



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0152947
(43) 공개일자 2024년10월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4985 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7033485(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년10월17일
심사청구일자 2024년10월08일
- (62) 원출원 특허 10-2020-7014142
원출원일자(국제) 2018년10월17일
심사청구일자 2021년10월18일
- (85) 번역문제출일자 2024년10월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/056311
- (87) 국제공개번호 WO 2019/079469
국제공개일자 2019년04월25일
- (30) 우선권주장
62/574,057 2017년10월18일 미국(US)
(뒷면에 계속)

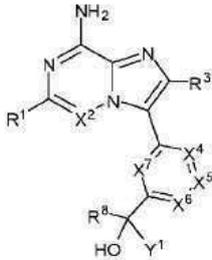
- (71) 출원인
인사이트 코포레이션
미국 델라웨어주 19803 윌밍톤 어거스틴 컷-오프 1801
- (72) 발명자
도티 브렌트
미국 19803 델라웨어주 윌밍톤 어거스틴 컷-오프 1801 인사이트 코포레이션
류스킹 앤드류 더블유.
미국 19803 델라웨어주 윌밍톤 어거스틴 컷-오프 1801 인사이트 코포레이션
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 PI3K-감마 저해제로서의 3차 하이드록시기로 치환된 축합된 이미다졸 유도체

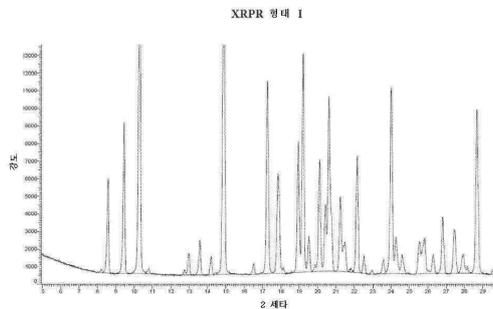
(57) 요약

본 출원은 장애, 예컨대, 자가면역 질환, 암, 심혈관 질환 및 신경퇴행성 질환의 치료에 유용한 PI3K-γ의 저해제인 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



(I)

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 9/00 (2018.01)

(72) 발명자

번즈 데이비드 엠.

미국 19803 델라웨어주 월밍톤 어거스틴 컷-오프
1801 인사이트 코포레이션

콤즈 앤드류 피.

미국 19803 델라웨어주 월밍톤 어거스틴 컷-오프
1801 인사이트 코포레이션

팔라햇피세 니쿠

미국 19803 델라웨어주 월밍톤 어거스틴 컷-오프
1801 인사이트 코포레이션

잘루리 라비 쿠마르

미국 19803 델라웨어주 월밍톤 어거스틴 컷-오프
1801 인사이트 코포레이션

레비 다니엘

미국 19803 델라웨어주 월밍톤 어거스틴 컷-오프
1801 인사이트 코포레이션

폴랍 파드마자

미국 19803 델라웨어주 월밍톤 어거스틴 컷-오프
1801 인사이트 코포레이션

사오 리신

미국 19803 델라웨어주 월밍톤 어거스틴 컷-오프
1801 인사이트 코포레이션

세파드 스테이시

미국 19803 델라웨어주 월밍톤 어거스틴 컷-오프
1801 인사이트 코포레이션

쉬바르츠마르트 아르템

미국 19803 델라웨어주 월밍톤 어거스틴 컷-오프
1801 인사이트 코포레이션

스팍스 리차드 비.

미국 19803 델라웨어주 월밍톤 어거스틴 컷-오프
1801 인사이트 코포레이션

웨 에디 더블유.

미국 19803 델라웨어주 월밍톤 어거스틴 컷-오프
1801 인사이트 코포레이션

(30) 우선권주장

62/608,897 2017년12월21일 미국(US)

62/727,316 2018년09월05일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 환자의 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 질환 또는 장애는 자가면역 질환 또는 장애, 암, 심혈관 질환 또는 신경퇴행성 질환인, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 폐암, 흑색종, 췌장암, 유방암, 전립선암, 간암, 결장암, 자궁내막암, 방광암, 피부암, 자궁암, 신장암, 위암, 정상피종, 기형암종, 성상세포종, 신경모세포종, 신경교종 또는 육종인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 급성 골수성 백혈병, 급성 단핵구 백혈병, 소형 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 다발성 골수종, T-세포 급성 림프모구성 백혈병(T-ALL), 피부 T-세포 림프종, 거대 과립 림프구성 백혈병, 성숙 (말초) t-세포 신생물(PTCL), 역형성 대세포 림프종 (anaplastic large cell lymphoma: ALCL), 또는 림프모구 림프종인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 버킷 림프종, 급성 골수모구 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 모발상세포 백혈병, 외투세포 림프종, 소림프구성 림프종, 소포성 림프종, 색소성 건피증, 각화 상피 종양, 림프형질세포 림프종, 림프질의 변연부 림프종, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증, 전림프구성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 골수섬유증, 점막-관련 림프조직(mucosa-associated lymphatic tissue: MALT) 림프종, 종격동(흉선) 거대 B-세포 림프종, 림프종모양 육아종증, 비장 변연부 림프종, 원발성 삼출 림프종, 종격동 거대B-세포 림프종, 형질세포 림프종, 골수의 형질세포종, 무증상 골수종(smoldering myeloma)(소위 무증상성 골수종(asymptomatic myeloma)), 의미불명의 단클론성 감마글로블린병증(monoclonal gammopathy of undetermined significance: MGUS), 또는 미만성 거대 B세포 림프종인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 류머티스성 관절염, 다발성 경화염, 전신 홍반성 루푸스, 천식, 알레르기, 알레르기 비염, 췌장염, 건선, 아나팔락시스, 사구체신염, 염증성 장질환, 혈전증, 뇌수막염, 뇌염, 당뇨병 망막병증, 양성 전립선 비대증, 중증근무력증, 쇼그렌 증후군, 골관절염, 재협착증 또는 죽상동맥경화증인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 심장 비대증, 심장 근세포 기능장애, 급성 관상 동맥증후군, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 만성 기관지염, 상승된 혈압(elevated blood pressure), 허혈, 허혈-재관류, 혈관수축, 빈혈증, 세균 감염증, 바이러스 감염증, 이식 거부증, 신장질환, 아나팔락시스 쇼크 섬유증, 근위축증, 골격근 비대증, 혈관신생, 패혈증, 이식편-대-숙주 질환, 동종이계 또는 이종 이식, 사구체경화증, 진행성 신장 섬유증, 특발성 혈소판감소성 자반(idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP), 자가면역 용혈성 빈혈, 혈관염, 전신 홍반성 루푸스, 루푸스 신장염, 천포창, 또는 막성 신장병증인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 포스포이노시티드 3-키나제-감마(PI3K γ)의 활성도를 조절하고, 예를 들어, 자가면역 질환, 암, 심혈관 질환 및 신경퇴행성 질환을 비롯한 PI3K γ 의 활성도에 관련된 질환의 치료에 유용한 3차 알코올 화합물을 제공한다.

배경기술

[0002] 포스포이노시티드 3-키나제(PI3K)는 이노시톨 고리의 D3 위치에서 포스포이노시티드를 인산화시키는 지질 신호 전달 키나제의 커다란 계열에 속한다(Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7). PI3K는 이의 구조, 조절 및 기질 특이성에 따른 3가지 부류(부류 I, II 및 III)로 나뉜다. PI3K α , PI3K β , PI3K γ 및 PI3K δ 를 포함하는 부류 I PI3K는 포스포타티딜이노시토-4,5-비스포스페이트(PIP₂)의 인산화를 촉매하여 포스포타티딜이노시토-3,4,5-트리스포스페이트(PIP₃)를 일으키는 이중 특이성 지질 및 단백질 키나제의 계열이다. PIP₃는 성장, 생존, 부착 및 이동을 포함하는 많은 세포 과정을 조절하는 제2 메신저로서 기능한다. 모두 4가지 부류 I PI3K 동형단백질은 이들의 발현, 활성화 및 세포내 위치(subcellular localization)를 통제하는 치밀하게 연관된 조절 소단위 및 촉매적 소단위(p110)로 구성된 이형이량체로서 존재한다. PI3K α , PI3K β 및 PI3K δ 는 p85로서 공지된 조절 소단위와 회합하고 티로신 키나제-의존적 기전을 통해서 성장인자 및 사이토카인에 의해 활성화되는(Jimenez, et al., J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62) 한편, PI3K γ 는 2가지 조절 소단위(p101 및 p84)와 회합하고 이의 활성화는 G-단백질-결합된 수용체의 활성화에 의해 기동된다(Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99). PI3K α 및 PI3K β 는 도처에서 발현된다. 이와 대조적으로, PI3K γ 및 PI3K δ 는 백혈구에서 주로 발현된다(Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204).

[0003] PI3K γ 의 발현은 주로 조혈계로 제한되지만, 이것은 또한 내피, 심장 및 뇌에서 낮은 수준으로 검출될 수 있다. 마우스에서의 PI3K γ 녹아웃(knock-out) 또는 키나제 데드 녹아웃(dead knock)은 정상이고 풍부하며, 어떠한 명시적인 부정적인 표현형도 제시하지 않는다. 세포 수준에서의 분석은 PI3K γ 가 호중구에서 GPCR 리간드-유도 PtdIns (3,4,5)P3 생산, 화학주성 및 호흡 폭발을 위해 요구되는 것을 나타낸다. PI3K γ -널(null) 대식세포 및 수지상 세포는 각종 화학유인물질을 향하여 저감된 이동을 나타낸다. PI3K γ 에서 결여된 T-세포는 항-CD3 또는 Con A 자극에 반응하여 손상된 사이토카인 생산을 나타낸다. 아데노신 A3A 수용체의 하류에서 작용하는 PI3K γ 는 IgE와 가교결합하는 FC ϵ RI에 의해 유도된 비만세포의 지속적인 탈과립에 중요하다. PI3K γ 는 또한 호산구의 생존에 필수이다(Ruckle et al., Nat. Rev. Drug Discovery, 2006, 5, 903-918).

[0004] 각종 자가면역 및 염증성 질환 모델에서의 PI3K γ 의 잠재적인 역할은, 이의 고유한 발현 패턴 및 세포 기능을 고려해서, 유전적 및 약리학적 톨로 연구되어 왔다. 천식 및 알레르기 모델에서, PI3K γ ^{-/-} 마우스 또는 PI3K γ 저해제로 처리된 마우스는 접촉 과민 및 지연형 과민 반응을 증가시키는 결함 능력을 나타내었다. 이들 모델에서, PI3K γ 는 기도예의 호중구 및 호산구의 동원 및 비만세포의 탈과립에 중요한 것으로 나타났다(예컨대, 문헌[Laffargue et al., Immunity, 2002, 16, 441-451; Prete et al., The EMBO Journal, 2004, 23, 3505-3515; Pinho et al., L. Leukocyte Biology, 2005, 77, 800-810; Thomas et al., Eur. J. Immunol. 2005, 35, 1283-1291; Doukas et al., J. Pharmacol. Exp Ther. 2009, 328, 758-765] 참조).

[0005] 2개의 상이한 급성 췌장염 모델에서, PI3K γ 의 유전자 제거는 단리된 췌장 세포의 분비 기능에 대한 어떠한 영향도 없이 세포 손상/괴사 및 호중구 침윤의 정도를 유의하게 저감시켰다(Lupia et al., Am. J. Pathology, 2004, 165, 2003-2011). PI3K γ ^{-/-} 마우스는 류머티스성 관절염의 4가지 상이한 모델(CIA, α -CII-IA, K/BxN 혈청 전달 및 TNF 트랜스제닉)에서 대체로 보호되었고 PI3K γ 저해는 CIA 및 α -CII-IA 모델에서 관절 염증 및 손상의 진행을 억제하였다(예컨대, 문헌[Camps et al., Nat. Medicine, 2005, 11, 939-943; Randis et al., Eur. J. Immunol, 2008, 38, 1215-1224; Hayer et al., FASEB J., 2009, 4288-4298] 참조). 인간 전신 홍반성 루푸스의 MRL-lpr 마우스 모델에서, PI3K γ 의 저해는 사구체신염 및 장기 수명(prolonged life span)을 저감시켰다(Barber et al., Nat. Medicine, 2005, 9, 933-935).

[0006] 골수-유래 세포에 의한 침윤으로 인한 만성 염증은 신경퇴행성 질환, 예컨대, 알츠하이머병(AD)의 진행에서 주요 성분임을 시사하는 증거가 있다(Giri et al., Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2005, 289, C264-C276; El Khoury et al., Nat. Med., 2007, 13, 432-438). 이러한 시사에 따라, PI3K γ 저해는 해마에서 활성화된 별아교세포 및 소교세포의 A β (1-40)-유도 축적을 감소시키고 AD의 마우스 모델에서의 랩타이드-유도 인지 결핍 및 시냅스 기능장애를 방지하는 것으로 제시되었다(Passos et al., Brain Behav. Immun. 2010, 24, 493-501).

PI3K γ 결핍 또는 저해는 또한 다른 유형의 신경퇴행 질환인 인간 다발성 경화염의 마우스 모델인, 마우스에서의 실험적 자가면역 뇌척수염에서 개시를 지연시키고 증상을 경감시키는 것으로 나타났다(예컨대, 문헌 [Rodrigues et al., *J. Neuroimmunol.* 2010, 222, 90-94; Berod et al., *Euro. J. Immunol.* 2011, 41, 833-844; Comerford et al., *PLOS one*, 2012, 7, e45095; Li et al., *Neuroscience*, 2013, 253, 89-99] 참조).

[0007] 만성 염증은 많은 상이한 유형의 암에 대한 홀마크 중 하나로서 정식으로 인정되었다. 따라서, 선택적 항-염증 약물은 항암요법의 신규한 부류를 나타낸다(Hanahan and Weinberg, *Cell*, 2011, 144, 646-674). PI3K γ 각종 염증 과정을 매개하는 것으로 보고되어 있으므로, 면역 종양학 표적으로서의 이의 역할이 또한 조사되었다. 최근의 연구는 PI3K γ 결핍이 폐암, 췌장암 및 흑색종(LLC, PAN02 및 B16)의 상승작용적 모델에서 종양 성장을 억제하였다고 보고하였다. PI3K γ 결핍 또는 저해는 또한 자발적 유방암 모델에서 종양 성장을 저해하였다(Schmid et al., *Cancer Cell*, 2011, 19, 715-727). 추가의 연구는 PI3K γ 결핍이 결장염-연관 결장암을 가진 마우스에서 염증 및 종양 성장을 개선할 수 있었음을 보고하였다(Gonzalez-Garcia et al., *Gastroenterology*, 2010, 138, 1373-1384). 상세한 기계론적 분석은, CD11b⁺ 골수성 세포에 의한 종양 침윤이 종양 부위에서 친종양형성 염증(protumorigenic inflammation)을 일으킬 수 있고, 골수성 세포에서의 PI3K γ 가 세포를 종양으로 초래함에 있어서 각종 화학유인물질의 신호전달을 매개하는데 중요하는 것을 나타낸다(Schmid et al., *Cancer Cell*, 2011, 19, 715-727). 기타 연구는 PI3K γ 가 또한 종양 부위에서 M2 대식세포로 미경험 골수성 세포의 분화를 위해 요구되는 것을 시사한다. M2 대식세포는 아르기나제 1과 같은 면역억제 인자를 분비함으로써 종양 성장 및 진행을 촉진시키며, 이는 아르기닌의 종양 미세환경을 고갈시키고, 이에 의해서 T-세포사 및 NK 세포 저해를 촉진시킨다(Schmidt et al., *Cancer Res.* 2012, 72 (Suppl 1: Abstract, 411; Kaneda et al., *Cancer Res.*, 74 (Suppl 19: Abstract 3650)).

