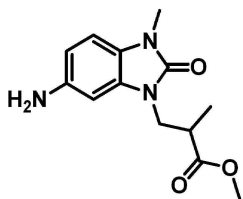
[2819] 중간체 A3a: 메틸 4-(6-아미노-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸-부탄오에이트



[2820]

[2821] 아르곤 하에서 메탄올(10 mL) 중의 메틸 2-메틸-4-(3-메틸-6-니트로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)부탄오에이트(중간체 B3a, 309 mg, 1.0 mmol), 포름산암모늄(379 mg, 6.0 mmol) 및 10 wt% Pd/C(29 mg, 0.03 mmol)의 혼합물을 100℃에서 마이크로웨이브 조사 하에서 90min 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 CeliteTM를 통해서 여과하고, 침전물을 메탄올(120 mL)로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축시켜 표제 화합물(275 mg)을 갈색 고체로서 제공하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.55 - 2.47 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

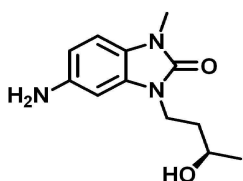
[2822] 중간체 A3b: 메틸 3-(6-아미노-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)-2-메틸-프로판오에이트



[2823]

[2824] 120℃에서 45min 동안 가열하면서, 메틸 2-메틸-3-(3-메틸-6-니트로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)프로판오에이트 (중간체 B3b)를 사용하여, 실시예 A3a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 14.4, 7.9 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

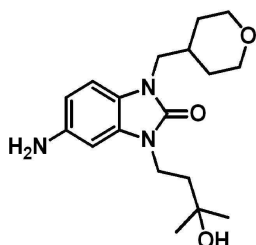
[2825] 중간체 A3c: 5-아미노-3-[(3*R*)-3-히드록시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온



[2826]

[2827] 중간체 B1b 3-[(3*R*)-3-히드록시부틸]-1-메틸-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온 및 용매로서 에탄올을 사용하여 실시예 A3a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. LCMS(방법 X2) Rt 0.47min; *m/z* 258.12 [M+Na]⁺.

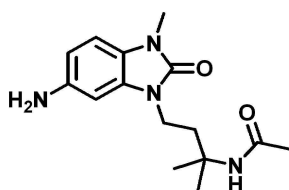
[2828] 중간체 A4a: 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-(테트라히드로피란-4-일메틸)벤즈이미다졸-2-온



[2829]

[2830] 아르곤 분위기 하에서 에탄올(3 mL) 중의 3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-5-니트로-1-(테트라히드로피란-4-일메틸)벤즈이미다졸-2-온(중간체 B7, 50 mg, 0.14 mmol)를 Pd/C(10 wt%)(3.7 mg, 0.0035 mmol) 및 포름산암모늄(40 mg, 0.63 mmol)이 충전된 오븐 건조된 밀폐된 바이알에 적가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 3회 진공화 및 재충전시키고, 이어서 60℃까지 30min 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시키고, 추가의 에탄올로 세척하면서 CeliteTM를 통해서 MP-탄산염 수지(100 mg)를 함유하는 플라스크 내로 여과하였다. 10min 정치 후, 액체를 경사분리하여 수지를 제거하고, 감압 하에서 증발시켜 표제 화합물(42 mg)을 투명한 오일로서 제공하였고, 이것은 정치 시 서서히 갈색으로 변했다. LCMS(방법 X2) Rt 0.70min; *m/z* 334.21.

[2831] 중간체 A4b: N-[3-(6-아미노-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)-1,1-디메틸-프로필]아세트아미드 N5041-91bbellenie

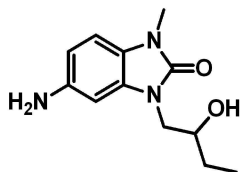


[2832]

[2833] 70℃에서 20분 동안 가열하면서, 중간체 A4a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여, N-[1,1-디

메틸-3-(3-메틸-6-니트로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)프로필]아세트아미드(중간체 B11)로부터 제조하였다. LCMS(방법 X2) Rt 0.63min; m/z 291.18.

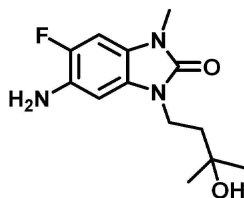
[2834] 중간체 A5: 5-아미노-3-(2-히드록시부틸)-1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-2(3*H*)-온



[2835]

[2836] 에탄올(10 mL) 중의 3-(2-히드록시부틸)-1-메틸-5-니트로-1*H*-벤조[d]이미다졸-2(3*H*)-온(중간체 B5, 100 mg, 0.38 mmol)의 용액에 Pd/C(2 mg)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에서 3h 동안 교반하고, 이어서 CeliteTM를 통해서 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물(76 mg)을 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[2837] 중간체 A6a: 6-아미노-5-플루오로-1-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온



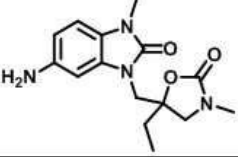
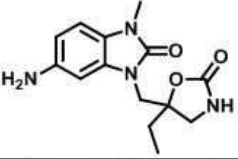
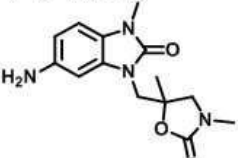
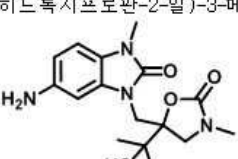
[2838]

[2839] 탈기되고, 질소 하에 둔 에탄올(2 mL) 중의 5-플루오로-1-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-3-메틸-6-니트로-벤즈이미다졸-2-온(중간체 B10, 115 mg, 0.39 mmol)의 현탁액에 Pd/C(10 wt%)(14 mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 질소를 수소로 대체하고, 생성된 혼합물을 H₂ 분위기 하에서 5시간 동안 교반하였다. 수소 분위기를 질소로 대체하고, EtOAc 및 MeOH로 세척하면서 현탁액을 CeliteTM를 통해서 여과시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시켜 표제 화합물(85 mg)을 발포체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2) Rt 0.89min, m/z 268 [M+H]⁺

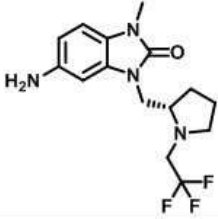
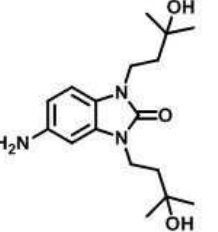
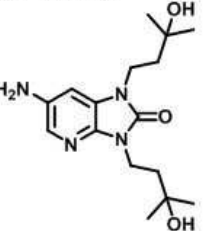
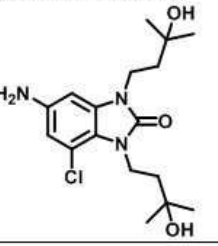
[2840] 표 16에 나타난 니트로 중간체를 사용하여, 중간체 A6a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타난 중간체를 제조하였다. 중간체 A6i의 경우 35분의 짧은 반응 시간을 사용하여 클로로 기의 환원을 회피하였다.

[2841] [표 16]

중간체 A6a 의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

생성물	데이터	중간체
중간체 A6b: 5-[(6-아미노-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)메틸]-5-에틸-3-메틸-옥사졸리딘-2-온 	LCMS(방법 T2) Rt 0.22min, m/z 305.16 [M+H]⁺	중간체 B9b: 5-에틸-3-메틸-5-[(3-메틸-6-니트로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)메틸]옥사졸리딘-2-온
중간체 A6c: 5-[(6-아미노-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)메틸]-5-에틸-옥사졸리딘-2-온 	LCMS(방법 T2) Rt 0.16min, m/z 291.14 [M+H]⁺	중간체 B9a: 5-에틸-5-[(3-메틸-6-니트로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)메틸]옥사졸리딘-2-온
중간체 A6d: 5-[(6-아미노-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)메틸]-3,5-디메틸-옥사졸리딘-2-온 	LCMS(방법 T2) Rt 0.16min, m/z 291.15 [M+H]⁺	중간체 B9c: 3,5-디메틸-5-[(3-메틸-6-니트로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)메틸]옥사졸리딘-2-온
중간체 A6e: 5-((6-아미노-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-(2-히드록시프로판-2-일)-3-메틸옥사졸리딘-2-온 	LCMS(방법 T2) Rt 0.19min, m/z 335.17 [M+H]⁺	중간체 B9d: 5-(2-히드록시프로판-2-일)-3-메틸-5-((3-메틸-6-니트로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)옥사졸리딘-2-온
중간체 A6f: (S)-5-아미노-1-메틸-3-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온	LCMS(방법 X2) Rt 0.81min; m/z 329.1590 C₁₅H₁₀N₄OF₃ [M+H]⁺에 대한 예측치 329.1589	중간체 B12: (S)-1-메틸-5-니트로-3-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-

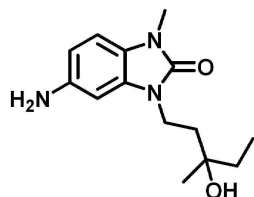
[2842]

		2-온
중간체 A6g: 5-아미노-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 X2) Rt 0.76min; m/z 344.1939 C₁₇H₂₅N₃O₃Na [M+Na]⁺에 대한 예측치 344.1950	중간체 B13A: 1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-5-니트로-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
중간체 A6h: 6-아미노-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온 	LCMS(방법 X2) Rt 0.83min; m/z 345.1910 C₁₈H₂₅N₃O₃Na [M+Na]⁺에 대한 예측치 345.1903.	중간체 B13b: 1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-6-니트로-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온 N5127-38
중간체 A6i: 6-아미노-4-클로로-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 X2) Rt 1.03min; m/z 378.1557 C₁₇H₂₅ClN₃O₃Na [M+Na]⁺에 대한 예측치 378.1560.	중간체 B13c: 4-클로로-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸-부틸)-6-니트로-벤즈이미다졸-2-온 N5127-27

[2843]

[2844]

중간체 A7a: 5-아미노-3-(3-(3-히드록시-3-메틸-펜틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온



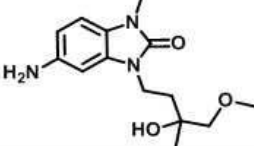
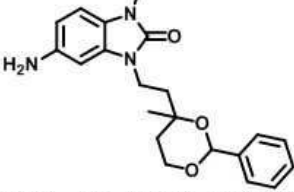
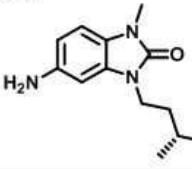
[2845]

[2846]

Ar 분위기 하에서 활성화 차콜 상의 팔라듐(10% wt Pd, 39 mg, 0.04 mmol)을 에탄올(20 mL) 중의 포름산암모늄(534 mg, 8.47 mmol) 및 3-(3-히드록시-3-메틸-펜틸)-1-메틸-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온(중간체 B1d, 355 mg, 1.21 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃까지 45분 가열하고, 이어서 실온까지 냉각시키고, 추가의 에탄올(60 mL)로 세척하면서 (아르곤 하에서) CeliteTM 패드로 여과하였다. 생성된 용액을 감압 하에서 증발시켜 황색 오일을 제공하였다. Et₂O:EtOAc(1:1)를 첨가하고, 생성된 침전물을 여과에 의해서 제거하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물(314 mg)을 발포체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2): Rt 0.51min, m/z 264.17 [M+H]⁺. 표 17에 나타난 니트로 중간체를 사용하여, 중간체 A7a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타난 중간체를 제조하였다.

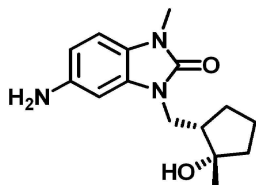
[2847] [표 17]

중간체 A7a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

생성물	데이터	중간체
중간체 A7b: 5-아미노-3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T2) Rt 0.31min, m/z 280.17 [M+H] ⁺	중간체 B1e: 3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸-부틸)-1-메틸-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온
중간체 A7c: 5-아미노-1-메틸-3-[2-(4-메틸-2-페닐-1,3-디옥산-4-일)에틸]벤즈이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T2) Rt 1.05min, m/z 368.19 [M+H] ⁺	중간체 B1c: 1-메틸-3-[2-(4-메틸-2-페닐-1,3-디옥산-4-일)에틸]-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온
중간체 A7d: 5-아미노-3-[(3R)-3-메톡시부틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온 	LCMS(방법 X2) Rt 0.59min, m/z 250.16 [M+H] ⁺	중간체 B6: 3-[(3R)-3-메톡시부틸]-1-메틸-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온

[2848]

[2849] 중간체 A8a: 5-아미노-3-[(1S,2S)-2-히드록시-2-메틸-시클로펜틸]메틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온



[2850]

[2851] 단계 1: 2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]시클로펜트-2-엔-1-온

[2852] 0℃까지 냉각된 DCM(45 mL) 중의 2-(히드록시메틸)시클로펜트-2-엔-1-온(0.5 g, 4.5 mmol)의 용액에 TBSCl(0.94 g, 6.2 mmol), 그 다음 이미다졸(0.67 g, 9.8 mmol)을 첨가하였다. 용액은 즉시 탁해졌고, 밤새 rt까지 가온시키면서 교반하였다. TLC 분석은 완전 전환을 나타내었다. 혼합물을 10% aq. 시트르산 및 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 시클로헥산 중의 5% 내지 30% EtOAc로 용리시키는 Biotage KP-Sil 25g에 의해서 정제하였다. 2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]시클로펜트-2-엔-1-온(1 g)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.53 - 7.50 (m, 1H), 4.36 - 4.34 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 2H), 2.44 - 2.41 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