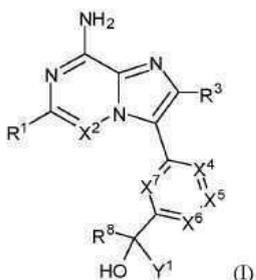
[0008] 친종양형성 미세환경을 촉진시킴에 있어서 이의 잠재적인 역할에 부가해서, PI3K γ 는 암세포에서 직접적인 역할을 할 수 있다. PI3K γ 는 육종의 마우스 모델에서 카포시 육종-연관된 헤르페스 바이러스 암호화 vGPCR 종양유전자로부터의 신호전달 및 종양 성장을 위해 요구되는 것으로 보고된다(Martin et al., *Cancer Cell*, 2011, 19, 805-813). PI3K γ 는 또한 T-ALL(Subramanjam et al., *Cancer Cell*, 2012, 21, 459-472), PDAC 및 HCC 세포(Falasca and Maffucci, *Frontiers in Physiology*, 2014, 5, 1-10)의 성장을 위해 요구될 것으로 시사되었다. 게다가, 췌장암에서 전달 돌연변이의 조사에서, PI3K γ 유전자는 췌장암에서 구동원으로서 이미 식별되지 않은 유전자의 세트 중에서 두 번째로 높은 점수가 예측된 구동 돌연변이(R839C)를 함유하는 것으로 발견되었다(Carter et al., *Cancer Biol. Ther.* 2010, 10, 582-587).

[0009] 마지막으로, PI3K γ 결핍은 또한 상이한 심혈관 질환 모델에서 실험 동물에 대한 보호를 제공하는 것으로 보고되었다. 예를 들어, PI3K γ 의 결여는 혈관신장-유발 평활근 수축을 저감시키고, 따라서 엔지오텐신-유도 고혈압으로부터 마우스를 보호할 것이다(Vecchione et al., *J. Exp. Med.* 2005, 201, 1217-1228). 엄격한 동물 심근 경색 모델에서, PI3K γ 저해는 강력한 심장보호를 제공하여 경색 발달을 저감시키고, 심근 기능을 보존하였다(Doukas et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 19866-19871).

[0010] 이러한 이유로, 질환, 예컨대, 암, 자가면역 장애, 및 염증성 및 심장 질환의 치료에 사용될 수 있는 새로운 PI3K γ 저해제를 개발할 필요가 있다. 본 출원은 이러한 필요 등에 관한 것이다.

발명의 내용

[0011] 본 발명은 특히 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0012] 여기서 구성원(constituent member)은 본 명세서에 정의되어 있다.

[0013]

[0014] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담

체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

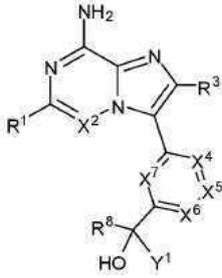
- [0015] 본 발명은 또한 PI3K γ 키나제의 활성도를 저해하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 키나제를 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0016] 본 발명은 또한 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 환자의 비정상 PI3K γ 키나제 발현 또는 활성도와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0017] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 방법 중 어느 하나에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [0018] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 방법 중 어느 하나에서 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 도 1은 실시예 P1의 결정질 형태 I에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 2는 실시예 P1의 결정질 형태 I에 대한 DSC 실험의 결과를 나타낸다.
- 도 3은 실시예 P1의 결정질 형태 I에 대한 TGA 실험의 결과를 나타낸다.
- 도 4는 실시예 P2의 결정질 형태 II에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 5는 실시예 P2의 결정질 형태 II에 대한 DSC 실험의 결과를 나타낸다.
- 도 6은 실시예 P2의 결정질 형태 II에 대한 TGA 실험의 결과를 나타낸다.
- 도 7은 실시예 P3의 결정질 형태 III에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 8은 실시예 P3의 결정질 형태 III에 대한 DSC 실험의 결과를 나타낸다.
- 도 9는 실시예 P3의 결정질 형태 III에 대한 TGA 실험의 결과를 나타낸다.
- 도 10은 실시예 P4의 결정질 형태 I에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 11은 실시예 P4의 결정질 형태 I에 대한 DSC 실험의 결과를 나타낸다.
- 도 12는 실시예 P5의 결정질 형태 I에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 13은 실시예 P5의 결정질 형태 I에 대한 DSC 실험의 결과를 나타낸다.
- 도 14는 실시예 P6의 결정질 형태 II에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 15는 실시예 P6의 결정질 형태 II에 대한 DSC 실험의 결과를 나타낸다.
- 도 16a는 실시예 P7의 하이드로브로민산 염, 메탄올 용매 형태의 비대칭 결정질 단위를 도시하며, 열 타원체 (thermal ellipsoid)는 30% 확률 수준으로 그려져 있다.
- 도 16b는 실시예 P7의 하이드로브로민산 염의 결정질 단위를 도시하며, 열 타원체는 30% 확률 수준으로 그려져 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 화합물
- [0021] 본 출원은 특히 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



- [0022]
- [0023] 식 중:
- [0024] X^2 는 N 또는 CR^2 이고;
- [0025] X^4 는 N 또는 CR^4 이고;
- [0026] X^5 는 N 또는 CR^5 이고;
- [0027] X^6 은 N 또는 CR^6 이고;
- [0028] X^7 은 N 또는 CR^7 이고;
- [0029] 단 X^4 , X^5 및 X^6 은 모두 N이 아니며;
- [0030] Y^1 은 C_{1-6} 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로겐은 F 또는 Cl로부터 선택되고, 할로알킬은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 Y^2 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0031] R^1 은 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5 , $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$ 및 $S(O)_2NR^aR^a$ 로부터 선택되되, 여기서 R^1 중의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0032] R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, OH, NO_2 , 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설퍼닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되되, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 여기서

C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0033] R⁸은 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, NO₂, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, SF₅, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ 및 S(O)₂NR^aR^a로부터 선택되며, 여기서 R⁸ 중 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R⁹ 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0034] 또는 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷ 치환체 중 임의의 2개는, 이들이 부착되는 고리 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하거나;

[0035] 또는 Y¹과 R⁸은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R⁹ 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0036] 각각의 Rⁱ는 독립적으로 H, CN, OH, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시로부터 선택되고;

[0037] 각각의 Y²는 독립적으로 OH, NO₂, CN, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 사이아노-C₁₋₆ 알킬, HO-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노, 티오, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설피닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 카바밀, C₁₋₆ 알킬카바밀, 다이(C₁₋₆ 알킬)카바밀, 카복시, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알킬카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되고;

[0038] 각각의 R^a는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^a 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0039] 각각의 R^b는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^c, SR^c, NHOR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, C(=NRⁱ)R^c, C(=NRⁱ)NR^cR^c,

$\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, SF_5 , $-\text{P}(\text{O})\text{R}^c\text{R}^c$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^c)$, $\text{B}(\text{OR}^c)_2$ 및 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$ 로부터 선택되며, 여기서 R^b 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0040] 각각의 R^9 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^k , SR^k , NHOR^k , $\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, NR^kR^k , $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$, $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{R}^k$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{S}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$, SF_5 , $-\text{P}(\text{O})\text{R}^k\text{R}^k$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^k)(\text{OR}^k)$, $\text{B}(\text{OR}^k)_2$ 및 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$ 로부터 선택되며, 여기서 R^9 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0041] 각각의 R^c 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^c 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0042] 또는 2개의 R^c 치환체는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0043] 각각의 R^d 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^e , SR^e , NHOR^e , $\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, NR^eR^e , $\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{R}^e$, $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, SF_5 , $-\text{P}(\text{O})\text{R}^e\text{R}^e$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)(\text{OR}^e)$, $\text{B}(\text{OR}^e)_2$ 및 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$ 로부터 선택되며, 여기서 R^d 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0044] 각각의 R^e 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6}

$_6$ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^e 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0045] 각각의 R^f 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^g , SR^g , $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, SF_5 , $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $B(OR^g)_2$ 및 $S(O)_2NR^gR^g$ 로부터 선택되되, 여기서 R^f 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0046] 각각의 R^g 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^g 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0047] 각각의 R^h 는 독립적으로 OH, NO_2 , CN, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 사이아노- C_{1-6} 알킬, HO- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되고;

[0048] 각각의 R^k 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^k 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0049] 각각의 R^l 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-,

5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^m, SR^m, NHOR^m, C(O)R^m, C(O)NR^mR^m, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NR^mR^m, NHR^m, NR^mR^m, NR^mC(O)R^m, NR^mC(O)OR^m, NR^mC(O)NR^mR^m, C(=NRⁱ)R^m, C(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NOH)NR^mR^m, NR^mC(=NCN)NR^mR^m, NR^mS(O)R^m, NR^mS(O)₂R^m, NR^mS(O)₂NR^mR^m, S(O)R^m, S(O)NR^mR^m, S(O)₂R^m, SF₅, -P(O)R^mR^m, -P(O)(OR^m)(OR^m), B(OR^m)₂ 및 S(O)₂NR^mR^m로부터 선택되며, 여기서 R^q 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 Rⁿ 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0050] 각각의 R^m은 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^m 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 Rⁿ 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0051] 각각의 Rⁿ은 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^o, SR^o, NHOR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)OR^o, NR^oC(O)NR^oR^o, C(=NRⁱ)R^o, C(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NOH)NR^oR^o, NR^oC(=NCN)NR^oR^o, NR^oS(O)R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o 및 S(O)₂NR^oR^o로부터 선택되며, 여기서 Rⁿ 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0052] 각각의 R^o는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^o 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0053] 몇몇 실시형태에 있어서:

[0054] X²는 N 또는 CR²이고;

[0055] X⁴는 N 또는 CR⁴이고;

[0056] X⁵는 N 또는 CR⁵이고;

- [0057] X^6 은 N 또는 CR^6 이고;
- [0058] X^7 은 N 또는 CR^7 이고;
- [0059] 단 X^4 , X^5 및 X^6 은 모두 N이 아니며;
- [0060] Y^1 은 C_{1-6} 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로젠은 F 또는 Cl로부터 선택되고, 할로알킬은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 Y^2 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0061] R^1 은 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$, SF_5 , $P(O)R^aR^a$, $P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$ 및 $S(O)_2NR^aR^a$ 로부터 선택되되, 여기서 R^1 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0062] R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, D, CD_3 , 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, OH, NO_2 , 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설폰닐, C_{1-6} 알킬설폰닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설폰닐아미노, 아미노설폰닐, C_{1-6} 알킬아미노설폰닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설폰닐, 아미노설폰닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설폰닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설폰닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되되, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0063] R^8 은 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, NO_2 , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5 , $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$ 및 $S(O)_2NR^aR^a$ 로부터 선택되되, 여기서 R^8 중 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택

택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0064] 또는 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 치환체 중 임의의 2개는, 이들이 부착되는 고리 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하거나;

[0065] 또는 Y^1 과 R^8 은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0066] 각각의 R^i 는 독립적으로 H, CN, OH, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되고;

[0067] 각각의 Y^2 는 독립적으로 OH, NO_2 , CN, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 사이아노- C_{1-6} 알킬, HO- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설퍼닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되고;

[0068] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^a 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0069] 각각의 R^b 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, SF_5 , $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $B(OR^c)_2$ 및 $S(O)_2NR^cR^c$ 로부터 선택되며, 여기서 R^b 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0070] 각각의 R^9 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^k , SR^k , $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$,

$S(O)_2R^k$, SF_5 , $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $B(OR^k)_2$ 및 $S(O)_2NR^kR^k$ 로부터 선택되며, 여기서 R^9 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0071] 각각의 R^c 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^c 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0072] 또는 2개의 R^c 치환체는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0073] 각각의 R^d 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^e , SR^e , $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, SF_5 , $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $B(OR^e)_2$ 및 $S(O)_2NR^eR^e$ 로부터 선택되며, 여기서 R^d 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0074] 각각의 R^e 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^e 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0075] 각각의 R^f 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^g , SR^g , $NHOR^g$, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $C(=NR^i)R^g$, $C(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $NR^gS(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, SF_5 , $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $B(OR^g)_2$ 및 $S(O)_2NR^gR^g$ 로부터 선택되며, 여기서 R^f 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-,

C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0076] 각각의 R^f는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^f 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0077] 각각의 R^h는 독립적으로 OH, NO₂, CN, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 사이아노-C₁₋₆ 알킬, HO-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노, 티오, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설페닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 카바밀, C₁₋₆ 알킬카바밀, 다이(C₁₋₆ 알킬)카바밀, 카복시, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알킬카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되고;

[0078] 각각의 R^k는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^k 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0079] 각각의 R^l는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^m, SR^m, NHOR^m, C(O)R^m, C(O)NR^mR^m, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NR^mR^m, NHR^m, NR^mR^m, NR^mC(O)R^m, NR^mC(O)OR^m, NR^mC(O)NR^mR^m, C(=NRⁱ)R^m, C(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NOH)NR^mR^m, NR^mC(=NCN)NR^mR^m, NR^mS(O)R^m, NR^mS(O)₂R^m, NR^mS(O)₂NR^mR^m, S(O)R^m, S(O)NR^mR^m, S(O)₂R^m, SF₅, -P(O)R^mR^m, -P(O)(OR^m)(OR^m), B(OR^m)₂ 및 S(O)₂NR^mR^m로부터 선택되되, 여기서 R^l 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 Rⁿ 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0080] 각각의 R^m은 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^m 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇

사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 Rⁿ 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0081] 각각의 Rⁿ은 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^o, SR^o, NHOR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)OR^o, NR^oC(O)NR^oR^o, C(=NRⁱ)R^o, C(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NOH)NR^oR^o, NR^oC(=NCN)NR^oR^o, NR^oS(O)R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o 및 S(O)₂NR^oR^o로부터 선택되며, 여기서 Rⁿ 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0082] 각각의 R^o는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^o 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0083] 몇몇 실시형태에 있어서:

[0084] X²는 N 또는 CR²이고;

[0085] X⁴는 N 또는 CR⁴이고;

[0086] X⁵는 N 또는 CR⁵이고;

[0087] X⁶은 N 또는 CR⁶이고;

[0088] X⁷은 N 또는 CR⁷이고;

[0089] 단 X⁴, X⁵ 및 X⁶은 모두 N이 아니며;

[0090] Y¹은 C₁₋₆ 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로겐은 F 또는 Cl로부터 선택되고, 할로알킬은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 Y² 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0091] R¹은 H, D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aNR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)(=NRⁱ)R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, OS(O)(=NRⁱ)R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ 및 S(O)₂NR^aR^a로부터 선택되

되, 여기서 R^1 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0092] R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, D, CD_3 , 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, OH, NO_2 , 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설퍼닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설퍼닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0093] R^8 은 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, NO_2 , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, SF_5 , $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $B(OR^a)_2$ 및 $S(O)_2NR^aR^a$ 로부터 선택되, 여기서 R^8 중 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0094] 또는 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 치환체 중 임의의 2개는, 이들이 부착되는 고리 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하거나;

[0095] 또는 Y^1 과 R^8 은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0096] 각각의 R^i 는 독립적으로 H, CN, OH, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되고;

[0097] 각각의 Y^2 는 독립적으로 OH, NO_2 , CN, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 사이아노- C_{1-6} 알킬, HO- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설퍼닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설퍼닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노

노카보닐아미노로부터 선택되고;

[0098] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^a 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0099] 각각의 R^b 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, SF_5 , $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $B(OR^c)_2$ 및 $S(O)_2NR^cR^c$ 로부터 선택되되, 여기서 R^b 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0100] 각각의 R^o 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^k , SR^k , $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, SF_5 , $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $B(OR^k)_2$ 및 $S(O)_2NR^kR^k$ 로부터 선택되되, 여기서 R^o 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0101] 각각의 R^c 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^c 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0102] 각각의 R^d 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-,

5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^e, SR^e, NHOR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)OR^e, NR^eC(O)NR^eR^e, C(=NRⁱ)R^e, C(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, NR^eS(O)R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, SF₅, -P(O)R^eR^e, -P(O)(OR^e)(OR^e), B(OR^e)₂ 및 S(O)₂NR^eR^e로부터 선택되며, 여기서 R^d 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0103] 각각의 R^e는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^e 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0104] 각각의 R^f는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^g, SR^g, NHOR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)OR^g, NR^gC(O)NR^gR^g, C(=NRⁱ)R^g, C(=NRⁱ)NR^gR^g, NR^gC(=NRⁱ)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, NR^gS(O)R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, SF₅, -P(O)R^gR^g, -P(O)(OR^g)(OR^g), B(OR^g)₂ 및 S(O)₂NR^gR^g로부터 선택되며, 여기서 R^f 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0105] 각각의 R^g는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^g 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0106] 각각의 R^h는 독립적으로 OH, NO₂, CN, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 사이아노-C₁₋₆ 알킬, HO-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노, 티오, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설퍼닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 카바밀, C₁₋₆ 알킬카바밀, 다이(C₁₋₆ 알킬)카바밀, 카복시, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알킬카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C₁₋₆