[2853] 단계 2: 2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]시클로펜탄온

[2854] Pd/C(10 wt%)(0.24 g, 0.22 mmol) 및 교반 막대를 함유하는 용기를 진공 하에 두고, 온화하게 가열하였다. 이어서 용기를 아르곤으로 재충전시켰다. EtOAc(20 mL) 중의 2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]시클로펜트-2-엔-1-온(단계 1, 1 g, 4.4 mmol)의 용액을 첨가하고, 이어서 수소의 분위기 하에서 1시간 동안 25℃에서 교반하였다. 이어서 분취물을 취하고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 혼합물의 ¹H NMR 분석은 완전한 전환을 나타내었다. 나머지 혼합물을 질소 분위기에 다시 적용하고, 이어서 CeliteTM 패드를 통해서 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축시켜 2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]시클로펜탄온(0.99 g)을 무색 오일로서

서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 3.84 (dd, J = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 9.9, 3.4 Hz, 1H), 2.31 - 1.89 (m, 6H), 1.85 - 1.70 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

[2855] 단계 3: (1R,2R)-2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-1-메틸-시클로펜탄올

[2856] 디에틸 에테르(11 mL) 중의 2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]시클로펜탄올(0.5 g, 2.2 mmol)의 용액을 0°C 까지 냉각시켰다. 메틸마그네슘 브로마이드(0.44 mL, 디에틸 에테르 중의 3 M 용액)를 첨가하고, 용액을 rt까지 가온시켰다. 2h 동안 교반한 후 메틸마그네슘 브로마이드(1 mL, 3 M)의 추가 첨가를 수행하였다. 추가 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 조심스럽게 켄칭시키고, 물을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 유기 추출물을 염수로 세척하고 이어서 MgSO_4 상에서 건조하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 조 잔류물을 시클로헥산 중의 1-10% EtOAc로 용리시키는 Biotage KP-Sil 25 g를 사용하여 정제하였다. (1R,2R)-2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-1-메틸-시클로펜탄올(150 mg)을 R/R 부분입체이성질체가 선호되는 부분입체이성질체, 약 3.5:1의 혼합물로서 수득하였다. 특징규명 데이터를 수득하기 위해서 소량의 샘플을 상기와 같이 다시 정제하였다.

[2857] (1S,2S)-2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-1-메틸-시클로펜탄올: ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 3.93 - 3.88 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 5H), 1.61 - 1.49 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

[2858] (1R,2S)-2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-1-메틸-시클로펜탄올: ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 3.73 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 3.57 (app. t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.62 (br. s, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.81 - 1.62 (m, 4H), 1.61 - 1.49 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 - 1.10 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

[2859] 단계 4: (1S,2S)-2-(히드록시메틸)-1-메틸-시클로펜탄올

[2860] 아르곤 하의 0°C까지 냉각된 THF(6.1 mL) 중의 (1S,2S)-2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]-1-메틸-시클로펜탄올(부분입체이성질체의 3.5:1 혼합물, 150 mg, 0.61 mmol)의 용액에 TBAF(THF 중의 1.0 M, 1.84 mL, 1.84 mmol)를 적가하였다. 용액을 rt까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 반응을 sat. aq. NH_4Cl (10 mL)로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO_4 상에서 건조하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(시클로헥산 중의 20% 내지 80% EtOAc로 용리시키는 Biotage KP-Sil 10 g)에 의해서 정제하여 (1S,2S)-2-(히드록시메틸)-1-메틸-시클로펜탄올(52 mg)을 단일 부분입체이성질체로서, 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.81 - 1.63 (m, 6H), 1.62 - 1.51 (m, 1H), 1.36 (s, 3H).

[2861] 단계 5: [(1S,2S)-2-(히드록시-2-메틸-시클로펜틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트

[2862] 피리딘(3 mL) 중의 (1S,2S)-2-(히드록시메틸)-1-메틸-시클로펜탄올(54 mg, 0.41 mmol), p-톨루엔-설포닐-클로라이드(0.12 g, 0.62 mmol)의 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. p-톨루엔-설포닐-클로라이드(80 mg)의 추가 첨가를 수행하고, 용액을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5% aq. HCl 중에 붓고, 이어서 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 상을 HCl, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(시클로헥산 중의 20% 내지 50% EtOAc로 용리시키는 Biotage KP-Sil 10 g)에 의해서 정제하여 [(1S,2S)-2-(히드록시-2-메틸-시클로펜틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트(85 mg)를 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 4.24 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 9.8, 6.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.32 (s, 3H).

[2863] 단계 6: 3-[[[(1S,2S)-2-(히드록시-2-메틸-시클로펜틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트]-1-메틸-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온

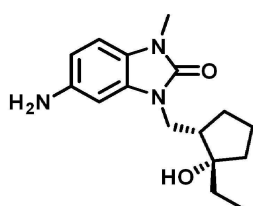
[2864] [(1S,2S)-2-(히드록시-2-메틸-시클로펜틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트(85 mg, 0.30 mmol), 1-메틸-5-니트로-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온(45 mg, 0.23 mmol), 탄산세슘(0.19 g, 0.58 mmol) 및 아세트니트릴(2.3 mL)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 80°C까지 2h 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 농축시켰다. (1 mL DMSO 중에 용해된) 잔류물을 물 중의 10% 내지 100% 메탄올 (각각 0.1% 포름산을 함유함)로 용리시키는 역상 C18 컬럼을 사용하여 정제하였다. 제1 용리 화합물, 3-

[[[(1S,2S)-2-히드록시-2-메틸-시클로펜틸]메틸]-1-메틸-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온(18 mg)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.14 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 14.9, 9.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 14.9, 5.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 3H), 1.76 - 1.54 (m, 3H), 1.13 (s, 3H).

[2865] 단계 7: 5-아미노-3-[[[(1S,2S)-2-히드록시-2-메틸-시클로펜틸]메틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온

[2866] 에탄올(1.5 mL) 중의 3-[[[(1S,2S)-2-히드록시-2-메틸-시클로펜틸]메틸]-1-메틸-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온(18 mg, 0.06 mmol)의 용액에 포름산암모늄(37 mg, 0.59 mmol) 및 Pd/C(10 wt%)(10 mg, 0.0094 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀폐 및 진공화시키고, 이어서 아르곤을 3회 채충전시켰다. 이어서 바이알을 60℃까지 예열된 드라이신(drysyn) 블록에 넣고, 1시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 2 g SCX 컬럼을 사용하여 정제하여 5-아미노-3-[[[(1S,2S)-2-히드록시-2-메틸-시클로펜틸]메틸]-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 A8a, 16 mg)을 연주황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2) Rt 0.80min; m/z 276.1698 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

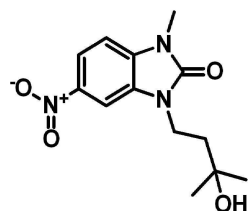
[2867] 중간체 A8b: 5-아미노-3-(((1S,2S)-2-에틸-2-히드록시시클로펜틸)메틸)-1-메틸-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온



[2868]

[2869] 중간체 A8a의 제조에 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. LCMS(방법 T2) Rt 0.93min; m/z 290.1832 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2870] 중간체 B1a: 3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온



[2871]

[2872] 아세트니트릴(20 mL) 중의 3-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-2-온(2.50 g, 12.94 mmol) 및 탄산세슘(11.4 g, 35.10 mmol)의 혼합물에 아세트니트릴(10 mL) 중의 (3-히드록시-3-메틸-부틸) 4-메틸벤젠설포네이트(중간체 C1a, 5.9 g, 22.63 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 85℃까지 18h 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 고체를 여과지를 통해서 여과하였다. 생성된 용액을 DCM과 물 사이에 분배시키고, 시트르산으로 pH 6까지 중화시키고, 분리하고, 수성층을 추가로 DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 감압 하에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(100 g 컬럼, DCM:MeOH 0% 내지 5%)에 의한 정제는 표제 화합물(2.11 g, 58%, 7.55 mmol)을 주황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2): Rt 1.25min, m/z 262.12 $[\text{M}-\text{물}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*): δ 8.13 (1H, dd, J 8.7, 2.0 Hz), 7.95 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.04 (1H, d, J 8.7 Hz), 4.13 (2H, m), 3.50 (3H, s), 1.93 (2H, m), 1.34 (6H, s).

[2873] 표 18에 나타낸 알킬토실레이트를 사용하여, 중간체 B1a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타낸 중간체를 제조하였다. 중간체 B1f의 제조를 위해서, 3-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-2-온 대신에 5-플루오로-3-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-2-온(중간체 B10)을 사용하였다.

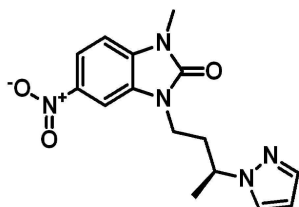
[2874] [표 18]

중간체 B1a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

생성물	데이터	도출레이트
중간체 B1b: 3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온 	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	중간체 C2: [(3R)-3-히드록시부틸] 4-메틸벤젠설포네이트
중간체 B1c: 1-메틸-3-[2-(4-메틸-2-페닐-1,3-디옥산-4-일)에틸]-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온 	¹ H NMR (클로로포름-d, 500 MHz, 부분입체이성질체의 2:1 혼합물): 주 부분입체이성질체 δ 8.10 (1H, dd, J 8.8, 2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.43-7.32 (5H, m), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.72 (1H, s), 4.18-4.08 (4H, m), 3.35 (3H, s), 2.19-2.07 (4H, m), 1.58 (3H, s). 부 부분입체이성질체 δ 8.11 (1H, dd, J 8.8, 2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.43-7.32 (5H, m), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.71 (1H, s), 4.27-4.20 (4H, m), 3.43 (3H, s), 2.06-2.00 (4H, m), 1.51 (3H, s).	중간체 C6c: 2-(4-메틸-2-페닐-1,3-디옥산-4-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트
중간체 B1d: 3-(3-히드록시-3-메틸-펜틸)-1-메틸-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T2): Rt 1.37min, m/z 294.14 [M+H] ⁺ .	중간체 C5a: (3-히드록시-3-메틸-펜틸) 4-메틸벤젠설포네이트
중간체 B1e: 3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸-부틸)-1-메틸-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T2): Rt 1.28min, m/z 310.12 [M+H] ⁺ .	중간체 C5a: (3-히드록시-4-메톡시-3-메틸-부틸) 4-메틸벤젠설포네이트
중간체 B1f: 5-플루오로-1-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-3-메틸-6-니트로-벤즈이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T2): Rt 1.25min, m/z 298.12 [M+H] ⁺ .	중간체 C1a: (3-히드록시-3-메틸-부틸) 4-메틸벤젠설포네이트

[2875]

[2876] 중간체 B2: 1-메틸-5-니트로-3-[(3S)-3-피라졸-1-일부틸]벤즈이미다졸-2-온



[2877]

[2878] 단계 1: [(1R)-1-메틸-3-(3-메틸-6-니트로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)프로필] 4-메틸벤젠설포네이트

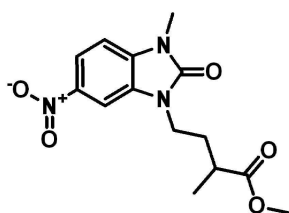
[2879] 아세트니트릴(1 mL) 중의 3-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-2-온(59 mg, 0.3 mmol) 및 탄산세슘(232 mg, 0.71 mmol)의 혼합물에 아세트니트릴(1 mL) 중의 [(3R)-3-(p-톨릴설포닐옥시)부틸] 4-메틸벤젠설포네이트(중간체 C3, 155 mg, 0.39 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 60℃까지 2h 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배시키고, 10% 시트르산을 사용하여 pH 4까지 산성화시키고, 상 분리를 사용하여 분리 및 건조하

였다. 생성된 밝은 주황색 용액을 실리카겔 상에서 감압 하에서 증발시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(10g KP-SIL, 시클로헥산 중의 20% 내지 60% 에틸 아세테이트)에 의해서 정제하여 [(1*R*)-1-메틸-3-(3-메틸-6-니트로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)프로필] 4-메틸벤젠설포네이트(42 mg, 대략 70% 순도)를 제공하였다. LCMS(방법 T2) Rt 1.47min; m/z 420.12.

[2880] 단계 2: 1-메틸-5-니트로-3-[(3*S*)-3-피라졸-1-일부틸]벤즈이미다졸-2-온

[2881] DMF(0.5 mL) 중의 [(1*R*)-1-메틸-3-(3-메틸-6-니트로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)프로필] 4-메틸벤젠설포네이트(20 mg, 단계 1로부터)의 용액에 1*H*-피라졸(20 mg, 0.29 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브에서 120 °C까지 1h 동안 가열하고, 이어서 DCM과 물 사이에 분배시키고(10% aq 시트르산을 사용하여 pH를 5까지 조정함), 상 분리를 사용하여 분리하고, 추가의 DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 감압 하에서 증발시켜 표제 화합물을 황색 오일(15 mg)로서 제공하였다. LCMS(방법 T2) Rt 1.31min; m/z 316.14.

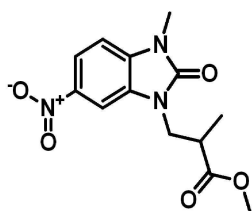
[2882] 중간체 B3a: 메틸 2-메틸-4-(3-메틸-6-니트로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)부탄오에이트



[2883]

[2884] 100 °C에서 메틸 4-클로로-2-메틸-부탄오에이트(0.26 mL, 1.86 mmol)를 DMF(15 mL) 중의 3-메틸-6-니트로-1*H*-벤즈이미다졸-2-온(300 mg, 1.55 mmol), 탄산세슘(603 mg, 1.85 mmol) 및 아이오딘화칼륨(23 mg, 0.14 mmol)의 교반되는 용액에 적가하였다. 1시간 후 반응 혼합물을 rt까지 냉각시켰다. 물(100 mL)을 첨가하고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(4 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조하고(황산나트륨), 진공에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(50 g KP-SIL; 시클로헥산 중의 0% 내지 70% EtOAc)에 의한 정제는 표제 화합물(456 mg)을 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.13 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

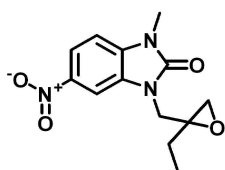
[2885] 중간체 B3b: 메틸 2-메틸-3-(3-메틸-6-니트로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)프로판오에이트



[2886]

[2887] 중간체 B3a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 메틸 3-브로모-2-메틸-프로판오에이트를 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.12 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 14.4, 6.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[2888] 중간체 B4a: 1-메틸-3-(2-메틸렌부틸)-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온



[2889]

[2890] 단계 1: 1-메틸-3-(2-메틸렌부틸)-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온

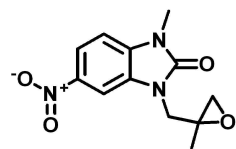
[2891] 아세토니트릴(5.00 mL)에서 1-메틸-5-니트로-2,3-디히드로-1*H*-1,3-벤조디아졸-2-온(325 mg, 1.68 mmol), 2-(브로모메틸)부트-1-엔(251 mg, 1.68 mmol) 및 탄산세슘(658 mg, 2.02 mmol)의 용액을 실온에서 18h 동안 교반하

였다. DCM 및 10% 시트르산을 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 DCM으로 추출하였다. 컬럼 크로마토그래피(50 g 컬럼, DCM 중의 0% 내지 10% MeOH)에 의한 정제는 표제 화합물(379 mg, 86%, 1.4506 mmol)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2): Rt 1.43min, m/z 262.12 [M+H]⁺.

[2892] 단계 2: 3-[(2-에틸옥시란-2-일)메틸]-1-메틸-5-니트로-벤조이미다졸-2-온

[2893] DCM(10.00 mL) 중의 1-메틸-3-(2-메틸렌부틸)-5-니트로-벤조이미다졸-2-온(이전 단계로부터, 379 mg, 1.45 mmol)의 용액에 m-CPBA(626 mg, 3.63 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 18h 동안 실온에서 교반하고, 이어서 그것을 포화 수성 Na₂S₂O₃로 퀀칭시키고, 층을 분리하였다. 유기층을 NaHCO₃로 세척하고; 수성 층을 합하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에서 여과 및 농축시켜 표제 화합물(374 mg, 93%, 1.35 mmol)을 주황색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2): Rt 1.27min, m/z 278.12 [M+H]⁺.

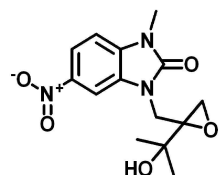
[2894] 중간체 B4b: 1-메틸-3-[(2-메틸옥시란-2-일)메틸]-5-니트로-벤조이미다졸-2-온



[2895]

[2896] 3-브로모-2-메틸프로펜으로부터 출발하여, 중간체 B4a의 합성에 사용된 것과 유사한 2 단계 절차에 의해서 제조하였다. LCMS(방법 T2): Rt 1.35min, m/z 264.09 [M+H]⁺.

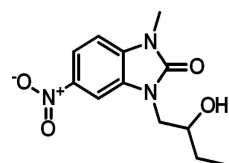
[2897] 중간체 B4c: 3-((2-(2-히드록시프로판-2-일)옥시란-2-일)메틸)-1-메틸-5-니트로-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온



[2898]

[2899] 중간체 C6d로부터 출발하여, 중간체 B4a의 합성에 사용된 것과 유사한 2단계 절차에 의해서 제조하였다. LCMS(방법 T2): Rt 1.18min, m/z 308.12 [M+H]⁺.

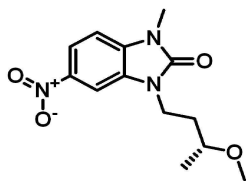
[2900] 중간체 B5: 3-(2-히드록시부틸)-1-메틸-5-니트로-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온



[2901]

[2902] DMF(3 mL) 중의 1-메틸-5-니트로-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온(240 mg, 1.242 mmol) 및 탄산세슘(485 mg, 1.489 mmol)의 혼합물에 2-에틸옥시란(0.119 mL, 1.367 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 마이크로웨이브에서 120℃까지 1h 동안 가열하고, 이어서 물(10 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 DCM으로 추출하고, 합한 유기물을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(10g 실리카, 시클로헥산 중의 40% 내지 60% 에틸 아세테이트)에 의한 정제를 위해서 실리카겔 상에서 증발시켰다. 분획을 합하고, 증발시켜 표제 화합물(200 mg)을 황색-주황색 오일로서 제공하였고, 이것은 정치 시 고화되었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 14.2, 4.2 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

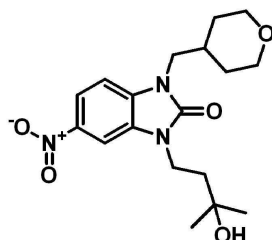
[2903] 중간체 B6: 3-[(3R)-3-메톡시부틸]-1-메틸-5-니트로-벤조이미다졸-2-온



[2904]

[2905] 질소 하에서 광유 중의 수소화나트륨 60%(7.6 mg, 0.19 mmol)를 무수 THF(1 mL) 중에 현탁시키고, 0℃까지 냉각시켰다. 5분 후, 무수 THF(2 mL) 중의 3-[(3R)-3-히드록시부틸]-1-메틸-5-니트로-벤조이미다졸-2-온(중간체 B1B, 40 mg, 0.1508 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐서 적가하였다. 아이오도메탄(13 μ L, 0.21 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온까지 가온시키고, 이어서 밤새 교반하였다. 공기에 개방시키고, 0℃까지 냉각시키고, 물을 첨가하고, 이어서 묽은 HCl로 pH 약 7까지 중화시키고, DCM으로 추출하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(10 g 실리카, DCM, 이어서 DCM 중의 6% 에틸 아세테이트, 이어서 100% 에틸 아세테이트)에 의해서 정제하여 표제 화합물(24 mg)을 제공하였다. LCMS(방법 X2) Rt 1.16min; m/z 302.11 [M+Na]⁺.

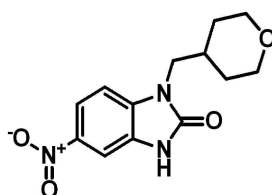
[2906] 중간체 B7: 3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-5-니트로-1-(테트라히드로피란-4-일메틸)벤조이미다졸-2-온



[2907]

[2908] 5-니트로-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온(중간체 B8)으로부터 출발하여, 100℃에서 30분 동안 마이크로웨이브 가열을 사용하여, 중간체 B1a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.21 (td, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 2.02 (br m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.46 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.29 (qd, J = 12.1, 4.5 Hz, 2H), 1.17 (s, 6H).

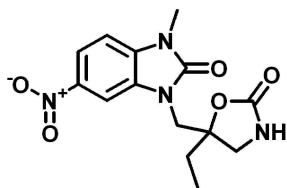
[2909] 중간체 B8: 5-니트로-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온



[2910]

[2911] NMP(3.5 mL) 중의 (테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄아민(0.43 mL, 3.52 mmol), 2-플루오로-5-니트로아닐린(539 mg, 3.45 mmol) 및 DIPEA(0.60 mL, 3.4 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 180℃까지 2.5h 동안 가열하였다. 추가의 (테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄아민(0.21 mL, 1.72 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 180℃에서 2h 동안 마이크로웨이브에 다시 넣었다. 냉각 후, 반응물을 DCM과 포화 중탄산나트륨 사이에 분배시켰다. 유기 상을 물로 2회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켜 NMP 중의 4-니트로-M1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)벤젠-1,2-디아민과 부산물의 조 혼합물을 제공하였다. 이것을 아세트니트릴(10 mL)로 희석시키고, 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트(810 mg, 3.16 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20h 동안 실온에서 교반하고, 이어서 물(15 mL) 중에 붓고, 생성된 침전물을 여과에 의해서 수집하고, 물, 디에틸 에테르 및 DCM로 세척하여 표제 화합물(0.38 g)을 베이지색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2) Rt 1.21, m/z 278.11.

[2912] 중간체 B9a: 5-에틸-5-[(3-메틸-6-니트로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)메틸]옥사졸리딘-2-온



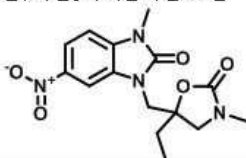
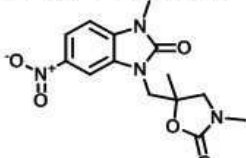
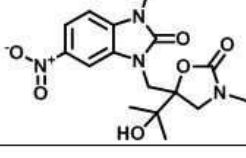
[2913]

[2914] 밀폐된 튜브 내의 EtOH(2 mL) 중의 3-((2-에틸옥시란-2-일)메틸)-1-메틸-5-니트로-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온(중간체 B4a, 142 mg, 0.51 mmol)의 용액에 암모니아(MeOH 중의 7 M, 0.59 mL, 4.10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100 C에서 1h 동안 마이크로웨이브에서 교반하였다. 실온까지 냉각시키고, 용매를 감압 하에서 증발시키고, 혼합물을 THF(3 mL) 중에 용해시켰다. 트리포스젠(760 mg, 2.56 mmol)을 첨가하고, 밀폐된 튜브에서 혼합물을 실온에서 18h 동안 교반하였다. 2 M NaOH를 서서히 첨가하여 반응을 퀀칭시키고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 컬럼 크로마토그래피(25 g 컬럼, DCM 중의 0% 내지 10% MeOH)에 의한 정제는 표제 화합물(136 mg, 83%, 0.42 mmol)을 오일로서 제공하였다. LCMS(방법 T2): Rt 1.13min, m/z 321.12 [M+H]⁺.

[2915] 표 19에 나타난 에폭시드 및 메틸아민을 사용하여, 중간체 B9a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타난 중간체를 제조하였다.

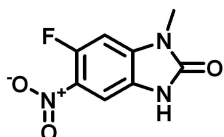
[2916] [표 19]

중간체 B9a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

생성물	데이터	중간체
중간체 B9b: 5-에틸-3-메틸-5-[(3-메틸-6-니트로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)메틸]옥사졸리딘-2-온 	LCMS(방법 T2): Rt 1.16min, m/z 335.13 [M+H] ⁺ .	중간체 B4a: 3-((2-에틸옥시란-2-일)메틸)-1-메틸-5-니트로-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
중간체 B9c: 3,5-디메틸-5-[(3-메틸-6-니트로-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)메틸]옥사졸리딘-2-온 	LCMS(방법 T2): Rt 1.08min, m/z 321.12 [M+H] ⁺ .	중간체 B4b: 1-메틸-3-[(2-메틸옥시란-2-일)메틸]-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온
중간체 B9d: 5-(2-히드록시프로판-2-일)-3-메틸-5-[(3-메틸-6-니트로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸]옥사졸리딘-2-온 	LCMS(방법 T2): Rt 1.09min, m/z 365.14 [M+H] ⁺ .	중간체 B4c: 3-((2-(2-히드록시프로판-2-일)옥시란-2-일)메틸)-1-메틸-5-니트로-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온

[2917]

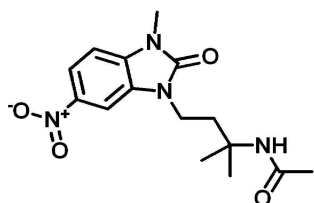
[2918] 중간체 B10: 5-플루오로-3-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-2-온



[2919]

[2920] N₂ 하에서 아세트산 무수물(7.5 mL)5-플루오로-3-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-온(0.5 g, 3 mmol)의 현탁액을 -30℃까지 냉각시키고, 퓨밍 질산(0.14 mL, 3.04 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 1h 동안 교반하고, 0℃까지 서서히 가온시켰다. 혼합물을 이어서 빙수(10 mL) 및 EtOAc(1 mL)의 교반 혼합물 중에 붓고, 혼합물을 30min 동안 실온에서 교반하였다. 추가의 EtOAc를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에서 증발시켜 표제 화합물(500 mg)을 흑색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2): Rt 0.97min, m/z 212.04 [M+H]⁺.

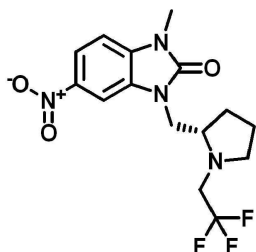
[2921] 중간체 B11: N-(2-메틸-4-(3-메틸-6-니트로-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)부탄-2-일)아세트아미드



[2922]

[2923] 3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-5-니트로-벤즈이미다졸-2-온(중간체 B1a, 50 mg, 0.18 mmol)을 MeCN(1mL) 중에 용해시키고, 황산(0.10 mL, 1.876 mmol)을 0℃에서 적가하고, 생성된 혼합물을 밤새 rt에서 교반하였다. 물(2 mL)을 적가하고, 이어서 pH 6에 도달할 때까지 sat. aq. 중탄산염을 조심스럽게 첨가하였다. DCM으로 2회 추출하고, 합한 유기물을 건조하고, 증발시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(10g KP-SIL, DCM 중의 0% 내지 3% 메탄올)에 의해서 정제하여 표제 화합물(32 mg, 56%, 0.1 mmol)을 제공하였다. LCMS(방법 X2) Rt 1.10min; m/z 321.1564 C₁₅H₂₁N₄O₄ [M+H]⁺에 대한 예측치 321.1563.