알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되고;

[0107] 각각의 R^k 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^k 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^i 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0108] 각각의 R^l 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO₂, OR^m, SR^m, NHOR^m, C(O)R^m, C(O)NR^mR^m, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NR^mR^m, NHR^m, NR^mR^m, NR^mC(O)R^m, NR^mC(O)OR^m, NR^mC(O)NR^mR^m, C(=NRⁱ)R^m, C(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NOH)NR^mR^m, NR^mC(=NCN)NR^mR^m, NR^mS(O)R^m, NR^mS(O)₂R^m, NR^mS(O)₂NR^mR^m, S(O)R^m, S(O)NR^mR^m, S(O)₂R^m, SF₅, -P(O)R^mR^m, -P(O)(OR^m)(OR^m), B(OR^m)₂ 및 S(O)₂NR^mR^m로부터 선택되며, 여기서 R^l 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^n 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0109] 각각의 R^m 은 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^m 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^n 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0110] 각각의 R^n 은 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO₂, OR^o, SR^o, NHOR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)OR^o, NR^oC(O)NR^oR^o, C(=NRⁱ)R^o, C(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NOH)NR^oR^o, NR^oC(=NCN)NR^oR^o, NR^oS(O)R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o 및 S(O)₂NR^oR^o로부터 선택되며, 여기서 R^n 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0111] 각각의 R^o 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6}

₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^o 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0112] 몇몇 실시형태에 있어서:

[0113] X²는 N 또는 CR²이고;

[0114] X⁴는 N 또는 CR⁴이고;

[0115] X⁵는 N 또는 CR⁵이고;

[0116] X⁶은 N 또는 CR⁶이고;

[0117] X⁷은 N 또는 CR⁷이고;

[0118] 단 X⁴, X⁵ 및 X⁶은 모두 N이 아니며;

[0119] Y¹은 C₁₋₆ 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로겐은 F 또는 Cl로부터 선택되고, 할로알킬은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 Y² 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0120] R¹은 H, D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aNR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)(=NRⁱ)R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, OS(O)(=NRⁱ)R^a, SF₅, P(O)R^aR^a, P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ 및 S(O)₂NR^aR^a로부터 선택되되, 여기서 R¹ 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0121] R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, OH, NO₂, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노, 티오, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설피닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 카바밀, C₁₋₆ 알킬카바밀, 다이(C₁₋₆ 알킬)카바밀, 카복시, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알킬카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되되, 여기서 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷ 중 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-

10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0122] R⁸은 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, NO₂, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, SF₅, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), B(OR^a)₂ 및 S(O)₂NR^aR^a로부터 선택되되, 여기서 R⁸ 중 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R⁹ 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0123] 또는 R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷ 치환체 중 임의의 2개는, 이들이 부착되는 고리 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하거나;

[0124] 또는 Y¹과 R⁸은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R⁹ 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0125] 각각의 Rⁱ는 독립적으로 H, CN, OH, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시로부터 선택되고;

[0126] 각각의 Y²는 독립적으로 OH, NO₂, CN, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 사이아노-C₁₋₆ 알킬, HO-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노, 티오, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설피닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 카바밀, C₁₋₆ 알킬카바밀, 다이(C₁₋₆ 알킬)카바밀, 카복시, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알킬카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되고;

[0127] 각각의 R^a는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^a 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0128] 각각의 R^b는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^c, SR^c, NHOR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, C(=NRⁱ)R^c, C(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c,

$S(O)_2R^c$, SF_5 , $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $B(OR^c)_2$ 및 $S(O)_2NR^cR^c$ 로부터 선택되며, 여기서 R^b 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0129] 각각의 R^9 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN , NO_2 , OR^k , SR^k , $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, SF_5 , $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $B(OR^k)_2$ 및 $S(O)_2NR^kR^k$ 로부터 선택되며, 여기서 R^9 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0130] 각각의 R^c 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^c 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0131] 각각의 R^d 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN , NO_2 , OR^e , SR^e , $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, SF_5 , $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $B(OR^e)_2$ 및 $S(O)_2NR^eR^e$ 로부터 선택되며, 여기서 R^d 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0132] 각각의 R^e 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^e 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3

또는 4개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0133] 각각의 R^f 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^f , SR^f , $NHOR^f$, $C(O)R^f$, $C(O)NR^fR^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $OC(O)NR^fR^f$, NR^fR^f , $NR^fC(O)R^f$, $NR^fC(O)OR^f$, $NR^fC(O)NR^fR^f$, $C(=NR^i)R^f$, $C(=NR^i)NR^fR^f$, $NR^fC(=NR^i)NR^fR^f$, $NR^fC(=NOH)NR^fR^f$, $NR^fC(=NCN)NR^fR^f$, $NR^fS(O)R^f$, $NR^fS(O)_2R^f$, $NR^fS(O)_2NR^fR^f$, $S(O)R^f$, $S(O)NR^fR^f$, $S(O)_2R^f$, SF_5 , $-P(O)R^fR^f$, $-P(O)(OR^f)(OR^f)$, $B(OR^f)_2$ 및 $S(O)_2NR^fR^f$ 로부터 선택되며, 여기서 R^f 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0134] 각각의 R^f 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^f 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0135] 각각의 R^h 는 독립적으로 OH, NO_2 , CN, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 사이아노- C_{1-6} 알킬, HO- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설퍼닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되고;

[0136] 각각의 R^k 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^k 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0137] 각각의 R^q 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^m , SR^m , $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m , NR^mR^m , $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$,

$S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$, SF_5 , $-P(O)R^mR^m$, $-P(O)(OR^m)(OR^m)$, $B(OR^m)_2$ 및 $S(O)_2NR^mR^m$ 로부터 선택되되, 여기서 R^q 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^n 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0138] 각각의 R^m 은 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^m 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^n 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0139] 각각의 R^n 은 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^o , SR^o , $NHOR^o$, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NR^oR^o , $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $C(=NR^i)R^o$, $C(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$, $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$, $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$, $NR^oS(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$ 및 $S(O)_2NR^oR^o$ 로부터 선택되되, 여기서 R^n 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0140] 각각의 R^o 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^o 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0141] 몇몇 실시형태에 있어서:

[0142] X^2 는 N 또는 CR^2 이고;

[0143] X^4 는 N 또는 CR^4 이고;

[0144] X^5 는 N 또는 CR^5 이고;

[0145] X^6 은 N 또는 CR^6 이고;

[0146] X^7 은 N 또는 CR^7 이고;

[0147] 단 X^4 , X^5 및 X^6 은 모두 N이 아니며;

- [0148] Y^1 은 C_{1-6} 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로겐은 F 또는 Cl로부터 선택되고, 할로알킬은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 Y^2 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0149] R^1 은 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$ 및 $S(O)_2NR^aR^a$ 로부터 선택되되, 여기서 R^1 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0150] R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬, OH, NO_2 , 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되되, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0151] R^8 은 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, NO_2 , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$ 및 $S(O)_2NR^aR^a$ 로부터 선택되되, 여기서 R^8 중 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환되거나;
- [0152] 또는 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 치환체 중 임의의 2개는, 이들이 부착되는 고리 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하거나;
- [0153] 또는 Y^1 과 R^8 은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적

으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0154] 각각의 R^i 는 독립적으로 H, CN, OH, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되고;

[0155] 각각의 Y^2 는 독립적으로 OH, NO_2 , CN, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 사이아노- C_{1-6} 알킬, HO- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설퍼닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설퍼닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되고;

[0156] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^a 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0157] 각각의 R^b 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ 및 $S(O)_2NR^cR^c$ 로부터 선택되되, 여기서 R^b 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0158] 각각의 R^9 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^k , SR^k , $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$ 및 $S(O)_2NR^kR^k$ 로부터 선택되되, 여기서 R^9 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0159] 각각의 R^c 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알

킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^c 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0160] 또는 2개의 R^c 치환체는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0161] 각각의 R^d는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^e, SR^e, NHOR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)OR^e, NR^eC(O)NR^eR^e, C(=NRⁱ)R^e, C(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, NR^eS(O)R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e 및 S(O)₂NR^eR^e로부터 선택되며, 여기서 R^d 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0162] 각각의 R^e는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^e 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0163] 각각의 R^f는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^g, SR^g, NHOR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)OR^g, NR^gC(O)NR^gR^g, C(=NRⁱ)R^g, C(=NRⁱ)NR^gR^g, NR^gC(=NRⁱ)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, NR^gS(O)R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g 및 S(O)₂NR^gR^g로부터 선택되며, 여기서 R^f 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0164] 각각의 R^g는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^g 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일

일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0165] 각각의 R^h는 독립적으로 OH, NO₂, CN, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 사이아노-C₁₋₆ 알킬, HO-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노, 티오, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설피닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 카바밀, C₁₋₆ 알킬카바밀, 다이(C₁₋₆ 알킬)카바밀, 카복시, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알킬카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되고;

[0166] 각각의 R^k는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^k 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0167] 각각의 R^q는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^m, SR^m, NHOR^m, C(O)R^m, C(O)NR^mR^m, C(O)OR^m, OC(O)R^m, OC(O)NR^mR^m, NHR^m, NR^mR^m, NR^mC(O)R^m, NR^mC(O)OR^m, NR^mC(O)NR^mR^m, C(=NRⁱ)R^m, C(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m, NR^mC(=NOH)NR^mR^m, NR^mC(=NCN)NR^mR^m, NR^mS(O)R^m, NR^mS(O)₂R^m, NR^mS(O)₂NR^mR^m, S(O)R^m, S(O)NR^mR^m, S(O)₂R^m 및 S(O)₂NR^mR^m로부터 선택되되, 여기서 R^q 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 Rⁿ 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0168] 각각의 R^m은 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^m 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 Rⁿ 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0169] 각각의 Rⁿ은 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^o, SR^o, NHOR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)OR^o, NR^oC(O)NR^oR^o, C(=NRⁱ)R^o, C(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o,

$\text{NR}^{\circ}\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$, $\text{NR}^{\circ}\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$, $\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\circ}$, $\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$, $\text{NR}^{\circ}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\circ}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$ 및 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 로부터 선택되되, 여기서 R^{n} 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^{h} 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0170] 각각의 R° 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R° 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^{h} 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0171] 몇몇 실시형태에 있어서:

[0172] X^2 는 N 또는 CR^2 이고;

[0173] X^4 는 N 또는 CR^4 이고;

[0174] X^5 는 N 또는 CR^5 이고;

[0175] X^6 는 N 또는 CR^6 이고;

[0176] X^7 는 N 또는 CR^7 이고;

[0177] 단 X^4 , X^5 및 X^6 은 모두 N이 아니며;

[0178] Y^1 은 C_{1-6} 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로겐은 F 또는 Cl로부터 선택되고;

[0179] R^1 은 독립적으로 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^{a} , SR^{a} , NHOR^{a} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{a}}\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{i}})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{i}})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{i}})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{a}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{a}}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{i}})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{a}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$ 및 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ 로부터 선택되되, 여기서 R^1 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} 알킬-은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^{b} 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0180] R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, OH, NO_2 , 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설퍼닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바미, C_{1-6} 알킬카바미, 다이(C_{1-6} 알킬)카바미, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6}

알킬카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬설폰아미노, 아미노설폰, C₁₋₆ 알킬아미노설폰, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설폰, 아미노설폰아미노, C₁₋₆ 알킬아미노설폰아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설폰아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되, 여기서 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷ 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0181] R⁸은 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, NO₂, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a 및 S(O)₂NR^aR^a로부터 선택되, 여기서 R⁸ 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R⁹ 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0182] 또는 Y¹과 R⁸은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R⁹ 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0183] 각각의 Rⁱ는 독립적으로 H, CN, OH, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시로부터 선택되고;

[0184] 각각의 R^a는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되, 여기서 R^a 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0185] 각각의 R^b는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^c, SR^c, NHOR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, C(=NRⁱ)R^c, C(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c 및 S(O)₂NR^cR^c로부터 선택되, 여기서 R^b 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0186] 각각의 R⁹는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-,

5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^k, SR^k, NHOR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)OR^k, NR^kC(O)NR^kR^k, C(=NRⁱ)R^k, C(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NOH)NR^kR^k, NR^kC(=NCN)NR^kR^k, NR^kS(O)R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k 및 S(O)₂NR^kR^k로부터 선택되되, 여기서 R⁹ 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0187] 각각의 R^c는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^c 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0188] 또는 2개의 R^c 치환체는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0189] 각각의 R^d는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^e, SR^e, NHOR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)OR^e, NR^eC(O)NR^eR^e, C(=NRⁱ)R^e, C(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, NR^eS(O)R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e 및 S(O)₂NR^eR^e로부터 선택되되, 여기서 R^d 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0190] 각각의 R^e는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되고;

[0191] 각각의 R^h는 독립적으로 OH, NO₂, CN, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 사이아노-C₁₋₆ 알킬, HO-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노, 티오, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설퍼닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 카바밀, C₁₋₆ 알킬카바밀, 다이(C₁₋₆ 알킬)카바밀, 카복시, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알킬카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되고; 그리고

- [0192] 각각의 R^k 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택된다.
- [0193] 몇몇 실시형태에 있어서:
- [0194] X^2 는 N 또는 CR^2 이고;
- [0195] X^4 는 N 또는 CR^4 이고;
- [0196] X^5 는 N 또는 CR^5 이고;
- [0197] X^6 은 N 또는 CR^6 이고;
- [0198] X^7 은 N 또는 CR^7 이고;
- [0199] 단 X^4 , X^5 및 X^6 은 모두 N이 아니며;
- [0200] Y^1 은 C_{1-6} 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로겐은 F 또는 Cl로부터 선택되고, 할로알킬은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 Y^2 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0201] R^1 은 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , $NR^aNR^aR^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $OS(O)(=NR^i)R^a$ 및 $S(O)_2NR^aR^a$ 로부터 선택되되, 여기서 R^1 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0202] R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, OH, NO_2 , 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설퍼닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되되, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

- [0203] R^8 은 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, NO_2 , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^i)R^a$, $C(=NR^i)NR^aR^a$ 및 $S(O)_2NR^aR^a$ 로부터 선택되며, 여기서 R^8 중 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환되거나;
- [0204] 또는 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 치환체 중 임의의 2개는, 이들이 부착되는 고리 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하거나;
- [0205] 또는 Y^1 과 R^8 은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;
- [0206] 각각의 R^i 는 독립적으로 H, CN, OH, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되고;
- [0207] 각각의 Y^2 는 독립적으로 OH, NO_2 , CN, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 사이아노- C_{1-6} 알킬, HO- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설퍼닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되고;
- [0208] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^a 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0209] 각각의 R^b 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $NHOR^c$, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^i)R^c$, $C(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ 및 $S(O)_2NR^cR^c$ 로부터 선택되며, 여기서 R^b 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는

4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0210] 각각의 R^9 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^k , SR^k , $NHOR^k$, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $C(=NR^i)R^k$, $C(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$, $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$, $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$, $NR^kS(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$ 및 $S(O)_2NR^kR^k$ 로부터 선택되되, 여기서 R^9 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0211] 각각의 R^c 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^c 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0212] 각각의 R^d 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^e , SR^e , $NHOR^e$, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $C(=NR^i)R^e$, $C(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $NR^eS(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$ 및 $S(O)_2NR^eR^e$ 로부터 선택되되, 여기서 R^d 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0213] 각각의 R^e 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^e 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0214] 각각의 R^f 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-

C_{1-6} 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^f , SR^f , $NHOR^f$, $C(O)R^f$, $C(O)NR^fR^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $OC(O)NR^fR^f$, NR^fR^f , $NR^fC(O)R^f$, $NR^fC(O)OR^f$, $NR^fC(O)NR^fR^f$, $C(=NR^i)R^f$, $C(=NR^i)NR^fR^f$, $NR^fC(=NR^i)NR^fR^f$, $NR^fC(=NOH)NR^fR^f$, $NR^fC(=NCN)NR^fR^f$, $NR^fS(O)R^f$, $NR^fS(O)_2R^f$, $NR^fS(O)_2NR^fR^f$, $S(O)R^f$, $S(O)NR^fR^f$, $S(O)_2R^f$ 및 $S(O)_2NR^fR^f$ 로부터 선택되며, 여기서 R^f 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0215] 각각의 R^f 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^f 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0216] 각각의 R^h 는 독립적으로 OH, NO_2 , CN, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 사이아노- C_{1-6} 알킬, HO- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설퍼닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되고;

[0217] 각각의 R^k 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^k 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0218] 각각의 R^q 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO_2 , OR^m , SR^m , $NHOR^m$, $C(O)R^m$, $C(O)NR^mR^m$, $C(O)OR^m$, $OC(O)R^m$, $OC(O)NR^mR^m$, NHR^m , NR^mR^m , $NR^mC(O)R^m$, $NR^mC(O)OR^m$, $NR^mC(O)NR^mR^m$, $C(=NR^i)R^m$, $C(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$, $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$, $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$, $NR^mS(O)R^m$, $NR^mS(O)_2R^m$, $NR^mS(O)_2NR^mR^m$, $S(O)R^m$, $S(O)NR^mR^m$, $S(O)_2R^m$ 및 $S(O)_2NR^mR^m$ 로부터 선택되며, 여기서 R^q 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1,

2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^n 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0219] 각각의 R^n 은 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^n 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^n 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0220] 각각의 R^n 은 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, CN, NO₂, OR^o, SR^o, NHOR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)OR^o, NR^oC(O)NR^oR^o, C(=NRⁱ)R^o, C(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o, NR^oC(=NOH)NR^oR^o, NR^oC(=NCN)NR^oR^o, NR^oS(O)R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o 및 S(O)₂NR^oR^o로부터 선택되되, 여기서 R^n 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0221] 각각의 R^o 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^o 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0222] 몇몇 실시형태에 있어서:

[0223] X^2 는 N 또는 CR²이고;

[0224] X^4 는 N 또는 CR⁴이고;

[0225] X^5 는 N 또는 CR⁵이고;

[0226] X^6 은 N 또는 CR⁶이고;

[0227] X^7 은 N 또는 CR⁷이고;

[0228] 단 X^4 , X^5 및 X^6 은 모두 N이 아니며;

[0229] Y^1 은 C_{1-6} 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로겐은 F 또는 Cl로부터 선택되고;

[0230] R^1 은 독립적으로 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-

10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aNR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NRⁱ)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)(=NRⁱ)R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a 및 S(O)₂NR^aR^a로부터 선택되며, 여기서 R¹ 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0231] R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, OH, NO₂, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노, 티오, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설포닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 카바밀, C₁₋₆ 알킬카바밀, 다이(C₁₋₆ 알킬)카바밀, 카복시, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알킬카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되며, 여기서 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷ 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0232] R⁸은 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, NO₂, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NRⁱ)R^a, C(=NRⁱ)NR^aR^a 및 S(O)₂NR^aR^a로부터 선택되며, 여기서 R⁸ 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R⁹ 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0233] 또는 Y¹과 R⁸은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R⁹ 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0234] 각각의 Rⁱ는 독립적으로 H, CN, OH, C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시로부터 선택되고;

[0235] 각각의 R^a는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^a 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테

로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0236] 각각의 R^b는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^c, SR^c, NHOR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, C(=NRⁱ)R^c, C(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c 및 S(O)₂NR^cR^c로부터 선택되며, 여기서 R^b 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0237] 각각의 R⁹는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^k, SR^k, NHOR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)OR^k, NR^kC(O)NR^kR^k, C(=NRⁱ)R^k, C(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k, NR^kC(=NOH)NR^kR^k, NR^kC(=NCN)NR^kR^k, NR^kS(O)R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k 및 S(O)₂NR^kR^k로부터 선택되며, 여기서 R⁹ 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R⁹ 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0238] 각각의 R^c는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^c 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0239] 각각의 R^d는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, CN, NO₂, OR^e, SR^e, NHOR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)OR^e, NR^eC(O)NR^eR^e, C(=NRⁱ)R^e, C(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, NR^eS(O)R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e 및 S(O)₂NR^eR^e로부터 선택되며, 여기서 R^d 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-10원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는

4개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 선택적으로 치환되고;

- [0240] 각각의 R^e 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택된다;
- [0241] 각각의 R^h 는 독립적으로 OH, NO_2 , CN, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 사이아노- C_{1-6} 알킬, HO- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설퍼닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되고; 그리고
- [0242] 각각의 R^k 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택된다.
- [0243] 몇몇 실시형태에 있어서, X^2 는 N이다.
- [0244] 몇몇 실시형태에 있어서, X^2 는 CR^2 이다.
- [0245] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된다.
- [0246] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 H, D, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.
- [0247] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 H이다.
- [0248] 몇몇 실시형태에 있어서, X^2 는 N 또는 CH이다.
- [0249] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 H 또는 D이다.
- [0250] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 H이다.
- [0251] 몇몇 실시형태에 있어서, X^4 는 CR^4 이다.
- [0252] 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 는 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된다.
- [0253] 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 는 H, D, 할로 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.
- [0254] 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 는 H, D, 플루오로, 메틸 및 CD_3 로부터 선택된다.
- [0255] 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 는 H, 플루오로, 메틸 및 CD_3 로부터 선택된다.
- [0256] 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 는 H, 플루오로 및 메틸로부터 선택된다.
- [0257] 몇몇 실시형태에 있어서, X^4 는 N이다.

- [0258] 몇몇 실시형태에 있어서, X^5 는 CR^5 이다.
- [0259] 몇몇 실시형태에 있어서, R^5 는 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된다.
- [0260] 몇몇 실시형태에 있어서, R^5 는 H, D 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.
- [0261] 몇몇 실시형태에 있어서, R^5 는 H이다.
- [0262] 몇몇 실시형태에 있어서, X^5 는 N이다.
- [0263] 몇몇 실시형태에 있어서, X^5 는 N 또는 CH이다.
- [0264] 몇몇 실시형태에 있어서, X^6 은 CR^6 이다.
- [0265] 몇몇 실시형태에 있어서, R^6 은 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된다.
- [0266] 몇몇 실시형태에 있어서, R^6 은 H, D 및 할로로부터 선택된다.
- [0267] 몇몇 실시형태에 있어서, R^6 은 H 및 할로로부터 선택된다.
- [0268] 몇몇 실시형태에 있어서, R^6 은 H 및 플루오로로부터 선택된다.
- [0269] 몇몇 실시형태에 있어서, X^6 은 N이다.
- [0270] 몇몇 실시형태에 있어서, X^7 은 CR^7 이다.
- [0271] 몇몇 실시형태에 있어서, R^7 은 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된다.
- [0272] 몇몇 실시형태에 있어서, R^7 은 H, D 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.
- [0273] 몇몇 실시형태에 있어서, R^7 은 H이다.
- [0274] 몇몇 실시형태에 있어서, X^7 은 N이다.
- [0275] 몇몇 실시형태에 있어서, X^7 은 N 또는 CH이다.
- [0276] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, CN, OR^a 및 SR^a 로부터 선택되며, 여기서 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 할로알콕시는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0277] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로, CN, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된다.
- [0278] 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된다.

- [0279] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 , R^3 , R^5 및 R^7 은 각각 H이다.
- [0280] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 , R^5 및 R^7 은 각각 H이다.
- [0281] 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 , R^5 및 R^6 치환체 중 임의의 2개는, 이들이 부착되는 고리 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성한다.
- [0282] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0283] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, OR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $S(O)_2R^a$ 및 $S(O)_2NR^aR^a$ 로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0284] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, OR^a , $C(O)NR^aR^a$ 및 $C(O)OR^a$ 로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0285] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, 3-6원 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 5-6원 헤테로사이클로알킬, $C(O)NR^aR^a$ 및 $C(O)OR^a$ 로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, 페닐, 3-6원 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 및 5-6원 헤테로사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0286] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, 5-6원 헤테로아릴, $C(O)NR^aR^a$ 및 $C(O)OR^a$ 로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, 페닐 및 5-6원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0287] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 H, 메틸, CF_3 , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, 페닐, 사이클로프로필, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 피페리딘일로부터 선택되며, 여기서 페닐, 사이클로프로필, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 피페리딘일은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0288] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 H, 메틸, CF_3 , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, 페닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴 및 1,2,4-트리아졸릴로부터 선택되며, 여기서 페닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴 및 1,2,4-트리아졸릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0289] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 H, 메틸, CF_3 , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, 페닐, 사이클로프로필, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 피페리딘일로부터 선택되며, 여기서 페닐, 사이클로프로필, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 피페리딘일은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^a 는 H,

C₁₋₆ 알킬, 아이소옥사졸-5-일메틸, 테트라하이드로퓨란-3-일, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-일로부터 선택되되, 상기 아이소옥사졸-5-일메틸, 테트라하이드로퓨란-3-일 및 테트라하이드로-2H-피란-4-일은 각각 메틸, 트라이플루오로메틸 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고, 상기 C₁₋₆ 알킬은 OH로 선택적으로 치환된다.

[0290] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 H, 메틸, CF₃, C(O)OR^a, C(O)NR^aR^a, 페닐, 사이클로프로필, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 피페리딘일로부터 선택되되, 여기서 페닐, 사이클로프로필, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 피페리딘일은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^a는 H, C₁₋₆ 알킬 및 아이소옥사졸-5-일메틸로 선택적으로 치환되고; 상기 아이소옥사졸-5-일메틸은 메틸로 치환되고 상기 C₁₋₆ 알킬은 OH로 선택적으로 치환된다.

[0291] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 H, 메틸, CF₃, C(O)OR^a, C(O)NR^aR^a, 페닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴 및 1,2,4-트리아졸릴로부터 선택되되, 여기서 페닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴 및 1,2,4-트리아졸릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^a는 H, C₁₋₆ 알킬 및 아이소옥사졸-5-일메틸로부터 선택되고; 여기서 상기 아이소옥사졸-5-일메틸은 메틸로 치환되고, 상기 C₁₋₆ 알킬은 OH로 선택적으로 치환된다.

[0292] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 H, 메틸, CF₃, C(O)OR^a, C(O)NR^aR^a, 페닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴 및 1,2,4-트리아졸릴로부터 선택되되, 여기서 페닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴 및 1,2,4-트리아졸릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^a는 H, C₁₋₆ 알킬, 아이소옥사졸-5-일메틸, 테트라하이드로퓨란-3-일, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-일로부터 선택되되, 여기서 상기 아이소옥사졸-5-일메틸, 테트라하이드로퓨란-3-일 및 테트라하이드로-2H-피란-4-일은 각각 메틸, 트라이플루오로메틸 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고 상기 C₁₋₆ 알킬은 OH로 선택적으로 치환된다.

[0293] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 H, 메틸, CF₃, C(O)OR^a, C(O)NR^aR^a, 페닐, 사이클로프로필, 티아졸-5-일, 티아졸-2-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 옥사졸-5-일, 피리미딘-5-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 아이소옥사졸-5-일, 1,2,4-트리아졸-1-일 및 피페리딘-1-일로부터 선택되되, 여기서 페닐, 티아졸-5-일, 티아졸-2-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 옥사졸-5-일, 피리미딘-5-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 아이소옥사졸-5-일, 1,2,4-트리아졸-1-일 및 피페리딘-1-일은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고; 각각의 R^a는 H, C₁₋₆ 알킬 및 아이소옥사졸-5-일메틸로부터 선택되고; 상기 아이소옥사졸-5-일메틸은 메틸로 치환되고, 상기 C₁₋₆ 알킬은 OH로 선택적으로 치환된다.

[0294] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 H, 메틸, CF₃, C(O)OR^a, C(O)NR^aR^a, 페닐, 티아졸-5-일, 티아졸-2-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 옥사졸-5-일, 피리미딘-5-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 아이소옥사졸-5-일 및 1,2,4-트리아졸-1-일로부터 선택되되, 여기서 페닐, 티아졸-5-일, 티아졸-2-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 옥사졸-5-일, 피리미딘-5-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 아이소옥사졸-5-일 및 1,2,4-트리아졸-1-일은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R^a는 H, C₁₋₆ 알킬 및 아이소옥사졸-5-일메틸로부터 선택되고; 상기 아이소옥사졸-5-일메틸은 메틸로 치환되고, 상기 C₁₋₆ 알킬은 OH로 선택적으로 치환된다.

[0295] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 H, 메틸, CF₃, C(O)OCH₃, C(O)NHCH₃, C(O)NHCH₂-(3-메틸아이소옥사졸-5-일),

C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH, 4-플루오로벤즈아마이드-3-일, 2-사이클로프로필티아졸-5-일, 5-메톡시티아졸-2-일, 2-(하이드록시메틸)피리딘-4-일, 1-(메틸-d₃)-1H-피라졸-5-일, 2-메틸옥사졸-5-일, 1-메틸-1H-피라졸-5-일, 피리미딘-3-일, 2-메톡시피리딘-3-일, 2-메틸티아졸-5-일, 3-플루오로-2-메틸피리딘-4-일, 1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일, 3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일, 1H-피라졸-4-일, 1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일, 1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일, 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 6-(하이드록시메틸)피리딘-3-일, 3-메틸-1H-피라졸-4-일, 3-메틸아이소옥사졸-5-일, 1H-1,2,4-트리아졸-1-일, 4-사이아노피페리딘-1-일, 4-하이드록시피페리딘-1-일, 1-(메틸-d₃)-1H-피라졸-5-일, 옥사졸-5-일, 1-(하이드록시메틸)사이클로프로프-2-일, 1-(에톡시카보닐)사이클로프로프-2-일, 1-(N-메틸아미노카보닐)사이클로프로프-2-일, 1-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로프로프-2-일, 및 1-(N-(2-하이드록시-1,1-다이메틸에틸)아미노카보닐)사이클로프로프-2-일로부터 선택된다.

[0296] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 H, 메틸, CF₃, C(O)OCH₃, C(O)NHCH₃, C(O)NHCH₂-(3-메틸아이소옥사졸-5-일), C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH, 4-플루오로벤즈아마이드-3-일, 2-사이클로프로필티아졸-5-일, 5-메톡시티아졸-2-일, 2-(하이드록시메틸)피리딘-4-일, 1-(메틸-d₃)-1H-피라졸-5-일, 2-메틸옥사졸-5-일, 1-메틸-1H-피라졸-5-일, 피리미딘-3-일, 2-메톡시피리딘-3-일, 2-메틸티아졸-5-일, 3-플루오로-2-메틸피리딘-4-일, 1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일, 3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일, 1H-피라졸-4-일, 1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일, 1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일, 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 6-(하이드록시메틸)피리딘-3-일, 3-메틸-1H-피라졸-4-일, 3-메틸아이소옥사졸-5-일, 1H-1,2,4-트리아졸-1-일, 3-사이클로프로필테트라하이드로퓨란-3-일, 2,3-다이메틸테트라하이드로퓨란-3-일, 4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일, 및 5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-일로부터 선택된다.

[0297] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 H, 메틸, CF₃, C(O)OCH₃, C(O)NHCH₃, C(O)NHCH₂-(3-메틸아이소옥사졸-5-일), C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH, 4-플루오로벤즈아마이드-3-일, 2-사이클로프로필티아졸-5-일, 5-메톡시티아졸-2-일, 2-(하이드록시메틸)피리딘-4-일, 1-(메틸-d₃)-1H-피라졸-5-일, 2-메틸옥사졸-5-일, 1-메틸-1H-피라졸-5-일, 피리미딘-3-일, 2-메톡시피리딘-3-일, 2-메틸티아졸-5-일, 3-플루오로-2-메틸피리딘-4-일, 1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일, 3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일, 1H-피라졸-4-일, 1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일, 1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일, 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 6-(하이드록시메틸)피리딘-3-일, 3-메틸-1H-피라졸-4-일, 3-메틸아이소옥사졸-5-일 및 1H-1,2,4-트리아졸-1-일로부터 선택된다.

[0298] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 H, 메틸, CF₃ 및 C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH로부터 선택된다.

[0299] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 CF₃이다.

[0300] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH이다.

[0301] 몇몇 실시형태에 있어서, Y¹은 C₁₋₆ 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로젠은 F이고, 할로알킬은 1 또는 2 독립적으로 선택된 Y² 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0302] 몇몇 실시형태에 있어서, Y¹은 CF₃, CC1₃, CF₂H, CC1₂H, CF₂Y², CC1₂Y², CFH₂, CC1H₂, CFHY², CC1HY², CF(Y²)₂ 및 CC1(Y²)₂로부터 선택된다.