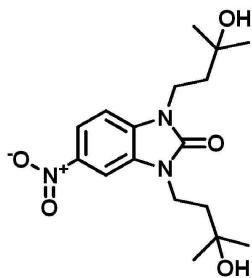
[2924] 중간체 B12: (S)-1-메틸-5-니트로-3-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온



[2925]

[2926] 아르곤 하에서 THF(2mL) 중의 [(2S)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일]메탄올(중간체 G4a, 90 mg, 0.49 mmol) 및 시아노메틸트리부틸포스포란(THF 중의 33% w/v 용액)(0.75 mL, 1.04 mmol)을 DMF(0.3mL) 중의 1-메틸-5-니트로-2,3-디히드로-1H-1,3-벤조디아졸-2-온(80 mg, 0.41 mmol)의 현탁액에 순차적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃까지 2시간 동안 가열하고, 이어서 마이크로웨이브에서 100℃에서 1h 동안 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배시키고, 10% 시트르산으로 pH 4까지 산성화시키고, 층을 분리하였다. 유기층을 실리카 상에서 증발시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(10 g KP-SIL, 시클로헥산 중의 20% 내지 60% 에틸 아세테이트)에 의해서 정제하였다. 생성된 적색 겔을 디에틸 에테르로 배산처리하고, 이어서 생성된 고체를 DCM 중에 용해시키고, 재증발시키고, 건조하여 베이지색 고체를 제공하였다. LCMS(방법 X2) Rt 1.37min m/z 359.1325 C₁₅H₁₈N₄O₃F₃ [M+H]⁺에 대한 예측치 359.1331.

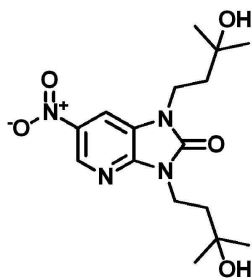
[2927] 중간체 B13a: 1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-5-니트로-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온



[2928]

[2929] 아세트니트릴(8 mL) 및 DMF(2mL) 중의 5-니트로-2-벤즈이미다졸린온(300 mg, 1.62 mmol) 및 디세슘 카르보네이트(0.75 g, 2.3 mmol)의 혼합물에 (3-히드록시-3-메틸-부틸) 4-메틸벤젠설포네이트(중간체 C1a, 450 mg, 1.74 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃까지 1h 동안 마이크로웨이브에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 DCM 과 물 사이에 분배시키고, 10% 시트르산으로 pH 8까지 산성화시키고, 층을 분리하였다. 유기상을 감압 하에서 증발시키고, 이어서 역상 플래시 크로마토그래피(Biotage 12 g SNAP Ultra C18, 물 중의 30% 내지 65% 메탄올, 0.1% 포름산 개질제)를 사용하여 정제하였다. ¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.13 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 4H), 1.96 - 1.88 (m, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.33 (s, 6H).

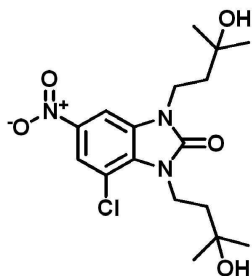
[2930] 중간체 B13b: 1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-6-니트로-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온



[2931]

[2932] 실온에서 아세트니트릴(15mL) 중의 5-니트로피리딘-2,3-디아민(125 mg, 0.81 mmol)에 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트(0.30 g, 1.17 mmol)를 3분에 걸쳐서 나누어 첨가하여 제조된 6-니트로-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온으로부터 출발하여, 용매로서 DMF를 사용하고, 120℃까지 가열하여, 중간체 B13a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 마이크로웨이브에서 120℃까지 1시간 동안 가열하였다. 고체 물질을 여과에 의해서 수집하고, 아세트니트릴로 세척하고, 필터 상에서 건조하여 6-니트로-1,3-디히드로이미다조[4,5-b]피리딘-2-온(0.09 g)을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 X2) Rt 1.39min; m/z 408.13 [M+Na]⁺.

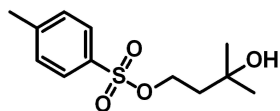
[2933] 중간체 B13c: 4-클로로-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸-부틸)-6-니트로-벤즈이미다졸-2-온



[2934]

[2935] 용매로서 DMF를 사용하고, 4-클로로-6-니트로-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온으로부터 출발하여 중간체 B13a의 제조를 위해 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. LCMS(방법 X2) Rt 1.39min; m/z 408.13 [M+Na]⁺.

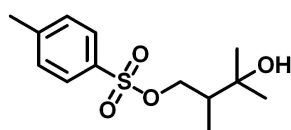
[2936] 중간체 C1a: (3-히드록시-3-메틸-부틸) 4-메틸벤젠설포네이트



[2937]

[2938] 3-메틸부탄-1,3-디올(6.6 g, 63.4 mmol), 무수 피리딘(60 mL) 중의 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드(18 g, 94 mmol)의 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 차가운 HCl(2 M, 150 mL) 중에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 180 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 HCl(2 M, 4 x 180 mL), 염수(90 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 건조물로 증발시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(물질을 2개의 절반부로 나누고, 각각 100 g 실리카, 시클로헥산 중의 0% 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제함)에 의해서 정제하고, 각각의 컬럼 으로부터의 순수한 분획을 다시 합하여 표제 화합물(12 g, 73%, 46.5 mmol)을 투명한 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.87 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H).

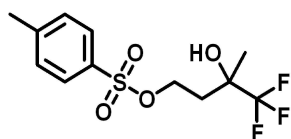
[2939] 중간체 C1b: (3-히드록시-2,3-디메틸-부틸) 4-메틸벤젠설포네이트



[2940]

[2941] 중간체 C1a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 2,3-디메틸부탄-1,3-디올(중간체 G6a)로부터 제조하였다. LCMS(방법 X2) Rt 1.23min; m/z 295.0977 [M+Na]⁺.

[2942] 중간체 C1c: (4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-메틸-부틸) 4-메틸벤젠설포네이트

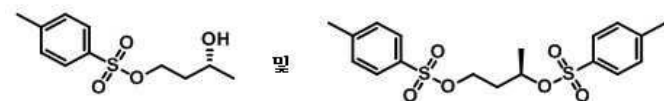


[2943]

[2944] 중간체 C1a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 4,4,4-트리플루오로-3-메틸-부탄-1,3-디올(중간체 G6b)로부터 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.81 (d, J=8Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.31 (dt, J = 10.4, 6.8 Hz, 1H), 4.23 (dt, J = 10.4, 6.3 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.18 - 1.97 (m, 3H), 1.39 (s, 3H).

[2945] 중간체 C2: [(3R)-3-히드록시부틸] 4-메틸벤젠설포네이트 및

[2946] 중간체 C3: [(3R)-3-(p-톨릴설포닐옥시)부틸] 4-메틸벤젠설포네이트

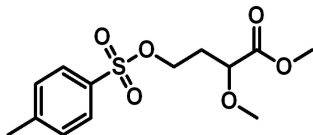


[2947]

[2948] 질소 분위기 하에서 무수 디클로로메탄(10 mL) 중의 (3R)-부탄-1,3-디올(0.86 mL, 9.5 mmol)의 용액을 염-얼음 조(조 온도 -12℃) 중에서 냉각시켰다. 트리에틸아민(2.25 mL, 16.1 mmol), 그 다음 무수 디클로로메탄(6 mL) 중의 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드(2 g, 10.5 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 서서히 가온시키고, 20h 동안 교반하고, 이어서 DCM으로 희석시키고, 10% 시트르산, sat. 중탄산나트륨 용액, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켜 투명한 오일을 제공하였다. 이것을 플래시 컬럼 크로마토그래피(50 g 실리카, 시클로헥산 중의 10% 내지 30% 에틸 아세테이트)에 의해서 정제하였다. 두 개의 생성물을 수득하였다: 중간체 C2: 투명한 오일로서의 [(3R)-3-히드록시부틸] 4-메틸벤젠설포네이트(1.65 g) [¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.82 (br d, J = 8.3Hz, 2H), 7.37 (br d, J = 7.9Hz, 2H), 4.26 (ddd, J = 10.0, 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.13 (dt, J = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.96 (dq, J = 9.7, 6.2, 3.5 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.85 (dddd, J = 14.5, 8.7, 5.8, 3.6 Hz, 1H), 1.71 (ddt, J = 14.2,

8.9, 5.0 Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)] 및 중간체 C3: 투명한 오일로서의 [(3*R*)-3-(*p*-톨릴설포닐옥시)부틸] 4-메틸벤젠설포네이트(155 mg). ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.80 - 7.73 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 4H), 4.71 (dq, $J = 8.0, 6.3, 4.5$ Hz, 1H), 4.04 (dt, $J = 10.2, 5.8$ Hz, 1H), 3.94 (ddd, $J = 10.4, 7.7, 5.6$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

[2949] 중간체 C4a: 메틸 2-메톡시-4-(*p*-톨릴설포닐옥시)부탄오에이트



[2950]

[2951] 단계 1: 3-메톡시테트라히드로푸란-2-온

[2952] rt에서 Ar 하에서 산화은(520 mg, 2.2 mmol)을 아세토니트릴(5 mL) 중의 3-히드록시테트라히드로푸란-2-온(0.15 mL, 1.9 mmol) 및 아이오도메탄(0.36 mL, 5.8 mmol)의 교반되는 용액에 나누어 첨가하였다. 그 다음 반응 혼합물을 75°C에서 4h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고, 여과하고, 고체 잔류물을 Et₂O(3 x 15 mL)로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축시키고, 실리카겔 상에 직접 건조 로딩하였다. 플래시 크로마토그래피(50 g KP-SIL; 시클로헥산 중의 60% EtOAc에서 100% EtOAc)에 의한 정제는 3-메톡시테트라히드로푸란-2-온(168 mg, 75%)을 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.43 (ddd, $J = 9.1, 8.1, 4.3$ Hz, 1H), 4.26 (ddd, $J = 9.1, 8.0, 6.9$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H).

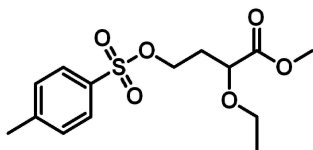
[2953] 단계 2: 메틸 4-히드록시-2-메톡시-부탄오에이트

[2954] Ar 하에서 디옥산(50 μL , 0.2 mmol) 중의 4 N HCl을 무수 메탄올(4.5 mL) 중의 3-메톡시테트라히드로푸란-2-온(166 mg, 1.4 mmol, 단계 1로부터)의 교반되는 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 3h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고, 진공에서 농축시키고, 실리카겔 상에 직접 건조 로딩하였다. 플래시 크로마토그래피(KP-SIL 25 g; 시클로헥산 중의 50% EtOAc에서 100% EtOAc)에 의한 정제는 메틸 4-히드록시-2-메톡시-부탄오에이트(117 mg, 55%)를 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.01 (dd, $J = 7.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 5H), 3.44 (s, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 3H).

[2955] 단계 3: 메틸 2-메톡시-4-(*p*-톨릴설포닐옥시)부탄오에이트

[2956] Ar 하에서 트리에틸아민(0.16 mL, 1.17 mmol), 피리딘(10 μL , 0.12 mmol) 및 토실 클로라이드(179 mg, 0.94 mmol)를 DCM(2 mL) 중의 메틸 4-히드록시-2-메톡시-부탄오에이트(115 mg, 0.78 mmol, 단계 2로부터)의 교반되는 용액에 순차적으로 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 30°C에서 5h 동안 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수(5 mL)로 세척하고, 건조하고(황산나트륨)하고, 진공에서 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(25 g KP-SIL; 시클로헥산 중의 0%에서 60% EtOAc)에 의한 정제는 메틸 2-메톡시-4-(*p*-톨릴설포닐옥시)부탄오에이트(204 mg, 87%)를 연황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.83 - 7.79 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.85 (dd, $J = 9.1, 3.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H).

[2957] 중간체 C4b: 메틸 2-에톡시-4-(*p*-톨릴설포닐옥시)부탄오에이트

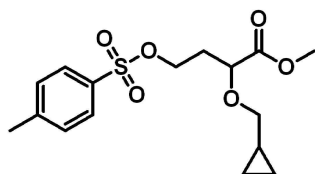


[2958]

[2959] 중간체 C4a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.82 - 7.79 (m, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 3.94 (dd, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (dq, $J = 9.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.28 (dq, $J = 9.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.46

(s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

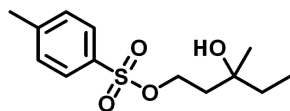
[2960] 중간체 C4c: 메틸 2-(시클로프로필메톡시)-4-(*p*-톨릴설포닐옥시)부탄오에이트



[2961]

[2962] 중간체 C4a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다. NaH 및 (브로모메틸)시클로프로판을 사용하여 단계 1에서의 3-히드록시테트라히드로푸란-2-온의 알킬화를 달성하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) δ 7.82 - 7.79 (m, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.99 (dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.34 (dd, $J = 10.0, 7.2$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 10.0, 6.8$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.02 - 0.93 (m, 1H), 0.54 - 0.47 (m, 2H), 0.22 - 0.10 (m, 2H).

[2963] 중간체 C5a: (3-히드록시-3-메틸-펜틸) 4-메틸벤젠설포네이트



[2964]

[2965] 단계 1: 3-메틸펜탄-1,3-디올

[2966] MeOH(25 mL) 중의 1-[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시-3-메틸-펜탄-3-올(중간체 G1a, 570 mg, 2.45 mmol)의 용액에 HCl(5.70 mL, 11.4 mmol)을 실온에서 적가하였다. 혼합물을 2h 동안 교반하고, 이어서 고체 NaHCO_3 의 첨가에 의해서 그것을 켄칭시켰다. DCM으로 세척하면서 염을 여과하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물(290 mg, 100% 수율, 2.45 mmol)을 투명한 오일로서 제공하였고, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

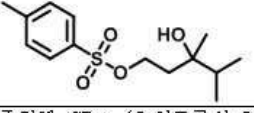
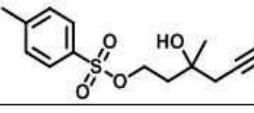
[2967] 단계 2: (3-히드록시-3-메틸-펜틸) 4-메틸벤젠설포네이트

[2968] DCM(12 mL) 중의 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드(515 mg, 2.70 mmol), 3-메틸펜탄-1,3-디올(단계 1로부터, 290 mg, 2.45 mmol), 트리에틸아민(0.68 mL, 4.91 mmol) 및 DMAP(30 mg, 0.25 mmol)의 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 수성 10% 시트르산을 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(50g KP-SIL, 시클로헥산 중의 0% 내지 50% 에틸 아세테이트)에 의한 정제는 표제 화합물(426 mg, 64%, 1.5 mmol)을 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d): δ 7.81 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J 8.8 Hz), 4.25-4.19 (2H, m), 2.46 (3H, s), 1.90-1.80 (2H, m), 1.48 (2H, q, J 7.6 Hz), 1.15 (3H, s), 0.88 (3H, t, d, J 7.6 Hz).

[2969] 표 20에 나타낸 알코올을 사용하여, 중간체 C5a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타낸 중간체를 제조하였다.

[2970] [표 20]

중간체 C5a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

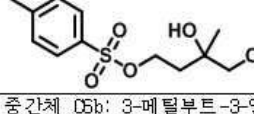
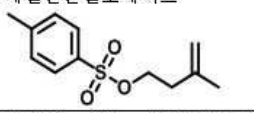
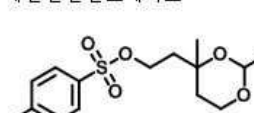
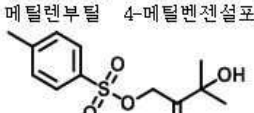
생성물	데이터	중간체
중간체 C5b: (3-히드록시-3,4-디메틸-펜틸) 4-메틸벤젠설포네이트 	¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d): d 7.82 (2H, d, J 7.9 Hz), 7.36 (2H, d, J 7.9 Hz), 4.27-4.22 (2H, m), 2.46 (3H, s), 1.91-1.80 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.09 (3H, s), 0.90 (3H, d, J 6.9 Hz), 0.88 (3H, d, J 6.9 Hz).	중간체 G1b: 1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3,4-디메틸펜탄-3-올
중간체 C5c: (3-히드록시-3-메틸-6-트리메틸실릴-헥스-5-인일) 4-메틸벤젠설포네이트 	¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d): d 7.80 (2H, d, J 8.3 Hz), 7.36 (2H, d, J 8.3 Hz), 4.26-4.18 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.41 (1H, d, J 16.3 Hz), 2.36 (1H, d, J 16.3 Hz), 2.03-1.89 (2H, m), 1.25 (3H, s), 0.15 (9H, s).	중간체 G2: 1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-메틸-6-(트리메틸실릴)헥스-5-인-3-올

[2971]

[2972] 표 21에 나타난 알코올을 사용하여, 중간체 C5a의 제조를 위해서 기재된 제2 단계와 유사한 방법에 의해서 하기 표에 나타난 중간체를 제조하였다.

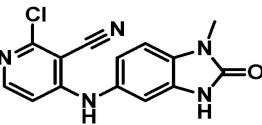
[2973] [표 21]

중간체 C5a의 제조의 제 2 단계에 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

생성물	데이터	중간체
중간체 C6a: (3-히드록시-4-메톡시-3-메틸-부틸) 4-메틸벤젠설포네이트 	¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d): d 7.81 (2H, d, J 8.4 Hz), 7.36 (2H, d, J 8.4 Hz), 4.27-4.19 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.28 (1H, d, J 9.0 Hz), 3.24 (1H, d, J 9.0 Hz), 2.47 (3H, s), 1.98-1.88 (2H, m), 1.15 (3H, s).	중간체 G8: 4-메톡시-3-메틸-부탄-1,3-디올
중간체 C6b: 3-메틸부트-3-엔일 4-메틸벤젠설포네이트 	¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d): d 7.82 (2H, d, J 8.4 Hz), 7.37 (2H, d, J 8.4 Hz), 4.81 (1H, s), 4.70 (1H, s), 4.15 (2H, t, J 7.0 Hz), 2.48 (3H, s), 2.38 (2H, t, J 7.0 Hz), 1.69 (3H, s).	3-메틸부트-3-엔-1-올
중간체 C6c: 2-(4-메틸-2-페닐-1,3-다옥산-4-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 	LCMS(방법 T2): Rt 1.56min, m/z 399.12 [M+Na] ⁺ .	중간체 G3: 2-(4-메틸-2-페닐-1,3-다옥산-4-일)에탄올
중간체 C6d: 3-히드록시-3-메틸-2-메틸헥부틸 4-메틸벤젠설포네이트 	¹ H NMR (500 MHz, 클로로포름-d): d 7.83 (2H, d, J 8.3 Hz), 7.36 (2H, d, J 8.3 Hz), 5.30 (1H, s), 5.19 (1H, s), 4.66 (2H, s), 2.47 (3H, s), 1.35 (6H, s).	중간체 G7: 3-메틸-2-메틸헥-부탄-1,3-디올

[2974]

[2975] 중간체 D1: 2-클로로-4-[(1-메틸-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-3-카르보니트릴

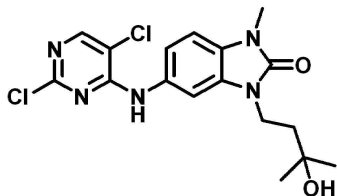


[2976]

[2977] 아르곤 하에서 5-아미노-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온(750 mg, 4.6 mmol) 및 2,4-디클로로피리딘-3-카르보니트릴(760 mg, 4.4 mmol)의 혼합물에 DMA(10 mL) 그 다음 DIPEA(0.90 mL, 5.19 mmol)를 첨가하였다 . 반응 혼합물을 120℃에서 마이크로웨이브 조사 하에서 45min 동안 가열하고, 이어서 rt까지 냉각시키고, 메탄올: 물의 교반 혼합물(1:1; 120 mL)에 적가하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물(2 x 25 mL) 및 디에틸 에테르(2 x

30 mL)로 세척하여 2-클로로-4-[(1-메틸-2-옥소-3H-벤즈이미다졸-5-일)아미노]피리딘-3-카르보닐(1297 mg, 99%, 4.3 mmol)을 베이지색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95 (br s, 1H), 9.39 (br s, 1H), 7.99 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H).

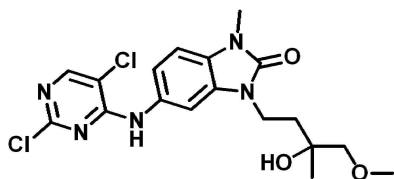
[2978] 중간체 D2a: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온



[2979]

[2980] DMF(15 mL) 중의 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 A1, 1.61 g, 6.47 mmol), 2,4,5-트리클로로피리미딘(0.88 mL, 7.69 mmol) 및 탄산세슘(4.21 g, 12.93 mmol)의 혼합물을 마이크로 웨이브에서 120°C까지 30분 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석시키고, 10% 시트르산의 첨가에 의해서 pH 5까지 산성화시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 감압 하에서 증발시키고, 생성된 점성 고체를 최소 부피의 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 디에틸 에테르에 첨가에 의해서 침전시켰다. 생성된 고체를 여과에 의해서 수집하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 감압 하에서 건조하여, 표제 생성물(1.96 mg, 72%, 4.69 mmol)을 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.57 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.35 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.19 (1H, dd, J 8.4, 1.9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.44 (1H, s), 3.92 - 3.86 (2H, m), 3.33 (3H, s), 1.76 - 1.69 (2H, m), 1.17 (6H, s). LCMS(방법 T2): Rt 1.43min, m/z 396.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

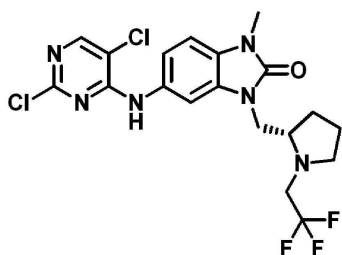
[2981] 중간체 D2b: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온 N5092-29 avarela



[2982]

[2983] 중간체 D2a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 5-아미노-3-(3-히드록시-4-메톡시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온(중간체 A7b)으로부터 제조하였다. LCMS(방법 T2): Rt 1.39min, m/z 426.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2984] 중간체 D2c: (S)-5-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-1-메틸-3-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 N5127-12

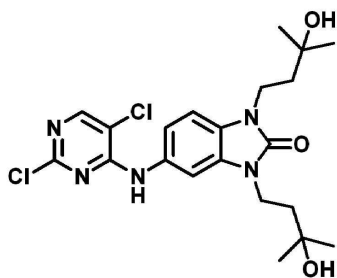


[2985]

[2986] 중간체 D2a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 5-아미노-1-메틸-3-[[[(2S)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일]메틸]벤즈이미다졸-2-온(중간체 A6f)으로부터 제조하였다. LCMS(방법 X2) Rt 1.47min; m/z 475.1033 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{OF}_3\text{Cl}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 예측치 475.1028.

[2987] 중간체 D2d: 5-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조

[d]이미다졸-2-온



[2988]

[2989]

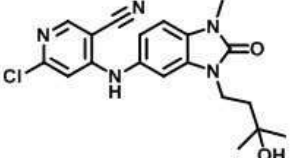
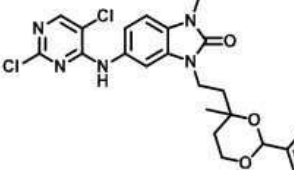
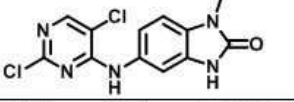
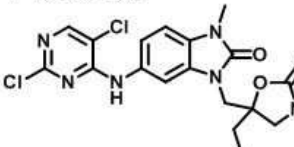
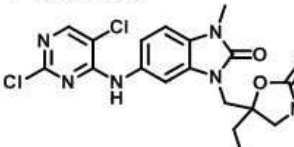
중간체 D2a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 5-아미노-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸-부틸)벤즈이미다졸-2-온(중간체 A6g)으로부터 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.21 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 4H), 1.99 - 1.88 (m, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.32 (s, 6H).

[2990]

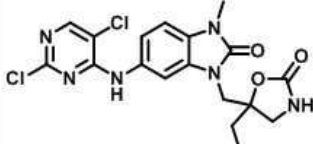
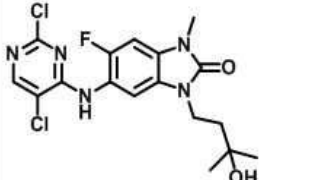
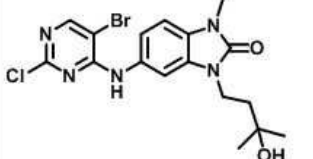
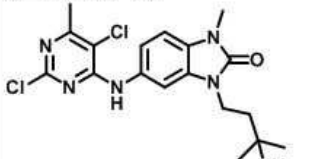
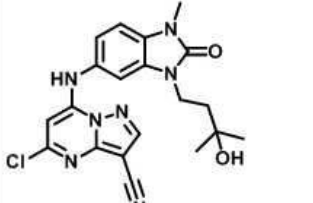
표 22에 나타낸 중간체를 사용하여, 실시예 22a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타낸 중간체를 제조하였다. NMP, DMA 또는 DMF를 용매로서 사용하였다. 중간체 D3a의 제조의 경우, NMP 중에서 140℃에서 1시간 가열을 사용하였다. 중간체 D3b의 제조의 경우, NMP 중에서 180℃에서 1시간 가열을 사용하였다.