[0303] 몇몇 실시형태에 있어서, Y¹은 CF₃, CF₂H, CF₂Y², CFH₂, CFHY² 및 CF(Y²)₂로부터 선택된다.

[0304] 몇몇 실시형태에 있어서, Y¹은 C₁₋₆ 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로젠은 F이다.

[0305] 몇몇 실시형태에 있어서, Y¹은 C₁₋₆ 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로젠은 Cl이다.

- [0306] 몇몇 실시형태에 있어서, Y^1 은 CH_2F , CHF_2 , CF_3 및 CF_2CF_3 로부터 선택된다.
- [0307] 몇몇 실시형태에 있어서, Y^1 은 CF_3 이다.
- [0308] 몇몇 실시형태에 있어서, Y^1 은 CH_2F 이다.
- [0309] 몇몇 실시형태에 있어서, Y^1 은 CHF_2 이다.
- [0310] 몇몇 실시형태에 있어서, Y^1 은 CF_2CF_3 이다.
- [0311] 몇몇 실시형태에 있어서, Y^2 는 D, 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된다.
- [0312] 몇몇 실시형태에 있어서, Y^2 는 할로 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된다.
- [0313] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 및 Y^1 중 적어도 하나는 CF_3 이다.
- [0314] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 H, 메틸, CF_3 및 $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ 로부터 선택되고, Y^1 은 CH_2F , CHF_2 , CF_3 및 CF_2CF_3 로부터 선택된다.
- [0315] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 H, 메틸 및 CF_3 로부터 선택되고, Y^1 은 CH_2F , CHF_2 , CF_3 및 CF_2CF_3 로부터 선택된다.
- [0316] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 CF_3 이고 Y^1 은 CH_2F , CHF_2 , CF_3 및 CF_2CF_3 로부터 선택된다.
- [0317] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ 이고 Y^1 은 CH_2F , CHF_2 , CF_3 및 CF_2CF_3 로부터 선택된다.
- [0318] 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬 및 $C(O)NR^aR^a$ 로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0319] 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0320] 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 H, C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬 및 $C(O)NR^aR^a$ 로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0321] 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 H, C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환된다.

- [0322] 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 H, C_{1-6} 알킬, 페닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-6원 헤테로사이클로알킬 및 $C(O)NH_2$ 로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, 페닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 및 4-6원 헤테로사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0323] 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 H, C_{1-6} 알킬, 페닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 및 4-6원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, 페닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 및 4-6원 헤테로사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0324] 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 및 $C(O)NH_2$ 로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 5-6원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0325] 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 5-6원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0326] 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 H, 메틸, 하이드록시메틸, 에틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시에틸, 2-아미노에틸, 2-(N-메틸아미노)에틸, 2-(N-{테트라하이드로-2H-피란-4-일}아미노)에틸, 1-하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 사이클로프로필, 1-메틸-1H-테트라졸-5-일 및 아미노카보닐로부터 선택된다.
- [0327] 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 H, 메틸, 하이드록시메틸, 에틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시에틸, 2-아미노에틸, 2-(N-메틸아미노)에틸, 2-(N-{테트라하이드로-2H-피란-4-일}아미노)에틸, 1-하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 사이클로프로필 및 1-메틸-1H-테트라졸-5-일로부터 선택된다.
- [0328] 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 H, 메틸, 에틸, 2-하이드록시에틸, 2-아미노에틸, 2-(N-메틸아미노)에틸, 2-(N-{테트라하이드로-2H-피란-4-일}아미노)에틸, 사이클로프로필, 1-메틸-1H-테트라졸-5-일 및 아미노카보닐로부터 선택된다.
- [0329] 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 H, 메틸, 에틸, 2-하이드록시에틸, 2-아미노에틸, 2-(N-메틸아미노)에틸, 2-(N-{테트라하이드로-2H-피란-4-일}아미노)에틸, 사이클로프로필 및 1-메틸-1H-테트라졸-5-일로부터 선택된다.
- [0330] 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 H, 메틸, 하이드록시메틸, 에틸, 2-하이드록시에틸, 2-(N-메틸아미노)에틸, 2-(N-{테트라하이드로-2H-피란-4-일}아미노)에틸, 사이클로프로필, 1-메틸-1H-테트라졸-5-일 및 아미노 카보닐로부터 선택된다.
- [0331] 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 H, 메틸, 하이드록시메틸, 에틸, 2-하이드록시에틸, 2-(N-메틸아미노)에틸, 2-(N-{테트라하이드로-2H-피란-4-일}아미노)에틸, 사이클로프로필 및 1-메틸-1H-테트라졸-5-일로부터 선택된다.
- [0332] 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 H, 메틸, 에틸, 2-하이드록시에틸, 2-(N-메틸아미노)에틸, 2-(N-{테트라하이드로-2H-피란-4-일}아미노)에틸, 사이클로프로필, 1-메틸-1H-테트라졸-5-일 및 아미노카보닐로부터 선택된다.
- [0333] 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 H, 메틸, 에틸, 2-하이드록시에틸, 2-(N-메틸아미노)에틸, 2-(N-{테트라하이드로-2H-피란-4-일}아미노)에틸, 사이클로프로필 및 1-메틸-1H-테트라졸-5-일로부터 선택된다.
- [0334] 몇몇 실시형태에 있어서, Y^1 과 R^8 은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 할로 치환체로 선택적으로 치환되는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성한다.
- [0335] 몇몇 실시형태에 있어서, Y^1 과 R^8 은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, Cl 및 F로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성

한다.

- [0336] 몇몇 실시형태에 있어서, Y^1 과 R^8 은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, Cl 및 F로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로알킬기를 형성한다.
- [0337] 몇몇 실시형태에 있어서, Y^1 과 R^8 은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 2-플루오로사이클로펜틸기를 형성한다.
- [0338] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^9 는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-6원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-3} 알킬-, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬-, 4-6원 헤테로사이클로알킬- C_{1-3} 알킬-, CN, OR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$ 및 $S(O)_2NR^kR^k$ 로부터 선택되되, 여기서 R^9 중 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-6원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-3} 알킬-, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬- 및 4-6원 헤테로사이클로알킬- C_{1-3} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0339] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^9 는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-6원 헤테로사이클로알킬, OR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$ 및 NR^kR^k 로부터 선택되되, 여기서 R^9 중 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 및 4-6원 헤테로사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0340] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^9 는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, CN, OR^k 및 NR^kR^k 로부터 선택되되, 여기서 R^9 중의 C_{1-6} 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0341] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^9 는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, CN, OR^k 및 NR^kR^k 로부터 선택되되, 여기서 R^9 중의 C_{1-6} 알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0342] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^9 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, OR^k 및 NR^kR^k 로부터 선택된다.
- [0343] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^9 는 독립적으로 메틸, OH, N-메틸아미노 및 N-(테트라하이드로피란-4-일)아미노로부터 선택된다.
- [0344] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^a 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^a 중의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0345] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^a 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^a 중의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7

원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0346] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^a는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^a 중 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0347] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^a는 H, C₁₋₆ 알킬 및 아이소옥사졸-5-일메틸로부터 선택되되; 여기서 상기 아이소옥사졸-5-일메틸은 메틸로 치환된다.

[0348] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^a는 H이다.

[0349] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^b는 독립적으로 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, OR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c 및 S(O)₂NR^cR^c로부터 선택되되, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, 페닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0350] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^b는 독립적으로 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₆ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-6원 헤테로사이클로알킬, OR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c 및 NR^cR^c로부터 선택되되, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, 페닐, C₃₋₆ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 및 4-6원 헤테로사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0351] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^b는 독립적으로 할로, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, OR^c 및 C(O)NR^cR^c로부터 선택되되, 여기서 C₁₋₆ 알킬 및 C₃₋₆ 사이클로알킬은 각각 D, C₁₋₆ 알킬 및 OH로부터 선택된 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R^c기는 독립적으로 H 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택된다.

[0352] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^b는 독립적으로 플루오로, 메틸, CD₃, 하이드록시메틸, 메톡시, C(O)NH₂, 사이클로프로필 및 3-메틸아이소옥사졸-5-일로부터 선택된다.

[0353] 몇몇 실시형태에 있어서:

[0354] 각각의 R^c는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₄ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^c 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₄ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0355] 각각의 R^d는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, OH, NO₂, CN, 할로, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노, 티오, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설퍼닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 카바미, C₁₋₆ 알킬카바

밀, 다이(C₁₋₆ 알킬)카바밀, 카복시, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알킬카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되되, 여기서 R^d 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0356] 각각의 R^f는 독립적으로 OH, NO₂, CN, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 사이아노-C₁₋₆ 알킬, HO-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노, 티오, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설피닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 카바밀, C₁₋₆ 알킬카바밀, 다이(C₁₋₆ 알킬)카바밀, 카복시, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알킬카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택된다.

[0357] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^c는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 할로알킬로부터 선택되되, 여기서 R^c 중 C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 할로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고 각각의 R^d는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, OH, CN, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노 및 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노로부터 선택된다.

[0358] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^c기는 독립적으로 H 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고; 그리고 각각의 R^d는 독립적으로 D, C₁₋₆ 알킬 및 OH로부터 선택된다.

[0359] 몇몇 실시형태에 있어서, 2개의 R^c 치환체는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성한다.

[0360] 몇몇 실시형태에 있어서, 2개의 R^c 치환체는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성한다.

[0361] 몇몇 실시형태에 있어서, 2개의 R^c 치환체는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성한다.

[0362] 몇몇 실시형태에 있어서, 2개의 R^c 치환체는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, D 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성한다.

[0363] 몇몇 실시형태에 있어서, 2개의 R^c 치환체는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 메틸로 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성한다.

[0364] 몇몇 실시형태에 있어서:

[0365] 각각의 R^k는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₄ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋

$_4$ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^k 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-4} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0366] 각각의 R^q 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, OH, NO_2 , CN, 할로, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설퍼닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되되, 여기서 R^q 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0367] 각각의 R^q 는 독립적으로 OH, NO_2 , CN, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 사이아노- C_{1-6} 알킬, HO- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설퍼닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택된다.

[0368] 몇몇 실시형태에 있어서:

[0369] 각각의 R^k 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-4} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^k 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-4} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0370] 각각의 R^q 는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, OH, CN, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐로부터 선택된다.

[0371] 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 R^k 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬 및 4-7원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되되, 여기서 R^k 중 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬 및 4-7원 헤테로사이클로알킬은 각각 선택적으로 1

또는 2개의 독립적으로 선택된 C₁₋₆ 알킬기로 선택적으로 치환된다.

- [0372] 몇몇 실시형태에 있어서:
- [0373] X²는 N 또는 CR²이고;
- [0374] X⁴는 N 또는 CR⁴이고;
- [0375] X⁵는 N 또는 CR⁵이고;
- [0376] X⁶은 N 또는 CR⁶이고;
- [0377] X⁷은 N 또는 CR⁷이고;
- [0378] Y¹은 C₁₋₆ 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로겐은 F이고;
- [0379] R¹은 H, D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, OR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)₂R^a 및 S(O)₂NR^aR^a로부터 선택되되, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0380] R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, CN, OR^a 및 SR^a로부터 선택되되, 여기서 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷ 중 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일 및 C₁₋₆ 할로는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0381] R⁸은 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되되, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^g 치환체로 선택적으로 치환되거나;
- [0382] 또는 Y¹과 R⁸은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^g기로 선택적으로 치환되는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로알킬기를 형성하고;
- [0383] 각각의 R⁹는 독립적으로 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, CN, OR^k 및 NR^kR^k로부터 선택되되, 여기서 R⁹ 중의 C₁₋₆ 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0384] 각각의 R^b는 독립적으로 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, OR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c 및 S(O)₂NR^cR^c로부터 선택되되, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, 페닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 선택적으로 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0385] 각각의 R^c는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 할로알킬로부터 선택되되, 여기서 R^c 중 C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 할로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

- [0386] 각각의 R^d 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, OH, NO_2 , CN, 할로, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되고;
- [0387] 각각의 R^e 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 6-10원 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-10원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0388] 각각의 R^k 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-4} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} 알킬-로부터 선택되고;
- [0389] 각각의 R^q 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, OH, NO_2 , CN, 할로, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, 티오, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택된다.
- [0390] 몇몇 실시형태에 있어서:
- [0391] X^2 는 N 또는 CR^2 이고;
- [0392] X^4 는 CR^4 이고;
- [0393] X^5 는 CR^5 또는 N이고;
- [0394] X^6 은 N 또는 CR^6 이고;
- [0395] X^7 은 CR^7 이고;
- [0396] Y^1 은 C_{1-6} 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로젠은 F로부터 선택되고, 할로알킬은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 Y^2 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0397] R^1 은 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{5-10} 원 헤테로아릴, C_{5-10} 원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, $C(O)NR^aR^a$ 및 $C(O)OR^a$ 로부터 선택되되, 여기서 R^1 중 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{5-10} 원 헤테로아릴, C_{5-10} 원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0398] R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되되, 여기서 R^2 ,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^h 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0399] 또는 Y^1 과 R^8 은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성하고; 그리고

[0400] R^8 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{5-10} 원 헤테로아릴, C_{5-10} 원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^8 중 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{5-10} 원 헤테로아릴, C_{5-10} 원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0401] 몇몇 실시형태에 있어서:

[0402] X^2 는 N 또는 CR^2 이고;

[0403] X^4 는 CR^4 이고;

[0404] X^5 는 CH 또는 N이고;

[0405] X^6 은 N 또는 CR^6 이고;

[0406] X^7 은 CH이고;

[0407] Y^1 은 CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CF_3 , $CFHY^2$ 또는 $CF(Y^2)_2$ 이고;

[0408] Y^2 는 D 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0409] R^1 은 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-, $C(O)NR^aR^a$ 및 $C(O)OR^a$ 로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0410] 또는 Y^1 과 R^8 은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로알킬 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0411] R^2 는 H이고;

[0412] R^3 은 H이고;

[0413] R^4 는 H 또는 할로이고;

[0414] R^6 은 H 또는 할로이고; 그리고

[0415] R^8 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^8 중 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0416] 몇몇 실시형태에 있어서:

[0417] X^2 는 N 또는 CR^2 이고;

[0418] X^4 는 CR^4 이고;

- [0419] X^5 는 N 또는 CR^5 이고;
- [0420] X^6 은 N 또는 CR^6 이고;
- [0421] X^7 은 CR^7 이고;
- [0422] X^5 및 X^6 중 0 또는 1개는 N이고;
- [0423] R^2 는 H, 할로, CN, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;
- [0424] R^3 은 H, 할로, CN, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;
- [0425] R^4 는 H, 할로, CN, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;
- [0426] R^5 는 H, 할로, CN, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;
- [0427] R^6 은 H, 할로, CN, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;
- [0428] R^7 은 H, 할로, CN, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;
- [0429] R^1 은 H, D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, OR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aS(O)NR^aR^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $S(O)_2R^a$ 및 $S(O)_2NR^aR^a$ 로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0430] Y^1 은 C_{1-6} 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로는 독립적으로 Cl 및 F로부터 선택되고;
- [0431] R^8 은 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환되거나; 또는
- [0432] Y^1 과 R^8 은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, Cl 및 F로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-원 사이클로알킬기를 형성하고;
- [0433] 각각의 R^9 는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-6원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-3} 알킬-, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬-, 4-6원 헤테로사이클로알킬- C_{1-3} 알킬-, CN, OR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$ 및 $S(O)_2NR^kR^k$ 로부터 선택되며, 여기서 R^9 중 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-6원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-3} 알킬-, C_{3-6} 사이클로알킬- C_{1-3} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬- 및 4-6원 헤테로사이클로알킬- C_{1-3} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0434] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테

로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^a 중의 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0435] 각각의 R^b는 독립적으로 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 6-10원 아릴, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, OR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c 및 S(O)₂NR^cR^c로부터 선택되되, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, 페닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 선택적으로 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0436] 각각의 R^d는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, OH, NO₂, CN, 할로, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노, 티오, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설피닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 카바밀, C₁₋₆ 알킬카바밀, 다이(C₁₋₆ 알킬)카바밀, 카복시, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알킬카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되되, 여기서 R^d 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^f 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0437] 각각의 R^f는 독립적으로 OH, NO₂, CN, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 사이아노-C₁₋₆ 알킬, HO-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노, 티오, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설피닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 카바밀, C₁₋₆ 알킬카바밀, 다이(C₁₋₆ 알킬)카바밀, 카복시, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알킬카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되고;

[0438] 각각의 R^k는 독립적으로 H, D, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₄ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^k 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₄ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0439] 각각의 R^q는 독립적으로 D, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬,

5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, OH, NO₂, CN, 할로, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노, 티오, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설퍼닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 카바밀, C₁₋₆ 알킬카바밀, 다이(C₁₋₆ 알킬)카바밀, 카복시, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알킬카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택되, 여기서 R^q 중 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬-, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 Rⁿ 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0440] 각각의 Rⁿ은 독립적으로 OH, NO₂, CN, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일, C₂₋₆ 알킨일, C₁₋₆ 할로알킬, 사이아노-C₁₋₆ 알킬, HO-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노, 티오, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬설퍼닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, 카바밀, C₁₋₆ 알킬카바밀, 다이(C₁₋₆ 알킬)카바밀, 카복시, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알킬카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬아미노카보닐아미노 및 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택된다.

[0441] 몇몇 실시형태에 있어서:

[0442] X²는 N 또는 CR²이고;

[0443] X⁴는 CR⁴이고;

[0444] X⁵는 N 또는 CR⁵이고;

[0445] X⁶은 N 또는 CR⁶이고;

[0446] X⁷은 CR⁷이고;

[0447] X⁵ 및 X⁶ 중 0 또는 1개는 N이고;

[0448] R²는 H이고;

[0449] R³은 H이고;

[0450] R⁴는 H, 할로 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[0451] R⁵는 H이고;

[0452] R⁶은 H 또는 할로이고;

[0453] R⁷은 H이고;

[0454] R¹은 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, 5-6원 헤테로아릴, C(O)NR^aR^a 및 C(O)OR^a로부터 선택되, 여기서 C₁₋₆ 알킬, 페닐 및 5-6원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;

- [0455] Y^1 은 C_{1-6} 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로는 F이고;
- [0456] R^8 은 H, C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되되, 여기서 C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환되거나; 또는
- [0457] Y^1 과 R^8 은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 1 또는 2개의 F로 선택적으로 치환되는 4-, 5- 또는 6-원 사이클로알킬기를 형성하고;
- [0458] 각각의 R^9 는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, CN, OR^k 및 NR^kR^k 로부터 선택되되, 여기서 R^9 중의 C_{1-6} 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0459] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^a 중의 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0460] 각각의 R^b 는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ 및 $S(O)_2NR^cR^c$ 로부터 선택되되, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 페닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0461] 각각의 R^c 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되되, 여기서 R^c 중 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0462] 각각의 R^d 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, OH, CN, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노로부터 선택되고;
- [0463] 각각의 R^k 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-4} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} 알킬-로부터 선택되되, 여기서 R^k 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-4} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고
- [0464] 각각의 R^q 는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, OH, CN, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 다이(C_{1-6} 알킬)아미노, C_{1-6} 알킬설포닐, 카바밀, C_{1-6} 알킬카바밀, 다이(C_{1-6} 알킬)카바밀, 카복시, C_{1-6} 알킬카보닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, C_{1-6} 알킬카보닐아미노, C_{1-6} 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C_{1-6} 알킬아미노설포닐 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노설포닐로부터 선택된다.
- [0465] 몇몇 실시형태에 있어서:

- [0466] X^2 는 N 또는 CR^2 이고;
- [0467] X^4 는 CR^4 이고;
- [0468] X^5 는 N 또는 CR^5 이고;
- [0469] X^6 은 N 또는 CR^6 이고;
- [0470] X^7 은 CR^7 이고;
- [0471] X^5 및 X^6 중 0 또는 1개는 N이고;
- [0472] R^2 는 H이고;
- [0473] R^3 은 H이고;
- [0474] R^4 는 H, 할로 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0475] R^5 는 H이고;
- [0476] R^6 은 H 또는 할로이고;
- [0477] R^7 은 H이고;
- [0478] R^1 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, 페닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴 및 1,2,4-트리아아졸릴로부터 선택되되; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴 및 1,2,4-트리아아졸릴은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0479] Y^1 은 C_{1-6} 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로는 F이고;
- [0480] R^8 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴로부터 선택되되, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 및 5-6원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환되거나; 또는
- [0481] Y^1 과 R^8 은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 1개의 F로 선택적으로 치환되는 4-, 5- 또는 6-원 사이클로알킬기를 형성하고;
- [0482] 각각의 R^9 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, OR^k , 및 NR^kR^k 로부터 선택되고;
- [0483] 각각의 R^a 는 H, C_{1-6} 알킬 및 아이소옥사졸-5-일메틸로부터 선택되되; 여기서 상기 아이소옥사졸-5-일메틸은 메틸로 치환되고 상기 C_{1-6} 알킬은 OH에 의해 선택적으로 치환되고;
- [0484] 각각의 R^b 는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, OR^c 및 $C(O)NR^cR^c$ 로부터 선택되되, 여기서 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0485] 각각의 R^c 기는 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0486] 각각의 R^d 는 독립적으로 D, C_{1-6} 알킬 및 OH로부터 선택되고; 그리고
- [0487] 각각의 R^k 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬 및 4-7원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되되, 여기서

R^k 중 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬 및 4-7원 헤테로사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 치환된다.

- [0488] 몇몇 실시형태에 있어서:
- [0489] X^2 는 N 또는 CR^2 이고;
- [0490] X^4 는 CR^4 이고;
- [0491] X^5 는 N 또는 CR^5 이고;
- [0492] X^6 은 N 또는 CR^6 이고;
- [0493] X^7 은 CR^7 이고;
- [0494] X^5 및 X^6 중 0 또는 1개는 N이고;
- [0495] R^2 는 H이고;
- [0496] R^3 은 H이고;
- [0497] R^4 는 H, F, 또는 메틸이고;
- [0498] R^5 는 H이고;
- [0499] R^6 은 H 또는 F이고;
- [0500] R^7 은 H이고;
- [0501] Y^1 은 CF_3 , CHF_2 , CH_2F 또는 CF_2CF_3 이고;
- [0502] R^1 은 H, 메틸, CF_3 , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, 페닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴 및 1,2,4-트리아졸릴로부터 선택되되, 여기서 페닐, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴 및 1,2,4-트리아졸릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0503] R^8 은 H, 메틸, 에틸, 2-하이드록시에틸, 2-(N-메틸아미노)에틸, 2-(N-{테트라하이드로-2H-피란-4-일}아미노)에틸, 사이클로프로필 및 1-메틸-1H-테트라졸-5-일로부터 선택되거나;
- [0504] 또는 Y^1 과 R^8 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 2-플루오로사이클로펜틸 고리를 형성하고;
- [0505] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, 메틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필 및 (3-메틸아이소옥사졸-5-일)메틸로부터 선택되고; 그리고
- [0506] 각각의 R^b 는 독립적으로 플루오로, 메틸, CD_3 , 하이드록시메틸, 메톡시, $C(O)NH_2$ 및 사이클로프로필로부터 선택된다.
- [0507] 몇몇 실시형태에 있어서:
- [0508] X^2 는 N 또는 CR^2 이고;
- [0509] X^4 는 CR^4 이고;
- [0510] X^5 는 N 또는 CR^5 이고;

- [0511] X^6 은 N 또는 CR^6 이고;
- [0512] X^7 은 CR^7 이고;
- [0513] X^5 및 X^6 중 0 또는 1개는 N이고;
- [0514] R^2 는 H이고;
- [0515] R^3 은 H이고;
- [0516] R^4 는 H, F, 또는 메틸이고;
- [0517] R^5 는 H이고;
- [0518] R^6 은 H 또는 F이고;
- [0519] R^7 은 H이고;
- [0520] Y^1 은 CF_3 , CHF_2 , CH_2F 또는 CF_2CF_3 이고;
- [0521] R^1 은 H, 메틸, CF_3 , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, 페닐, 티아졸-5-일, 티아졸-2-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 옥사졸-5-일, 피리미딘-5-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 아이소옥사졸-5-일 및 1,2,4-트리아졸-1-일로부터 선택되되, 여기서 페닐, 티아졸-5-일, 티아졸-2-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 옥사졸-5-일, 피리미딘-5-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 아이소옥사졸-5-일 및 1,2,4-트리아졸-1-일은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0522] R^8 은 H, 메틸, 에틸, 2-하이드록시에틸, 2-(N-메틸아미노)에틸, 2-(N-{테트라하이드로-2H-피란-4-일}아미노)에틸, 사이클로프로필 및 1-메틸-1H-테트라졸-5-일로부터 선택되거나;
- [0523] 또는 Y^1 과 R^8 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 2-플루오로사이클로펜틸 고리를 형성하고;
- [0524] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, 메틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필 및 (3-메틸아이소옥사졸-5-일)메틸로부터 선택되고; 그리고
- [0525] 각각의 R^b 는 독립적으로 플루오로, 메틸, CD_3 , 하이드록시메틸, 메톡시, $C(O)NH_2$ 및 사이클로프로필로부터 선택된다.
- [0526] 몇몇 실시형태에 있어서:
- [0527] X^2 는 N 또는 CR^2 이고;
- [0528] X^4 는 CR^4 이고;
- [0529] X^5 는 N 또는 CR^5 이고;
- [0530] X^6 은 N 또는 CR^6 이고;
- [0531] X^7 은 CR^7 이고;
- [0532] X^5 및 X^6 중 0 또는 1개는 N이고;
- [0533] R^2 는 H이고;
- [0534] R^3 은 H이고;

- [0535] R^4 는 H, 할로 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0536] R^5 는 H이고;
- [0537] R^6 은 H 또는 할로이고;
- [0538] R^7 은 H이고;
- [0539] R^1 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, 3-6원 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 5-6원 헤테로사이클로알킬, $C(O)NR^aR^a$ 및 $C(O)OR^a$ 로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, 페닐, 3-6원 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 5-6원 헤테로사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0540] Y^1 은 C_{1-6} 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로는 F이고;
- [0541] R^8 은 H, C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^9 치환체로 선택적으로 치환되거나;
- [0542] Y^1 과 R^8 은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 1 또는 2개의 F로 선택적으로 치환되는 4-, 5- 또는 6-원 사이클로알킬기를 형성하고;
- [0543] 각각의 R^9 는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, CN, OR^k 및 NR^kR^k 로부터 선택되며, 여기서 R^9 중의 C_{1-6} 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^i 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0544] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^a 중 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-6} 알킬-은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0545] 각각의 R^b 는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ 및 $S(O)_2NR^cR^c$ 로부터 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, 6-10원 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 4-10원 헤테로사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0546] 각각의 R^c 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되며, 여기서 R^c 중 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0547] 각각의 R^d 는 독립적으로 D, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, OH, CN, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노 및 다이(C_{1-6} 알킬)아미노로부터 선택되고;
- [0548] 각각의 R^k 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐- C_{1-4} 알킬-, C_{3-7} 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬-, 5-6원 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} 알킬-로부터 선택되며, 여기서 R^k 중 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 할로알킬, 페닐, C_{3-7}

사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 페닐-C₁₋₄ 알킬-, C₃₋₇ 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-, 5-6원 헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬- 및 4-7원 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^q 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0549] 각각의 R^q는 독립적으로 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, OH, CN, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐, 카바밀, C₁₋₆ 알킬카바밀, 다이(C₁₋₆ 알킬)카바밀, 카복시, C₁₋₆ 알킬카보닐, C₁₋₆ 알콕시카보닐, C₁₋₆ 알킬카보닐아미노, C₁₋₆ 알킬설포닐아미노, 아미노설포닐, C₁₋₆ 알킬아미노설포닐 및 다이(C₁₋₆ 알킬)아미노설포닐로부터 선택된다.

[0550] 몇몇 실시형태에 있어서:

[0551] X²는 N 또는 CR²이고;

[0552] X⁴는 CR⁴이고;

[0553] X⁵는 N 또는 CR⁵이고;

[0554] X⁶은 N 또는 CR⁶이고;

[0555] X⁷은 CR⁷이고;

[0556] X⁵ 및 X⁶ 중 0 또는 1개는 N이고;

[0557] R²는 H이고;

[0558] R³은 H이고;

[0559] R⁴는 H, 할로 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[0560] R⁵는 H이고;

[0561] R⁶은 H 또는 할로이고;

[0562] R⁷은 H이고;

[0563] R¹은 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C(O)OR^a, C(O)NR^aR^a, 페닐, 사이클로프로필, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 피페리딘일로부터 선택되되; 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 페닐, 사이클로프로필, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 피페리딘일은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0564] Y¹은 C₁₋₆ 할로알킬이되, 여기서 각각의 할로는 F이고;

[0565] R⁸은 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴로부터 선택되되, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬 및 5-6원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R⁹ 치환체로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0566] Y¹과 R⁸은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 1개의 F로 선택적으로 치환되는 4-, 5- 또는 6-원 사이클로알킬기를 형성하고;

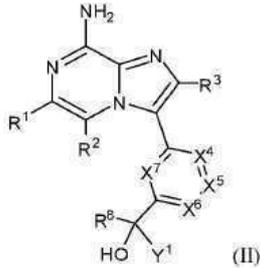
[0567] 각각의 R⁹는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, OR^k, 및 NR^kR^k로부터 선택되고;

- [0568] 각각의 R^a 는 H, C_{1-6} 알킬 및 아이소옥사졸-5-일메틸로부터 선택되되; 여기서 상기 아이소옥사졸-5-일메틸은 메틸로 치환되고 상기 C_{1-6} 알킬은 OH에 의해 선택적으로 치환되고;
- [0569] 각각의 R^b 는 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, OR^c 및 $C(O)NR^cR^c$ 로부터 선택되되, 여기서 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^d 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0570] 각각의 R^c 기는 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0571] 각각의 R^d 는 독립적으로 D, C_{1-6} 알킬 및 OH로부터 선택되고; 그리고
- [0572] 각각의 R^k 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬 및 4-7원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되되, 여기서 R^k 중 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬 및 4-7원 헤테로사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 치환된다.
- [0573] 몇몇 실시형태에 있어서:
- [0574] X^2 는 N 또는 CR^2 이고;
- [0575] X^4 는 CR^4 이고;
- [0576] X^5 는 N 또는 CR^5 이고;
- [0577] X^6 은 N 또는 CR^6 이고;
- [0578] X^7 은 CR^7 이고;
- [0579] 0 또는 1개의 X^5 및 X^6 은 N이고;
- [0580] R^2 는 H이고;
- [0581] R^3 은 H이고;
- [0582] R^4 는 H, F, 메틸 또는 CD_3 이고;
- [0583] R^5 는 H이고;
- [0584] R^6 은 H 또는 F이고;
- [0585] R^7 은 H이고;
- [0586] Y^1 은 CF_3 , CHF_2 , CH_2F 또는 CF_2CF_3 이고;
- [0587] R^1 은 H, 메틸, CF_3 , $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aR^a$, 페닐, 사이클로프로필, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 피페리딘일로부터 선택되되, 여기서 페닐, 사이클로프로필, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 아이소옥사졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 및 피페리딘일은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R^b 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0588] R^8 은 H, 메틸, 하이드록시메틸, 에틸, 2-하이드록시에틸, 2-(N-메틸아미노)에틸, 2-(N-{테트라하이드로-2H-피란-4-일}아미노)에틸, 사이클로프로필 및 1-메틸-1H-테트라졸-5-일로부터 선택되거나;
- [0589] 또는 Y^1 과 R^8 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 2-플루오로사이클로펜틸 고리를 형성하고;

[0590] 각각의 R^a는 독립적으로 H, 메틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필 및 (3-메틸아이소옥사졸-5-일)메틸로부터 선택되고; 그리고

[0591] 각각의 R^b는 독립적으로 플루오로, 메틸, CD₃, 하이드록시메틸, 메톡시, C(O)NH₂ 및 사이클로프로필로부터 선택된다.

[0592] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0593]

[0594] 식 중, 변수 R¹, R², R³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, R⁸ 및 Y¹은 화학식 (I)의 화합물에 대해서 본 명세서에 제공된 정의에 따라서 정의된다.