[2991] [표 22]

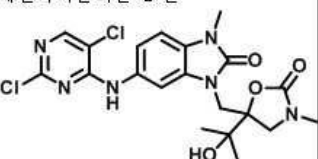
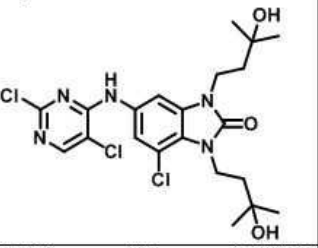
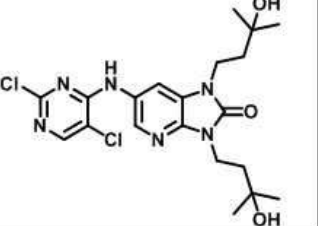
실시예 22a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

중간체	데이터	하기로부터 출발
중간체 D3a: 6-클로로-4-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피리딘-3-카르보니트릴 	LCMS(방법 T2): Rt 1.39min, m/z 386.13 [M+H]⁺.	중간체 A1: 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온 및 4,6-디클로로피리딘-3-카르보니트릴
중간체 D3b: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-메틸-3-[2-(4-메틸-2-페닐-1,3-디옥산-4-일)에틸]벤즈이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T2): Rt 1.56min, m/z 408.09 [M-BnO]⁺.	중간체 A7c: 5-아미노-1-메틸-3-[2-(4-메틸-2-페닐-1,3-디옥산-4-일)에틸]벤즈이미다졸-2-온 및 2,4,5-트리클로로피리미딘
중간체 D3c: 6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T2): Rt 1.26min, m/z 310.02 [M+H]⁺.	5-아미노-1-메틸-2,3-디히드로-1H-1,3-벤조디아졸-2-온 및 2,4,5-트리클로로피리미딘
중간체 D3d: 5-[[6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]-5-에틸-3-메틸-옥사졸리딘-2-온 	LCMS(방법 T2): Rt 1.37min, m/z 451.10 [M+H]⁺.	중간체 A6d: 5-[(6-아미노-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)메틸]-3,5-디메틸-옥사졸리딘-2-온 및 2,4,5-트리클로로피리미딘
중간체 D3e: 5-[[6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]메틸]-5-에틸-옥사졸리딘-2-온 	LCMS(방법 T2): Rt 1.34min, m/z 437.08 [M+H]⁺.	중간체 A6c: 5-[(6-아미노-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일)메틸]-5-에틸-옥사졸리딘-2-온

[2992]

		및 2,4,5-트리클로로 피리미딘
중간체 D3f: 6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-5-플루오로-1-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T2): Rt 1.41min, m/z 414.08 [M+H]⁺.	중간체 A6a: 6-아미노-5-플루오로-1-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온 및 2,4,5-트리클로로 피리미딘
중간체 D3g: 5-[(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온 	LCMS(방법 X4) Rt 2.62min; m/z 440.05 및 442.05 [M+H]⁺.	중간체 A1: 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온 및 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘
중간체 D3h: 5-[(2,5-디클로로-6-메틸-피리미딘-4-일)아미노]-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온 	LCMS(방법 X4) Rt 2.72min; m/z 410.11 및 412.11 [M+H]⁺.	중간체 A1: 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온 및 2,4,5-트리클로로-6-메틸피리미딘
중간체 D3i: 5-클로로-7-[[3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]아미노]피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보니트릴 	LCMS(방법 X2) Rt 1.26min; m/z 426.14 [M+H]⁺.	중간체 A1: 5-아미노-3-(3-히드록시-3-메틸-부틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온 및 5,7-디클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보니트릴

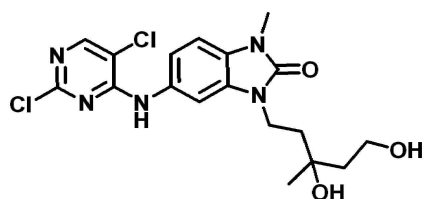
[2993]

중간체 D3j: 5-((6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-(2-히드록시프로판-2-일)-3-메틸옥사졸리딘-2-온 	LCMS(방법 T2): Rt 1.31min, m/z 481.11 [M+H]⁺.	중간체 A6e: 5-((6-아미노-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸)-5-(2-히드록시프로판-2-일)-3-메틸옥사졸리딘-2-온 및 2,4,5-트리클로로피리미딘
중간체 D3k: 4-클로로-6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 	LCMS(방법 T2) Rt 1.47min, m/z 524.10 [M+Na]⁺	중간체 A6i: 6-아미노-4-클로로-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온
중간체 D3l: 6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온 	LCMS(방법 X2) Rt 1.30min, m/z 491.1349 [M+Na]⁺.	중간체 A6h: 6-아미노-1,3-비스(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온

[2994]

[2995]

중간체 D4: 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-3-(3,5-디히드록시-3-메틸-펜틸)-1-메틸-벤즈이미다졸-2-온



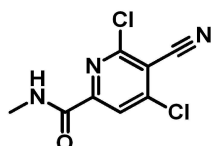
[2996]

[2997]

DCM(2.3 mL) 중의 5-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-메틸-3-[2-(4-메틸-2-페닐-1,3-디옥산-4-일)에틸]벤즈이미다졸-2-온(중간체 D3b, 60 mg, 0.12 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(0.01 mL, 0.14 mmol)을 실온에서 적가하였다. 혼합물을 1h 동안 교반하고, 이어서 그것을 0°C까지 냉각시키고, 2 M NaOH(2.5 mL)를 적가하였다. 혼합물을 20min 동안 실온에서 교반하고, 이어서 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 DCM으로 추출하였다. 역상 크로마토그래피(12 g 컬럼, 물 중의 30% 내지 80% MeOH의 구배, 둘 모두 0.1% 포름산으로 개질됨)에 의한 정제는 표제 화합물(28 mg, 56%, 0.0657 mmol)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2): Rt 1.33min, m/z 426.11 [M+H]⁺.

[2998]

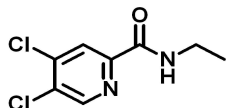
중간체 E1: 4,6-디클로로-5-시아노-N-메틸-피리딘-2-카르복사미드



[2999]

[3000] 아르곤 하에서 4,6-디클로로-5-시아노-피리딘-2-카르복실산(310 mg, 1.43 mmol)을 DCM(15 mL) 및 DMF(0.06 mL) 중에 현탁시키고, 0℃까지 냉각시켰다. DCM 중의 옥살릴 클로라이드 2 M(1.50 mL, 3 mmol)을 15분에 걸쳐서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1h 동안 질소 하에서 교반하고, 그 시간 후 모든 물질이 용액으로 존재하였고, 이어서 다시 0℃까지 냉각시켰다. THF 중의 메탄아민 2 M(3.50 mL, 7 mmol)을 10min에 걸쳐서 적가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 1.5h 동안 계속 교반하고, 이어서 실온까지 가온시키고, 공기에 개방시켰다. 1h 후, 필요한 경우 pH를 10% 시트르산/sat 중탄산나트륨을 사용하여 pH 6까지 조정하고, 이어서 생성된 혼합물을 DCM으로 추출하고 상 분리기 카트리지를 사용하여 분리하고, 수성 물질을 건조하였다. 생성된 용액을 감압 하에서 증발시켜 4,6-디클로로-5-시아노-N-메틸-피리딘-2-카르복스아미드를 베이지색 고체(280 mg)로서 제공하였다. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 2.82 (d, J = 4.7 Hz, 3H).

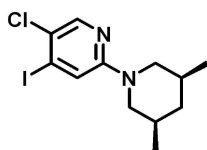
[3001] 중간체 E2: 4,5-디클로로-N-에틸-피리딘-2-카르복스아미드



[3002]

[3003] DMF(3 mL) 중의 4,5-디클로로피리딘-2-카르복실산(90 mg, 0.47mmol), HATU(250 mg, 0.66 mmol) 및 에틸아민(106 mg, 2.34 mmol)의 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 생성된 용액을 rt에서 밤새 교반하였다. 침전물을 여과에 의해서 수집하고, 건조하여 표제 화합물(24 mg)을 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (br m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[3004] 중간체 E3a: 5-클로로-2-[(3S,5R)-3,5-디메틸-1-피페리딘]-4-아이오도-피리딘



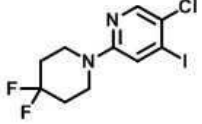
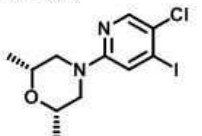
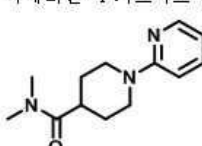
[3005]

[3006] THF(8 mL) 중의 시스-3,5-디메틸피페리딘(0.23 g, 2.0 mmol), 5-클로로-2-플루오로-4-아이오도-피리딘(0.53 g, 2.0 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.53 mL, 3.1 mmol)의 용액을 밀폐된 바이알 내에서 100℃까지 16h 동안 가열하였다. 냉각시키는 경우, 물을 THF 용액에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 2회 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(시클로헥산 중의 4% 에틸 아세테이트)는 5-클로로-2-[(3S,5R)-3,5-디메틸-1-피페리딘]-4-아이오도-피리딘(488 mg)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(방법 T2) R_t = 1.48min, m/z 351.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3007] 중간체 E3a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타낸 중간체를 제조하였다. 하기와 같은 연장된 가열을 사용하였다: 중간체 E3b의 경우 32h, 중간체 E3c의 경우 56h, 및 중간체 E3d의 경우 5일.

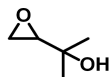
[3008] [표 23]

중간체 E3a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

중간체	데이터
중간체 E3b: 5-클로로-2-(4,4-디플루오로-1-피페리딜)-4-아이오도-피리딘 	LCMS(방법 T2) Rt = 1.63min, m/z 359.0 [M+H] ⁺ .
중간체 E3c: (2S,6R)-4-(5-클로로-4-아이오도-2-피리딜)-2,6-디메틸-모르폴린 	LCMS(방법 T2) Rt = 1.63min, m/z 353.0 [M+H] ⁺ .
중간체 E3d: 1-(5-클로로-4-아이오도-2-피리딜)-N,N-디메틸-피페리딘-4-카르복사미드 	LCMS(방법 T2) Rt = 1.49min, m/z 394.0 [M+H] ⁺ .

[3009]

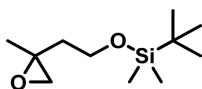
[3010] 중간체 F1: 2-(옥시란-2-일)프로판-2-올



[3011]

[3012] 0℃에서 DCM(25 mL) 중의 2-메틸부트-3-엔-2-올(1.05 mL, 10.0 mmol)의 교반되는 용액에 m-CPBA(2.50 g, 11.2 mmol)를 나누어 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 백색 침전물을 DCM으로 세척하면서, 여과에 의해서 제거하였다. 합한 여과액 및 세척액을 소듐 설파이트의 10% aq 용액(3 x 15 mL), sat. 중탄산염(2 x 15 mL)으로 세척하고, 상 분리를 통해 통과시키고, 감압 하에서 증발시켜(수조 25℃, 500 mbar, 이어서 300 mbar에서 2min) DCM과의 1:1 혼합물로서 표제 화합물(560 mg, 투명한 액체)을 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) 2.96 (dd, J = 4.0, 2.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 5.0, 2.8 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 5.0, 4.0 Hz, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). 또한 5.31(2H, 잔류하는 DCM).

[3013] 중간체 F2: tert-부틸-디메틸-[2-(2-메틸옥시란-2-일)에톡시]실란



[3014]

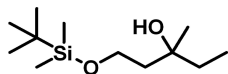
[3015] 단계 1: tert-부틸-디메틸-(3-메틸부트-3-en옥시)실란

[3016] DCM(113 mL) 중의 3-메틸부트-3-엔-1-올(3.52 mL, 34.83 mmol), tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(6.3 g, 41.80 mmol) 및 이미다졸(4.75 g, 69.66 mmol)의 혼합물을 실온에서 18h 동안 교반하였다. 반응을 수성 NH₄Cl로 퀀칭시키고, 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 컬럼 크로마토그래피(100g 컬럼, cHex 중의 1에서 10% EtOAc, 15 CV)에 의한 정제는 표제 화합물(6.85 g, 98%, 34.18 mmol)을 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (클로로포름-d, 500 MHz): d 4.77 (1H, s), 4.71 (1H, s), 3.73 (2H, t, J 7.3 Hz), 2.26 (2H, t, J 7.3 Hz), 1.75 (3H, s), 0.91 (9H, s), 0.07 (6H, s).

[3017] 단계 2: tert-부틸-디메틸-[2-(2-메틸옥시란-2-일)에톡시]실란

[3018] 실온에서 DCM(100 mL) 중의 *tert*-부틸-디메틸-(3-메틸부트-3-엔옥시)실란(이전 단계로부터, 2.0 g, 10 mmol)의 용액에 *m*-CPBA(2.58 g, 15 mmol)를 첨가하고, 이어서 그것을 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL)의 첨가에 의해서 퀀칭시켰다. 층을 분리하고, 유기층을 포화 수성 NaHCO_3 로 세척하고, 합한 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축시켜, 표제 화합물(2.1 g, 97%, 9.7 mmol)을 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (클로로포름-*d*, 500 MHz): δ 3.78-3.70 (2H, m), 2.70 (1H, d, *J* 5.0 Hz), 2.60 (1H, d, *J* 5.0 Hz), 1.88 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.36 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.06 (6H, s).

[3019] 중간체 G1a: 1-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-3-메틸-펜탄-3-올



[3020]

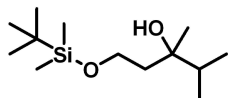
[3021] 단계 1: 4-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시부탄-2-온

[3022] DCM(100 mL) 중의 4-히드록시-2-부탄온(1.0 g, 11.35 mmol), *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(2.05 g, 13.62 mmol) 및 이미다졸(1.55 g, 22.70 mmol)의 혼합물을 실온에서 18h 동안 교반하였다. 반응을 수성 NH_4Cl 로 퀀칭시키고, 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 컬럼 크로마토그래피(50g 컬럼, *c*Hex 중의 5에서 15% EtOAc, 15 CV)는 4-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시부탄-2-온(2.29 g, 100%, 11.32 mmol)을 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (클로로포름-*d*, 500 MHz): δ 3.90 (2H, t, *J* 6.1 Hz), 2.63 (2H, t, *J* 6.1 Hz), 2.19 (3H, s), 0.89 (9H, s), 0.06 (6H, s).