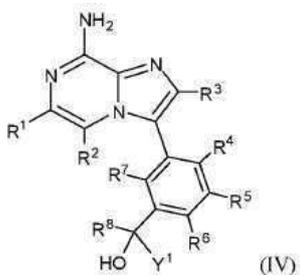
[0595] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0596]

[0597] 식 중, 변수 R¹, R³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, R⁸ 및 Y¹은 화학식 (I)의 화합물에 대해서 본 명세서에 제공된 정의에 따라서 정의된다.

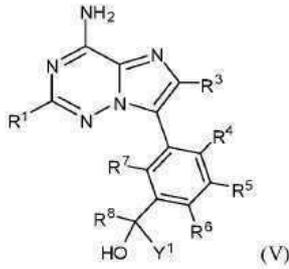
[0598] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0599]

[0600] 식 중, 변수 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 및 Y¹은 화학식 (I)의 화합물에 대해서 본 명세서에 제공된 정의에 따라서 정의된다.

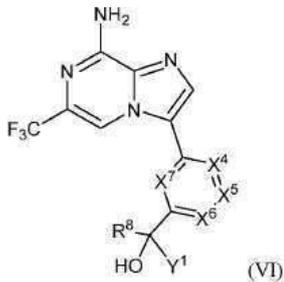
[0601] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0602]

[0603] 식 중, 변수 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 및 Y^1 은 화학식 (I)의 화합물에 대해서 본 명세에서 제공된 정의에 따라서 정의된다.

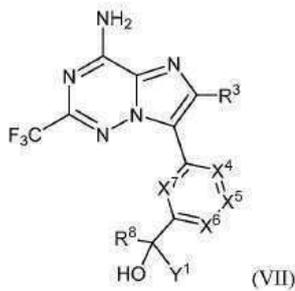
[0604] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (VI)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0605]

[0606] 식 중, 변수 X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^8 및 Y^1 은 화학식 (I)의 화합물에 대해서 본 명세에서 제공된 정의에 따라서 정의된다.

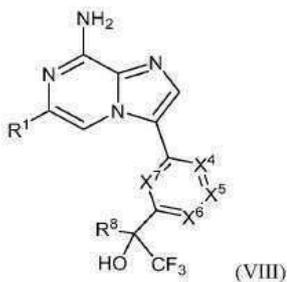
[0607] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (VII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0608]

[0609] 식 중, 변수 X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^8 및 Y^1 은 화학식 (I)의 화합물에 대해서 본 명세에서 제공된 정의에 따라서 정의된다.

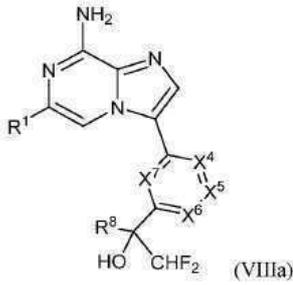
[0610] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (VIII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0611]

[0612] 식 중, 변수 R^1 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , 및 R^8 은 화학식 (I)의 화합물에 대해서 본 명세에서 제공된 정의에 따라서 정의된다.

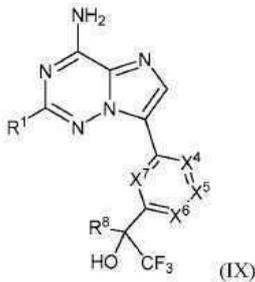
[0613] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (VIIIa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0614]

[0615] 식 중, 변수 R^1 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , 및 R^8 은 화학식 (I)의 화합물에 대해서 본 명세에서 제공된 정의에 따라서 정의된다.

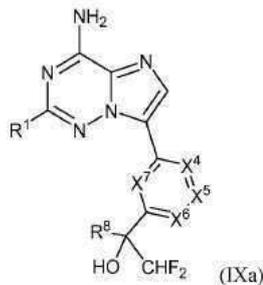
[0616] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IX)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0617]

[0618] 식 중, 변수 R^1 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , 및 R^8 은 화학식 (I)의 화합물에 대해서 본 명세에서 제공된 정의에 따라서 정의된다.

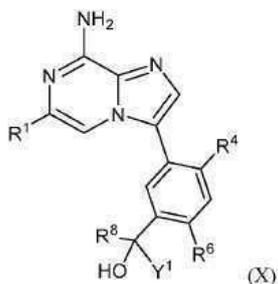
[0619] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IXa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0620]

[0621] 식 중, 변수 R^1 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , 및 R^8 은 화학식 (I)의 화합물에 대해서 본 명세에서 제공된 정의에 따라서 정의된다.

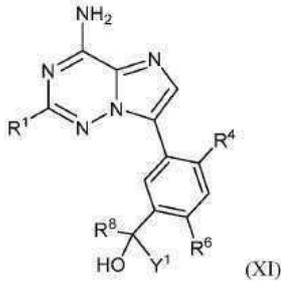
[0622] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0623]

[0624] 식 중, 변수 R^1 , R^4 , R^6 , R^8 및 Y^1 은 화학식 (I)의 화합물에 대해서 본 명세에서 제공된 정의에 따라서 정의된다.

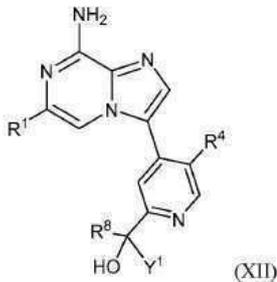
[0625] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (XI)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0626]

[0627] 식 중, 변수 R^1 , R^4 , R^6 , R^8 및 Y^1 은 화학식 (I)의 화합물에 대해서 본 명세에서 제공된 정의에 따라서 정의된다.

[0628] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0629]

[0630] 식 중, 변수 R^1 , R^4 , R^8 및 Y^1 은 화학식 (I)의 화합물에 대해서 본 명세에서 제공된 정의에 따라서 정의된다.

[0631] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (XIII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0632]

[0633] 식 중, 변수 R^1 , X^4 , X^6 , R^8 및 Y^1 은 화학식 (I)의 화합물에 대해서 본 명세에서 제공된 정의에 따라서 정의된다.

[0634] 명확을 기하기 위하여, 개별의 실시형태의 맥락에서 기재된 본 발명의 소정의 특징은, 또한 단일의 실시형태에서 조합하여 제공될 수 있는 것이 더욱 이해된다. 역으로, 간략화를 기하기 위하여, 단일의 실시형태의 맥락에서 기재된 본 발명의 각종 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공될 수 있다.

[0635] 본 명세서에서의 다양한 개소에서, 2가의 결합 치환체가 기재된다. 각 2가 연결 치환체는 결합 치환체의 앞뒤 형태 둘 다를 포함하는 것이 구체적으로 의도된다. 예를 들어, $-NR(CR'R'')_n-$ 은 $-NR(CR'R'')_n-$ 및 $-(CR'R'')_nNR-$ 을 둘 다 포함한다. 이 구조가 연결기를 명확하게 필요로 할 경우, 그 기에 대해서 열거된 마쿠시 변수는 연결기인 것으로 이해된다.

[0636] 용어 "n-원"(여기서 n은 정수임)은 전형적으로 고리-형성 원자의 개수가 n인 모이어티 내 고리-형성 원자의 수를 기술한다. 예를 들어, 피페리딘일은 6-원 헤테로사이클로알킬 고리의 예이고, 피라졸릴은 5-원 헤테로아릴 고리의 예이고, 피리딜은 6-원 헤테로아릴 고리의 예이고, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌은 10-원 사이클로

알킬기의 예이다.

- [0637] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "각각의 '변수'가 로부터 독립적으로 선택되는"이란 "각각의 경우에 '변수'가 로부터 선택되는" 것과 실질적으로 동일한 것을 의미한다.
- [0638] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "선택적으로 치환된"은 미치환된 또는 치환된을 의미한다. 치환체는 독립적으로 선택되고, 치환은 임의의 화학적으로 접근 가능한 위치에 있을 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치환된"은, 수소 원자가 제거되고 치환체에 의해 대체된 것을 의미한다. 단일의 2가 치환체, 예컨대, 옥소는, 2개의 수소 원자를 대체할 수 있다. 주어진 원자에서의 치환은 원자가에 의해 제한되는 것이 이해되어야 한다.
- [0639] 정의를 통해서, 용어 " C_{n-m} "은 종말점을 포함하는 범위를 나타내며, 여기서 n 및 m 은 정수이고 탄소의 수를 나타낸다. 그 예는 C_{1-4} , C_{1-6} 등을 포함한다.
- [0640] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 이용되는 용어 " C_{n-m} 알킬"은, n 내지 m 개의 탄소를 갖는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 포화 탄화수소기를 지칭한다. 알킬 모이어티의 예는, 화학기, 예컨대, 메틸(Me), 에틸(Et), n -프로필(n -Pr), 아이소프로필(iPr), n -부틸, *tert*-부틸, 아이소부틸, *sec*-부틸; 고차 동족체, 예컨대, 2-메틸-1-부틸, n -펜틸, 3-펜틸, n -헥실, 1,2,2-트라이메틸프로필 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0641] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, " C_{n-m} 알켄일"은 1개 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖고 n 내지 m 개의 탄소를 갖는 알킬기를 지칭한다. 알켄일기의 예는, 에틸일, n -프로펜일, 아이소프로펜일, n -부틸일, *sec*-부틸일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알켄일 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0642] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, " C_{n-m} 알킨일"은 1개 이상의 3중 탄소-탄소 결합을 갖고 n 내지 m 개의 탄소를 갖는 알킬기를 지칭한다. 알킨일기의 예는, 에틸일, 프로핀-1-일, 프로핀-2-일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킨일 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0643] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 이용되는 용어 " C_{n-m} 알콕시"는, 화학식 $-O$ -알킬의 기를 지칭여기서 알킬기는 n 내지 m 개의 탄소를 갖는다. 알콕시기의 예는, 메톡시, 에톡시, 프로폭시(예컨대, n -프로폭시 및 아이소프로폭시), 부톡시(예컨대, n -부톡시 및 *tert*-부톡시) 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0644] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노"는 화학식 $-NH_2$ 의 기를 지칭한다.
- [0645] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 이용되는 용어 "아릴"은, 단환식 또는 (예컨대, 2, 3 또는 4개의 융합된 고리를 갖는) 다환식일 수 있는, 방향족 탄화수소기를 지칭한다. 용어 " C_{n-m} 아릴"은 n 내지 m 개의 고리 탄소 원자를 갖는 아릴기를 지칭한다. 아릴기는, 예컨대, 페닐, 나프틸, 안트라센일, 페난트렌일, 인단일, 인덴일 등을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 아릴기는 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 아릴기는 페닐 또는 나프틸이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 아릴기는 페닐이다.
- [0646] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "할로"는 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 할로는 F, Cl 또는 Br이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 할로는 F 또는 Cl이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 할로는 Cl이다.
- [0647] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, " C_{n-m} 할로알콕시"는 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는 화학식 $-O$ -할로알킬의 기를 지칭한다. 할로알콕시기의 예는 OCF_3 및 $OCHF_2$ 를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 할로알콕시기는 단지 플루오린화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0648] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 이용되는 용어 " C_{n-m} 할로알킬"은, 1개

의 할로젠 원자 내지 동일 또는 상이할 수 있는 $2s+1$ 할로젠 원자를 갖는 알킬기를 지칭하며, 여기서 "s"는 알킬기 내 탄소원자의 수이고, 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 할로알킬기는 단지 플루오린화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다. 할로알킬기의 예는 CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 등을 포함한다.

- [0649] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{n-m} 알킬아미노"는 화학식 $-NH(\text{알킬})$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0650] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{n-m} 알콕시카보닐"은 화학식 $-C(O)O\text{-알킬}$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0651] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{n-m} 알킬카보닐"은 화학식 $-C(O)\text{-알킬}$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0652] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{n-m} 알킬카보닐아미노"는 화학식 $-NHC(O)\text{-알킬}$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0653] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{n-m} 알킬설폰닐아미노"는 화학식 $-NHS(O)_2\text{-알킬}$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0654] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노설폰닐"은 화학식 $-S(O)_2NH_2$ 의 기를 지칭한다.
- [0655] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{n-m} 알킬아미노설폰닐"은 화학식 $-S(O)_2NH(\text{알킬})$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0656] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "다이(C_{n-m} 알킬)아미노설폰닐"은 화학식 $-S(O)_2N(\text{알킬})_2$ 의 기를 지칭하되, 여기서 각각의 알킬기는 독립적으로 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 알킬기는, 독립적으로, 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0657] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노설폰닐아미노"는 화학식 $-NHS(O)_2NH_2$ 의 기를 지칭한다.
- [0658] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{n-m} 알킬아미노설폰닐아미노"는 화학식 $-NHS(O)_2NH(\text{알킬})$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0659] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "다이(C_{n-m} 알킬)아미노설폰닐아미노"는 화학식 $-NHS(O)_2N(\text{알킬})_2$ 의 기를 지칭하되, 여기서 각각의 알킬기는 독립적으로 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 알킬기는, 독립적으로, 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0660] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 이용되는 용어 "아미노카보닐아미노"는, 화학식 $-NHC(O)NH_2$ 의 기를 지칭한다.
- [0661] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{n-m} 알킬아미노카보닐아미노"는 화학식 $-NHC(O)NH(\text{알킬})$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0662] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "다이(C_{n-m} 알킬)아미노카보닐아미노"는 화학식 $-NHC(O)N(\text{알킬})_2$ 의 기를 지칭하되, 여기서 각각의 알킬기는 독립적으로 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 알킬기는, 독립적으로, 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.

- [0663] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{n-m} 알킬카바밀"은 화학식 $-C(O)-NH$ (알킬)의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0664] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "티오"는 화학식 $-SH$ 의 기를 지칭한다.
- [0665] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{n-m} 알킬티오"는 화학식 $-S$ -알킬의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0666] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{n-m} 알킬설피닐"은 화학식 $-S(O)$ -알킬의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0667] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{n-m} 알킬설피닐"은 화학식 $-S(O)_2$ -알킬의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0668] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "카바밀"은 화학식 $-C(O)NH_2$ 의 기를 지칭한다.
- [0669] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 이용되는 용어 "카보닐"은 $-C(O)$ -기를 지칭한다.
- [0670] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "사이아노- C_{1-3} 알킬"은 화학식 $-(C_{1-6}$ 알킬렌)-CN의 기를 지칭한다.
- [0671] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $HO-C_{1-6}$ 알킬"은 화학식 $-(C_{1-6}$ 알킬렌)-OH의 기를 지칭한다.
- [0672] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $HO-C_{1-3}$ 알킬"은 화학식 $-(C_{1-3}$ 알킬렌)-OH의 기를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} 알킬"은 화학식 $-(C_{1-6}$ 알킬렌)-O(C_{1-6} 알킬)의 기를 지칭한다.
- [0673] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{1-3} 알콕시- C_{1-3} 알킬"은 화학식 $-(C_{1-3}$ 알킬렌)-O(C_{1-3} 알킬)의 기를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "카복시"는 화학식 $-C(O)OH$ 의 기를 지칭한다.
- [0674] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "다이(C_{n-m} -알킬)아미노"는 화학식 $-N$ (알킬) $_2$ 의 기를 지칭하되, 여기서 2개의 알킬기는 각각, 독립적으로, n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 알킬기는 독립적으로 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0675] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "다이(C_{n-m} -알킬)카바밀"은 화학식 $-C(O)N$ (알킬) $_2$ 의 기를 지칭하되, 여기서 2개의 알킬기는 각각, 독립적으로, n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 알킬기는 독립적으로 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0676] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "사이클로알킬"은 고리화된 알킬 및/또는 알켄일기를 포함하는 비-방향족 환식 탄화수소를 지칭한다. 사이클로알킬기는 단환식 또는 다환식(예컨대, 2개의 융합된 고리를 갖는) 기, 스피로환 및 브리지된 고리(예컨대, 브리지된 바이사이클로알킬기)를 포함할 수 있다. 사이클로알킬기의 고리-형성 탄소 원자는 옥소 또는 설피도(예컨대, $C(O)$ 또는 $C(S)$)에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 또한 사이클로알킬의 정의에는 사이클로펜탄, 사이클로헥산 등의 사이클로알킬 고리, 예를 들어, 벤조 또는 티엔일 유도체에 융합된 (즉, 공통으로 결합을 갖는) 1개 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티가 포함된다. 융합된 방향족 고리를 함유하는 사이클로알킬기는 융합된 방향족 고리의 고리-형성 원자를 포함하는 임의의 고리-형성 원자를 통해서 부착될 수 있다. 사이클로알킬기는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 고리-형성 탄소(C_{3-10})를 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬은 C_{3-10} 단환식 또는 이환식 사이클로알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬은 CH_2F , CHF_2 , CF_3 및 CF_2CF_3 로 선택적으로 치환되는 C_{3-10} 단환식 또는 이환식 사이클로알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬은 C_{3-7} 단환식 사이클로알킬. 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬은 C_{4-10} 스피로환 또는 브리지된 사이클로알킬. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로헵타트리엔일,