[3023] 단계 2: 1-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-3-메틸-펜탄-3-올

[3024] N_2 분위기 하의 THF(25 mL) 중의 4-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시부탄-2-온(이전 단계로부터, 560 mg, 2.77 mmol)의 용액을 0 C까지 냉각시키고, 에틸마그네슘 클로라이드(THF 중의 2 M, 2.08 mL, 4.15 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 3h 동안 0 C에서 교반하였다. 반응을 포화 수성 NH_4Cl 로 퀀칭시키고, EtOAc를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 합하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(50 g 컬럼, *c*Hex 중의 5% 내지 25% EtOAc, 13 CV)에 의한 정제하는 1-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시-3-메틸-펜탄-3-올(570 mg, 80%, 2.21 mmol)을 투명한 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (클로로포름-*d*, 500 MHz): δ 3.95-3.87 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.59-1.50 (2H, m), 1.19 (3H, s), 0.93-0.90 (12H, m), 0.10 (6H, s).

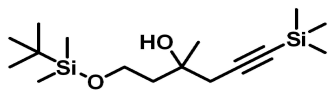
[3025] 중간체 G1b: 1-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-3,4-디메틸펜탄-3-올



[3026]

[3027] 중간체 G1a와 유사하게 2 단계 방법에 의해서 제조하였다. ^1H NMR (클로로포름-*d*, 500 MHz) δ 3.95-3.88 (2H, m), 1.85-1.75 (2H, m), 1.62 (1H, ddd, *J* 14.5, 5.6, 4.2 Hz), 1.12 (3H, s), 0.96 (3H, d, *J* 7.2 Hz), 0.93-0.91 (12H, m), 0.10 (6H, s).

[3028] 중간체 G2: 1-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-3-메틸-6-(트리메틸실릴)헥스-5-인-3-올

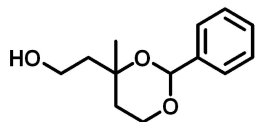


[3029]

[3030] -78°C에서 THF(8 mL) 중의 2-트리메틸실릴에틸렌(0.32 mL, 2.31 mmol)의 용액에 *n*-BuLi(1.44 mL, 2.31 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30min 동안 교반하고, 이어서 *tert*-부틸-디메틸-[2-(2-메틸옥시란-2-일)에톡시]실란(중간체 F2, 250 mg, 1.16 mmol)을 적가하고(2 mL THF 중에 용해됨), 그 다음 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0.21 mL, 1.73 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 1h 동안 -78°C에서 교반하였다. 반응을 포화 수성 NH_4Cl 로 퀀칭시키고, EtOAc를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 감압 하

에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (25 g 컬럼, cHex 중의 5% 내지 50% EtOAc)에 의한 정제는 표제 화합물 (246 mg, 68%, 0.78 mmol)을 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (클로로포름-d, 500 MHz): d 3.97-3.89 (2H, m), 2.50 (1H, d, J 16.7 Hz), 2.46 (1H, d, J 16.7 Hz), 1.90 (1H, ddd, J 14.1, 6.4, 4.9 Hz), 1.81 (1H, ddd, J 14.1, 7.0, 5.1 Hz), 1.33 (3H, s), 0.91 (9H, s), 0.16 (9H, s), 0.11 (6H, s).

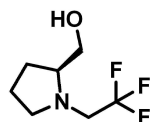
[3031] 중간체 G3: 2-(4-메틸-2-페닐-1,3-디옥산-4-일)에탄올



[3032]

[3033] 톨루엔(35 mL) 중의 3-메틸-1,3,5-펜탄트리올(1.0 g, 0.89 mL, 7.45 mmol), 벤즈알데히드(2.27 mL, 22.36 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(14 mg, 0.07 mmol)의 용액을 60 C까지 18h 동안 가열하고, 2 M NaOH 및 EtOAc를 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축시켜, 표제 화합물(1.65 g, 100%, 7.45 mmol)을 투명한 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (클로로포름-d, 500 MHz): d 7.48-7.45 (2H, m), 7.38-7.33 (3H, m), 5.75 (1H, s), 4.19-4.10 (2H, m), 3.94-3.85 (2H, m), 2.28-2.03 (4H, m), 1.54 (3H, s).

[3034] 중간체 G4a: [(2S)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일]메탄올 N5104-51 bbellenie



[3035]

[3036] 아세트니트릴(2 mL) 중의 (S)-(+)-2-(히드록시메틸)피롤리딘 (0.1 mL, 1.0 mmol)[L-프롤린올]의 용액에 탄산칼륨(150 mg, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에서 빙조 중에서 냉각시키고, 이어서 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(0.15 mL, 1.04 mmol)를 적가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 1h 동안 교반하고, 이어서 실온까지 가온시키고, 밤새 교반하였다. 물(약 2mL)을 첨가하고, DCM(3 x 2mL)으로 추출하고, 상 분리를 사용하여 분리 및 건조하였다. 유기물을 증발시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(10g KP-SIL, 시클로헥산 중의 10% 내지 40% 에틸 아세테이트)에 의해서 정제하여 투명한 오일 [(2S)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일]메탄올(106 mg, 51%)을 제공하였다. ^1H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 3.63 (dd, J = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.41 - 3.21 (m, 2H), 3.08 (dq, J = 14.7, 8.8 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.56 (app q, J = 8.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 1H, OH), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 3H).

[3037] 표 24에 나타난 중간체를 사용하여, 중간체 G4a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 하기 표로 나타난 중간체를 제조하였다. 중간체 G4g의 제조의 경우, 반응을 60°C까지 밤새 가열하였다.

[3038] [표 24]

중간체 G4a의 제조를 위해서 사용된 것과 유사한 방법에 의해서 제조된 화합물

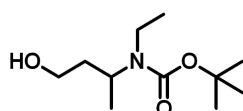
중간체	데이터	하기로부터 출발
중간체 G4b: [4-(2,2,2-트리플루오로에틸)모르폴린-3-일]메탄올 	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, 클로로포름-d) δ 3.87 - 3.75 (m, 3H), 3.69 - 3.61 (m, 3H), 3.40 (dq, J = 15.4, 9.8 Hz, 1H), 3.14 - 2.99 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 1.95 (br, 1H).	3-히드록시메틸모르폴린, 2,2,2-트리플루오로에틸트리플루오로메탄설포네이트
중간체 G4c: [1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2-피페리딘]메탄올 	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, 클로로포름-d) δ 3.65 (br m, 2H), 3.32 (dq, J = 15.5, 9.8 Hz, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.60 (ddd, J = 12.4, 8.7, 3.2 Hz, 1H), 2.22 (t, J = 5.3 Hz, 1H, OH), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.55 - 1.36 (m, 3H).	2-피페리딘메탄올, 2,2,2-트리플루오로에틸트리플루오로메탄설포네이트
중간체 G4d: [(2S,4S)-4-플루오로-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일]메탄올 	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, 클로로포름-d) δ 5.17 (dm, J = 54 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.38 (dq, J = 14.9, 10.1 Hz, 1H), 3.07 (dq, J = 14.8, 8.7 Hz, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.15 (m, 1H).	((2S,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)메탄올, 2,2,2-트리플루오로에틸트리플루오로메탄설포네이트
중간체 G4e: [(2S)-1-(2,2-디플루오로에틸)피롤리딘-2-일]메탄올 	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, 클로로포름-d) δ 5.86 (tt, J = 56.0, 4.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 11.1, 3.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.81 - 2.75 (m, 1H), 2.49 (app q, J = 8.4 Hz, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 3H).	(S)-(+)-2-(히드록시메틸)피롤리딘, 2,2-디플루오로에틸트리플루오로메탄설포네이트
중간체 G4f: [(2S)-1-[2-(tert-부틸(디메틸)실릴)옥시에틸]피롤리딘-2-일]메탄올 	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, 클로로포름-d) δ 3.76 - 3.70 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 10.8, 3.5 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 10.8, 3.5 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H, 5pyrr), 2.92 (dt, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 2.72 (br m, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.40 (app q, J = 8.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).	(S)-(+)-2-(히드록시메틸)피롤리딘, 2-브로모에톡시-tert-부틸 디메틸실란
중간체 G4g: [(2S)-1-(2-플루오로에틸)피롤리딘-2-일]메탄올 	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, 클로로포름-d) δ 4.59 (dm, J=47.4Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 10.9, 3.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 10.9, 2.9 Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.08 (dddd, J = 27.9, 14.0, 6.6,	(S)-(+)-2-(히드록시메틸)피롤리딘, 2-플루오로에틸 4-메틸벤젠설포네이트

[3039]

	4.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 3H).	트
--	--	---

[3040]

[3041] 중간체 G5: tert-부틸 N-에틸-N-(3-히드록시-1-메틸-프로필)카르바메이트

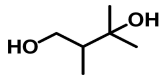


[3042]

[3043] 질소 하에서 DCM(5 mL) 중의 3-(에틸아미노)-1-부탄올(500 mg, 4.3 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.7 mL, 5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, DCM(2 mL) 중의 디-tert-부틸 디카르보네이트(1.15g, 5.1 mmol)의 용액을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하고, 이어서 중탄산나트륨의 포화 용액을 첨가하여 켄칭시켰다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(25g KP-SIL, 시클로헥산 중의 5% 내지 40% 에틸 아세테이트)에

의해서 정제하여 tert-부틸 N-에틸-N-(3-히드록시-1-메틸-프로필)카르바메이트(750 mg, 81%, 3.4513 mmol)를 투명한 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 4.45 (br m, 1H), 3.58 (dt, J = 12.0, 4.1 Hz, 1H), 3.42 (br m, 1H), 3.18 (dq, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.96 (br m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.51 (s, 9H) 약 1.5 (br m, 1H)와 중첩, 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

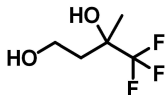
[3044] 중간체 G6a: 2,3-디메틸부탄-1,3-디올



[3045]

[3046] 질소 하에서 0°C에서 THF 중의 리튬 알루미늄 히드라이드 1 M(3.5 mL, 3.5 mmol)을 무수 디에틸 에테르(5 mL)로 희석시켰다. 무수 디에틸 에테르(5 mL) 중의 에틸 3-히드록시-2,3-디메틸-부탄오에이트(250 mg, 1.56 mmol)의 용액을 20분에 걸쳐서 적가하고, 생성된 혼합물을 실온까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 0°C까지 냉각시키고, 물(0.13mL); 2 M aq 수산화나트륨 용액(0.13 mL); 및 물(0.4 mL)의 첨가에 의해서 매우 조심스럽게 퀀칭시켰다. 30min 동안 실온에서 교반하고 이어서 디에틸 에테르로 세척하면서 여과하여 백색 침전물을 제거하였다. 용매를 감압 하에서 증발시켜 표제 화합물을 투명한 액체(214 mg)로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 3.80 - 3.68 (m, 2H), 2.88 (s, 1H, OH), 2.55 (s, 1H, OH), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.89 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

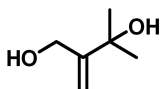
[3047] 중간체 G6b: 4,4,4-트리플루오로-3-메틸-부탄-1,3-디올



[3048]

[3049] 중간체 G6a와 유사하게 에틸 4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-메틸-부탄오에이트로부터 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 4.02 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.43 (s, 3H).

[3050] 중간체 G7: 3-메틸-2-메틸렌-부탄-1,3-디올



[3051]

[3052] 단계 1: 에틸 2-(히드록시메틸)프로프-2-엔오에이트

[3053] H₂O:디옥산 1:1(총 50 ML) 중의 에틸 아크릴레이트(1.08 mL, 10 mmol), 포름알데히드(H₂O 중의 37%, 2.5 mL, 30 mmol) 및 DABCO(3.36 g, 30 mmol)의 용액을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 수성 NH₄Cl 및 Et₂O를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 Et₂O로 추출하였다. 유기 층을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(50 g 컬럼, cHex 중의 10% 내지 50% EtOAc)에 의한 정제는 표제 화합물(1.0 g, 77%, 7.68 mmol)을 투명한 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (클로로포름-d, 500 MHz): d 6.27 (1H, s), 5.84 (1H, q, J 1.3 Hz), 4.36-4.33 (2H, m), 4.26 (2H, q, J 7.2 Hz), 1.33 (3H, t, J 7.2 Hz).

[3054] 단계 2: 3-메틸-2-메틸렌-부탄-1,3-디올

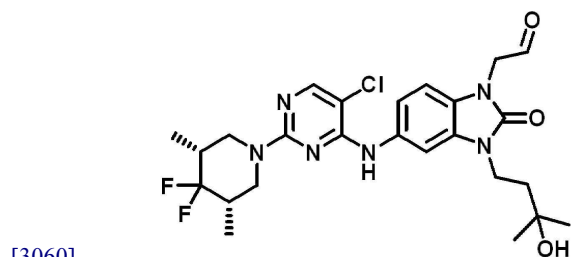
[3055] N₂ 분위기 하에서 THF(40 mL) 중의 에틸 2-(히드록시메틸)프로프-2-엔오에이트(이전 단계로부터, 900 mg, 6.92 mmol)의 용액을 0°C까지 냉각시키고, 메틸마그네슘 브로마이드(Et₂O 중의 3 M, 8.07 mL, 24.21 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 18h 동안 교반하고, 실온까지 서서히 가온시켰다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(25 g 컬럼, cHex 중의 20에서 80% EtOAc)에 의한 정제는 표제 화합물(312 mg, 39%, 2.69 mmol)을 투명한 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (클로로포름-d, 500 MHz): d 5.13 (1H, s), 5.09 (1H, s), 4.31 (2H, s), 1.44 (6H, s).

[3056] 중간체 G8: 4-메톡시-3-메틸-부탄-1,3-디올



[3058] tert-부틸-디메틸-[2-(2-메틸옥시란-2-일)에톡시]실란(중간체 F2, 500 mg, 2.31 mmol)에 NaOMe(MeOH 중의 0.5 M, 11.55 mL, 5.78 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 65°C까지 18h 동안 가열하였다. EtOAc 및 수성 NH₄Cl을 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축시켜, 표제 화합물(300 mg, 97%, 2.24 mmol)을 투명한 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (클로로포름-d, 500 MHz): d 3.90 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.33 (1H, d, J 9.1 Hz), 3.27 (1H, d, J 9.1 Hz), 1.83 (1H, m), 1.69 (1H, m), 1.26 (3H, s).

[3059] 중간체 H1: 2-(5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)아세트알데히드



[3061] TFA(3.00 mL, 0.5008 mmol)를 THF (4 mL) 및 물(2 mL) 중의 5-((5-클로로-2-((3S,5R)-4,4-디플루오로-3,5-디메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(2,2-디메톡시에틸)-3-(3-히드록시-3-메틸부틸)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온(실시예 41a, 292 mg, 0.5 mmol)의 용액에 적가하였다. 용액을 rt에서 1시간 동안, 이어서 70°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. LCMS(방법 T2) Rt = 1.58min, m/z. 혼합물을 진공에서 농축시켜 과량의 TFA 및 THF를 제거하였다. 이어서 잔류물을 물 및 DCM 중에 취하고, 이어서 sat. aq. NaHCO₃로 세척하여 잔류하는 TFA를 쉐칭시켰다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 이어서 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축시켰다. 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS(방법 T2) Rt = 1.58min, m/z 537.21 [M+H]⁺ 및 569.23 [M+MeOH₂]⁺.

[3062] HTRF 검정

[3063] 384 웰 블랙 Proxiplate(Perkin Elmer) 내의 각각의 15 μL의 HTRF 반응물은 검정 완충액(25 mM Hepes pH8, 100 mM NaCl, 0.05% Tween20, 0.5 mM TCEP, 0.05% 우 혈청 알부민) 중에 1 nM(표 1b의 데이터) 또는 10 nM(표 1a의 데이터)의 Trx-6xHis-BCL6(인-하우스 제조, 아미노산 서열 5 내지 129를 포괄하는 인간 BCL6 BTB 도메인), 300 nM의 BCOR-AF633 펩타이드(RSEIISTAPSSWVPGP-Cys-AlexaFluor 633-아미드, Cambridge Research Biochemical) 및 0.5nM(표 1b의 데이터) 또는 1 nM(표 1a의 데이터)의 항-6xHis-터뷰 크립테이트(CisBio Bioassys, 프랑스 소재)를 함유하였다. DMSO 중의 시험 화합물 또는 DMSO 단독을 ECHO550 어코스티크 디스펜서(acoustic dispenser)(Labcyte Inc)를 사용하여 웰에 첨가하여 0.7% v/v DMSO 최종의 적합한 시험 농도를 제공하였다. 실온에서 2시간 인큐베이션시킨 후, 플레이트를 Envision 플레이트 리더((Perkin Elmer) 상에서 337 nm 레이저 여기, 제1 방출 필터 APC 665 nm 및 제2 방출 필터 유로퓸 615 nm를 사용하여 판독하였다. FRET 비를 적합한 높은(모든 시약이 있는 DMSO) 및 낮은(BCL6이 없는 DMSO) 대조군에 정규화시킴으로써 각각의 농도에서의 저해%를 계산하였다. 정규화된 데이터를 s형의 4-파라미터 로지스틱 맞춤식에 피팅시킴으로써 GraphPad Prism 6.0 또는 Dotmatics(Bishops Stortford, 영국 소재)를 사용하여 화합물 IC₅₀을 결정하였다.

[3064] 이러한 검정 결과를 상기 표 1a 및 표 1b에 나타낸다.

[3065] NanoBRET 검정

[3066] 세포 나노-생물발광 공명 에너지 에너지 전달(nanoBRET) 검정(Promega NanoBRET Nano-Glo Detection System, 카탈로그 번호 N1662)을 사용하여 BCL6-NCOR2(SMRT) 코리프레서 단백질-단백질 상호작용의 저해를 검출하였다. 전장 BCL6 및 NCOR2를 암호화하는 DNA를 pFC32K.NanoLuc 및 pFC14K.HaloTag 벡터(Promega)에 삽입하여 각각 C-

말단 태깅된 융합 단백질 BCL6-nanoLuc 및 NCOR2-HaloTag를 생산하였다. HEK293T 세포를 T75 조직 배양 플라스크에 플레이팅하고(5×10^5), 1:25의 도너:억셉터 DNA 비로, 도너로서 BCL6-nanoLuc를 암호화하고 억셉터로서 NCOR2-HaloTag를 암호화하는 전체 DNA 플라스미드 18 μ g 및 Fugene 6(Promega cat.# E2691) 시약으로 48시간 후에 벌크 형질주입시켰다. 형질주입 24시간 후, HEK293T 세포를 수집하고, 90% FBS(PAN Biotech UK) 및 10% DMSO 중의 액체 질소 중에 저장하였다. 검정 시에, 화합물(100nL/웰) 및 NanoBRET 618 리간드(1 mg/ml의 웰당 스톡 용액 10nL)를 Echo550 어코스트릭 분배기(Labcyte Inc.)를 사용하여 건조된 384 웰 NUNC 백색 검정 플레이트(ThermoScientific NUNC cat.#10080681)에 분배하였다. 동결된 형질주입된 HEK293T 세포를 해동시키고, 원심 분리시키고, 동결 배지를 페놀 레드 무함유 OptiMEM+4% FBS(Life Technology)로 대체하였다. 세포 밀도를 3×10^5 개 세포/ml로 조정하고, 20 μ L(6000개 세포)를, 0.55% v/v DMSO 최종 농도로, DMSO 중에 시험 화합물(0.0125 내지 50 μ M) 또는 DMSO 단독 및 0.5 μ g/ml의 NanoBRET 618 형광 리간드를 함유하는 각각의 웰 플레이트에 플레이팅하였다. 세포를 37°C/5% CO₂에서 6hr 동안 인큐베이션시키고, 이어서 NanoBRET 푸리마진 기질(Promega)을 첨가하여 10 μ M의 최종 농도를 제공하였다. 짧은 원심분리 후, 플레이트를 LUM/D600 이중 거울, Lum 450/40 nm 밴드 패스 및 D605 nm 롱패스 필터가 장착된 Envision(Perkin Elmer) 플레이트 판독기 상에서 0.2 sec 판독으로 판독하여 BRET 비를 결정하였다. BRET 비를 적합한 높은 대조군 및 낮은 대조군에 정규화시킴으로써 각각의 시험 농도에서 저해%를 계산하였다. 정규화된 데이터를 s형의 4-파라미터 로지스틱 맞춤식에 피팅시킴으로써 GraphPad Prism 6.0 또는 Dotmatics 소프트웨어를 사용하여 화합물 IC₅₀을 결정하였다.

[3067] 이러한 검정을 사용하여 수득된 결과를 상기 표 2a 및 표 2b에 나타낸다.

[3068] **면역형광-기반 BCL6 분해 검정**

[3069] InCell12200 고 함량 영상화 시스템(GE Healthcare)을 사용하여 면역형광-기반 검정으로 SUDHL-4 세포(American Type Culture Collection)에서 DC₅₀ 값(내인성 BCL6 단백질의 50%가 분해되는 화합물 농도)을 결정하였다. 간략 하면, RPMI 1640-10% FBS(Sigma-Aldrich 또는 PAN Biotech UK Ltd) 중에서 배양된 40 μ L의 림프종 현탁 세포를 피브로넥틴(Sigma catalogue F1141)-코팅된 384 웰 Cell Carrier Ultra 플레이트(Perkin Elmer 카탈로그 6057300) 상에 1.2 104개 세포/웰로 플레이팅하였다. 37°C/CO₂ 인큐베이터에서 20시간 세포 배양한 후, 화합물을 ECHO550 어코스트릭 분배기(Labcyte, Inc.)를 사용하여, 8개 지점 농도 반응(5 nM 내지 10 μ M의 범위)으로서, 0.67% 최종 DMSO 농도로, 세포 배양 플레이트에 분배하였다. 세포를 37°C/CO₂ 인큐베이터에서 2시간 동안 화합물과 함께 인큐베이션시키고, 그 다음 실온에서 4.5% 포르말데히드(37% 포르말데히드 용액, Sigma 카탈로그 F8775) 중에서 15min 동안 고정시켰다. 고정 후, 세포를 Power Washer 384(Tecan Group Ltd)를 사용하여 1xTBS (Tris 완충 염수) 중에서 세척하였다. 고정된 세포를 1시간 동안 실온에서 1xTBS, 5% BSA, 1% Triton X100 중에서 인큐베이션시키고, 그 다음 PW384 플레이트 세척기 상에서 3회 세척함으로써 차단 및 세포 투과화를 수행하였다. 1xTBS, 1% BSA, 0.2% Triton X100 중에서 일차 항체 및 이차 항체를 제조하였다. 세포를 1:250, 0.8 μ g/ml의 BCL6 토끼 다클론성 항체(Sigma 카탈로그 HPA004899)로 1시간 30분 동안, 그 다음 1:500의 닭 항-토끼 Alexa 488 접합된 항체(Life Technology)로 1시간 동안 인큐베이션시킴으로써 BCL6 발현을 검출하였다. 각각의 항체 중에서 인큐베이션시킨 후, 세포를 PW384 플레이트 세척기 상에서 1xTBS-0.05% tween 중에서 4회 세척하였다. 세포를 마지막으로 1xTBS 중의 0.5x 스톡 농도로 핵 염색 RedDot2 염료(Biotium)와 함께 60분 동안 인큐베이션시켰다. InCell12200 상에서 20x 배율로 화합물의 존재 또는 부재 하에서 BCL6 발현을 검출하였고, InCell Analyser 3.7.2 워크스테이션(GE Healthcare) 상에서 정량하였다. 화합물의 존재 하에서의 BCL6 발현을 적합한 높은(DMSO) 및 낮은(7 μ M의 CCT369260이 있는 DMSO) 대조군에 정규화시킴으로써 각각의 농도에서 반응%를 계산하였다. 정규화된 데이터를 s형의 4-파라미터 로지스틱 맞춤식에 피팅시킴으로써 GraphPad Prism 6.0 또는 Dotmatics(Bishops Stortford, 영국 소재) 소프트웨어를 사용하여 화합물 IC₅₀을 결정하였다.

[3070] **14일 세포 증식 검정**

[3071] SU-DHL-4 세포를 10% FBS(Gibco)가 보충된 RPMI-1640 배지(Sigma-Aldrich) 중에 2000 세포/웰의 밀도로 96 웰 배양 플레이트에 시딩하였다. 먼저 Echo 550 어코스트릭 분배기(Labcyte Inc.)를 사용하여 화합물을 96 웰 U-바닥 플레이트에 분배하고, 이어서 RPMI-1640 배지 중에 희석시키고, 세포로 옮겼다. 세포를 0.1%의 최종 DMSO 농도 및 100 μ L의 최종 부피의 1 nM 내지 10 μ M의 범위의 8개의 화합물 농도의 2회 반복물로 처리하였다. 3, 7 및 10일의 배지 교환을 하기와 같이 수행하면서 세포를 14일 동안 화합물과 함께 인큐베이션시켰다: 검정 농도의 화합물 및 100 μ L의 배지를 함유하는 새로운 96 웰 세포 배양 플레이트를 준비하였다(백색 플레이트를 10일에 사용하여 발광 측정을 최대화시켰다). 세포를 함유하는 검정 플레이트를 보텍싱시켜 혼합하고, Coulter Z2 세포

계수계(Beckman Coulter)를 사용하여 하나의 대조군 웰의 세포 밀도를 계수하였다. 대조군 웰 내의 2000개의 세포를 함유하는 배지의 부피를 계산하고, 이러한 부피의 세포를, 검정 플레이트의 모든 웰로부터 화합물을 함유하는 새로운 플레이트의 상응하는 웰로 옮겼다. 14일 후, CellTiter Glo 시약(Promega)을 1:2의 비로 검정 플레이트의 각각의 웰의 배지에 첨가하고, 플레이트 진탕기 상에서 혼합하고, 이어서 실온에서 10분 동안 인큐베이션시켰다. Envision 플레이트 판독기(Perkin Elmer)를 사용하여 발광을 측정하였고, DMSO 단독과 비교하여 각각의 화합물 농도에서 상대 발광을 계산하였다. 4-파라미터 곡선 피트를 사용하여 Dotmatics(Bishops Stortford, 영국 소재)로 GI50을 결정하였다.

[3072] 본 발명의 구체적인 구현예는 참고 및 예시의 목적을 위해서 본 명세서에 기재되어 있지만, 다양한 변형이 첨부된 청구범위에 의해서 정의된 바와 같은 본 발명의 범주로부터 벗어나지 않으면서 당업자에게 자명할 것이다.