노보닐, 노르피닐, 노르카닐, 큐베인(cubane), 아다만탄, 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 바이사이클로[2.1.1]헥실, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 스피로[3.3]헵탄일 등을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

[0677] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "헤테로아릴"은 N, O, S 또는 B로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 탄환식 또는 다환식 방향족 헤테로사이클을 지칭하며, 여기서 임의의 고리 형성 N은 선택적으로 N-옥사이드기이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴 고리는 N, O, S 및 B로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴 모이어티 내 임의의 고리-형성 N은 N-옥사이드일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴은 N, O, S 및 B로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 5-10원 탄환식 또는 이환식 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴은 N, O, S 및 B로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 5-6 단환식 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 5-6 단환식 헤테로아릴 고리이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴기는 1 내지 4개의 고리-형성 헤테로원자, 1 내지 3개의 고리-형성 헤테로원자, 1 내지 2개의 고리-형성 헤테로원자 또는 1개의 고리-형성 헤테로원자를 갖는다. 헤테로아릴기가 1개 초과인 헤테로원자 고리 구성원을 함유할 경우, 헤테로원자는 동일 또는 상이할 수 있다. 헤테로아릴기의 예는 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 피롤, 피라졸, 옥사졸, 아이소옥사졸, 티아졸, 아이소티아졸, 이미다졸, 퓨란, 티오펜, 트리아졸, 테트라졸, 티아다리아졸, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 인돌, 벤조티오펜, 벤조퓨란, 벤즈아이소옥사졸, 이미다조[1,2-b]티아졸, 퓨린, 트리아진, 티에노[3,2-b]피리딘, 이미다조[1,2-a]피리딘, 1,5-나프티리딘, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0678] 5-원 헤테로아릴 고리는 1개 이상(예컨대, 1, 2, 또는 3개)의 고리 원자가 N, O, S 및 B로부터 선택되는 5개의 고리-형성 원자를 갖는 헤테로아릴기이다. 예시적인 5-원 고리 헤테로아릴은 티엔일, 퓨릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 아이소티아졸릴, 아이소옥사졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아다리아졸릴, 1,2,3-옥사다리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아다리아졸릴, 1,2,4-옥사다리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아다리아졸릴, 1,3,4-옥사다리아졸릴 및 1,2-다이하이드로-1,2-아자보린이다.

[0679] 6-원 헤테로아릴 고리는 6개의 고리-형성 원자를 갖는 헤테로아릴기이며, 여기서 1개 이상(예컨대, 1, 2, 또는 3개)의 고리 원자는 N, O, S 및 B로부터 독립적으로 선택된다. 예시적인 6-원 고리 헤테로아릴은 피리딘, 피라진일, 피리미딘일, 트리아진일 및 피리다진일이다.

[0680] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "헤테로사이클로알킬"은, 헤테로사이클로알킬 중의 고리-형성 탄소 원자 중 1개 이상이 N, O, S 및 B로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고 헤테로사이클로알킬기 중의 고리-형성 탄소 원자 및 헤테로원자가 1개 이상의 옥소 또는 설피도(예컨대, C(O), S(O), C(S) 또는 S(O)₂ 등)로 선택적으로 치환될 수 있는, 적어도 1개의 비-방향족 고리(포화 또는 부분 불포화 고리)를 갖는 탄환식 또는 다환식 헤테로사이클을 지칭한다. 헤테로사이클로알킬기는 탄환식 및 (예컨대, 2개의 융합된 고리를 갖는) 다환식계를 포함한다. 헤테로사이클로알킬에는 탄환식 및 다환식 3-10, 4-10, 3-7, 4-7 및 5-6원 헤테로사이클로알킬기가 포함된다. 헤테로사이클로알킬기는 또한 스피로환 및 브리지된 고리(예컨대, N, O, S 및 B로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자에 의해 대체된 고리-형성 탄소 원자 중 1개 이상을 갖는 5-10원 브리지된 바이헤테로사이클로알킬 고리)를 포함할 수 있다. 헤테로사이클로알킬기는 고리-형성 탄소 원자 또는 고리-형성 헤테로원자를 통해서 부착될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로사이클로알킬기는 0 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로사이클로알킬기는 0 내지 2개의 이중 결합을 함유한다.

[0681] 또한, 헤테로사이클로알킬의 정의에는, 비-방향족 헤테로사이클릭고리에 융합된 (즉, 이와 공통으로 결합을 가진) 1개 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티, 예를 들어, 피페리딘, 몰폴린, 아제핀 등의 벤조 또는 티엔일 유도체가 포함된다. 융합된 방향족 고리를 함유하는 헤테로사이클로알킬기는 융합된 방향족 고리의 고리-형성 원자를 포함하는 임의의 고리-형성 원자를 통해서 부착될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로사이클로알킬기는 3 내지 10개의 고리-형성 원자, 4 내지 10개의 고리-형성 원자, 3 내지 7개의 고리-형성 원자 또는 5 내지 6개의 고리-형성 원자를 함유한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로사이클로알킬기는 1 내지 4개의 헤테로원자, 1 내지 3 헤테로원자, 1 내지 2 헤테로원자 또는 1 헤테로원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로사이클로알킬은 N, O, S 및 B로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 헤테로원자를 갖고 1개 이상의 산화된 고리 구성원

을 갖는 단환식 4-6원 헤테로사이클로알킬이다.

- [0682] 헤테로사이클로알킬기의 예는 피롤리딘-2-온, 1,3-아이소옥사졸리딘-2-온, 피란일, 테트라하이드로피란, 옥세탄일, 아제티딘일, 폴폴리노, 티오폴폴리노, 피페라진일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티엔일, 피페리딘일, 피롤리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 피라졸리딘일, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 이미다졸리딘일, 아제판일, 벤즈아자펜, 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린, 아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 다이아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 옥사바이사이클로[2.1.1]헥산일, 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 옥사바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 아자바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 아자아다만탄일, 다이아자아다만탄일, 옥사-아다만탄일, 아자스피로[3.3]헵탄일, 다이아자스피로[3.3]헵탄일, 옥사-아자스피로[3.3]헵탄일, 아자스피로[3.4]옥탄일, 다이아자스피로[3.4]옥탄일, 옥사-아자스피로[3.4]옥탄일, 아자스피로[2.5]옥탄일, 다이아자스피로[2.5]옥탄일, 아자스피로[4.4]노난일, 다이아자스피로[4.4]노난일, 옥사-아자스피로[4.4]노난일, 아자스피로[4.5]데칸일, 다이아자스피로[4.5]데칸일, 다이아자스피로[4.4]노난일, 옥사-다이아자스피로[4.4]노난일 등을 포함한다.
- [0683] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, " C_{o-p} 사이클로알킬- C_{n-m} 알킬-"은 화학식 사이클로알킬-알킬렌-의 기를 지칭하되, 사이클로알킬은 o 내지 p 개의 탄소 원자를 갖고, 알킬렌 연결기는 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0684] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 " C_{o-p} 아릴- C_{n-m} 알킬-"은 화학식 아릴-알킬렌-의 기를 지칭하되, 아릴은 o 내지 p 개의 탄소 원자를 갖고, 알킬렌 연결기는 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0685] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "헤테로아릴- C_{n-m} 알킬-"은 화학식 헤테로아릴-알킬렌-의 기를 지칭하되, 여기서 알킬렌 연결기는 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0686] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 "헤테로사이클로알킬- C_{n-m} 알킬-"은 화학식 헤테로사이클로알킬-알킬렌-의 기를 지칭하되, 알킬렌 연결기는 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0687] 소정의 개소에서, 정의 또는 실시형태는 특정 고리(예컨대, 아제티딘 고리, 피리딘 고리 등)를 지칭한다. 달리 표시되지 않는 한, 이들 고리는 원자의 원자가가 초과되지 않는 조건으로 임의의 고리 구성원에 부착될 수 있다. 예를 들어, 아제티딘 고리는 고리의 임의의 위치에 부착될 수 있는 반면, 피리딘-3-일 고리는 3번 위치에 부착된다.
- [0688] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "옥소"는, 탄소에 부착된 경우 카보닐기(예컨대, C=O 또는 C(O))를 형성하거나, 또는 나이트roso, 설피닐 또는 설포닐기를 형성하는 질소 또는 황 헤테로원자에 부착된 2가 치환체로서 산소 원자(즉, =O)를 지칭한다.
- [0689] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "로부터 독립적으로 선택된"은 변수 또는 치환체의 각 경우가 적용 가능한 리스트로부터 각 경우에 독립적으로 선택되는 것을 의미한다.
- [0690] 본 명세서에 기재된 화합물은 (예컨대, 1개 이상의 입체중심을 갖는) 비대칭일 수 있다. 모든 입체이성질체, 예컨대, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 달리 나타내지 않는 한 의도된다. 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 개시내용의 화합물은 광학적으로 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 광학적으로 비활성인 출발 물질로부터 광학적으로 활성인 형태를 어떻게 제조할지에 대한 방법은, 예컨대, 라세미 혼합물의 분할에 의하는 또는 입체선택적 합성에 의하는 등과 같이 당업계에 공지되어 있다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 많은 기하 이성질체는 또한 본 명세서에 기재된 화합물에 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정적인 이성질체가 본 발명에서 상정된다. 본 개시내용의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기술되고 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 분리될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 (*R*)-입체배치를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 (*S*)-입체배치를 갖는다. 본 명세서에서 제공되는 화학식(예컨대, 화학식 (I), (II) 등)은 화합물의 입체이성질체를 포함한다.
- [0691] 본 명세서에서의 화학식 (I) 내지 (XIII)은 화합물의 입체이성질체를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 및 Y^1 이 부착되는 탄소 원자는 (*R*)-입체배치에 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 및 Y^1 이 부착되는 탄소 원자는 (*S*)-입체배치에 있다.
- [0692] 화합물의 라세미 혼합물의 분할은 당업계에 공지된 많은 방법 중 어느 하나에 의해 수행될 수 있다. 예시적인

방법은 광학적으로 활성인, 염-형성 유기산인 카이럴 분할 산을 사용하는 분별 결정을 포함한다. 분별 재결정 방법을 위한 적합한 분할제는, 예를 들어, 광학적 활성 산, 예컨대, 타르타르산, 다이아세틸타르타르산, 다이벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산 또는 각종 광학적 활성 캄페르손산, 예컨대, β -캄페르손산의 D 및 L 형태이다. 분별 결정 방법에 적합한 기타 분할제는 α -메틸벤질아민(예컨대, S 및 R 형태, 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 형태), 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 사이클로헥실에틸아민, 1,2-다이아미노사이클로헥산 등의 입체이성질체적으로 순수한 형태를 포함한다.

[0693] 라세미 혼합물의 분할은 또한 광학적으로 활성인 분할제(예컨대, 다이나이트로벤조일페닐글리신)가 충전된 칼럼 상에서의 용리에 의해 수행될 수 있다. 적합한 용리 용매 조성물은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0694] 본 명세서에서 제공된 화합물은 또한 호변이성질체 형태를 포함한다. 호변이성질체 형태는 양성자의 동시 이동과 함께 단일 결합을 인접한 이중 결합과 교환하는 것에 기인된다. 호변이성질체 형태는 동일한 실험식 및 충전하를 갖는 이성질체성 양성자화 상태인 양성자성 호변이성질체를 포함한다. 양성자성 호변이성질체의 예는 양성자가 헤테로사이클릭계, 예를 들어, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H-아이소인돌, 2-하이드록시피리딘 및 2-피리돈, 및 1H- 및 2H-피라졸의 둘 이상의 위치를 점유할 경우 케톤 - 엔올 쌍, 아마이드 - 이미드산 쌍, 락탐 - 락탐 쌍, 엔아민 - 이민 쌍 및 환형 형태를 포함한다. 호변이성질체성 형태는 적절한 치환에 의해 하나의 형태로 입체 잠금되거나 평형화될 수 있다.

[0695] 모든 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염은 물 및 용매(예컨대, 수화물 및 용매화물)와 같은 기타 물질과 함께 발견될 수 있거나 또는 분리될 수 있다.

[0696] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물의 제조는, 예를 들어, 산 부가염과 같은 염 형태의 바람직한 반응 또는 형성의 촉매작용에 영향을 미치도록 산 또는 염기의 부가를 포함할 수 있다.

[0697] 예시적인 산은 무기산 또는 유기산일 수 있고, 강산 및 약산을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 예시적인 산은 염산, 하이드로브로민산, 황산, 인산산, *p*-톨루엔설폰산, 4-나이트로벤조산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 트라이플루오로아세트산, 및 질산을 포함한다. 몇몇 약산은 아세트산, 프로피온산, 부탄산, 벤조산, 타르타르산, 펜탄산, 헥산산, 헵탄산, 옥탄산, 노난산, 및 데칸산을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0698] 예시적인 염기는 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨 및 중탄산나트륨을 포함한다. 몇몇 예시적인 강염기는, 수산화물, 알콕사이드, 금속 아마이드, 금속 수소화물, 금속 다이알킬아마이드 및 아릴아민을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니며, 여기서; 알콕사이드는 메틸, 에틸 및 *t*-부틸 옥사이드의 리튬, 나트륨 및 칼륨염을 포함하고; 금속 아마이드는 나트륨 아마이드, 칼륨 아마이드 및 리튬 아마이드를 포함하고; 금속 수소화물은 수소화나트륨, 수소화칼륨 및 수소화리튬을 포함하고; 금속 다이알킬아마이드는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *이소*-프로필, *n*-부틸, *tert*-부틸, 트라이메틸실릴 및 사이클로헥실 치환된 아마이드의 리튬, 나트륨 및 칼륨 염을 포함한다.

[0699] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공된 화합물, 또는 이의 염은, 실시형태 분리된다. "실질적으로 분리된"이란 화합물이 형성되거나 검출된 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리된 것을 의미한다. 부분적 분리는, 예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 화합물에 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 또는 이의 염을 적어도 약 50 중량%, 적어도 약 60 중량%, 적어도 약 70 중량%, 적어도 약 80 중량%, 적어도 약 90 중량%, 적어도 약 95 중량%, 적어도 약 97 중량% 또는 적어도 약 99 중량% 함유하는 조성물을 포함할 수 있다.

[0700] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "화합물"은 묘사된 구조의 모든 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체 및 동위원소를 포함하는 것을 의미한다. 하나의 특정 호변이성질체 형태로서 명칭 또는 구조가 식별되는 본 명세서에서의 화합물은 달리 특정되지 않는 한 다른 호변이성질체 형태를 포함하도록 의도된다.

[0701] 어구 "약제학적으로 허용 가능한"은 본 명세서에서 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 합리적인 이익/유해비에 상응하게 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여형태를 지칭하도록 사용된다.

[0702] 본 출원은 또한 본 명세서에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한 염"은 모 화합물이 기존의 산 또는 염기 모이머티를 그의 염 형태로 전환시킴으로써 변형되는 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는, 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 또는 유기산염, 카복실산과 같은 산성염의 알칼리 또는 유기염; 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니

다. 본 개시내용의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 비-독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상의 비-독성 염을 포함한다. 본 개시내용의 약제학적으로 허용 가능한 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이머티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은, 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를, 물 또는 유기 용매 중에서 또는 이들 둘의 혼합물 중에서, 화학량론량의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로 에터, 에틸 아세테이트, 알코올(예컨대, 메탄올, 에탄올, 아이소-프로판올 또는 부탄올) 또는 아세토나이트릴(ACN)과 같은 비-수성 매체가 바람직하다. 적합한 염의 일람은 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 및 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)]에서 발견되며, 이들 각각은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 편입된다.

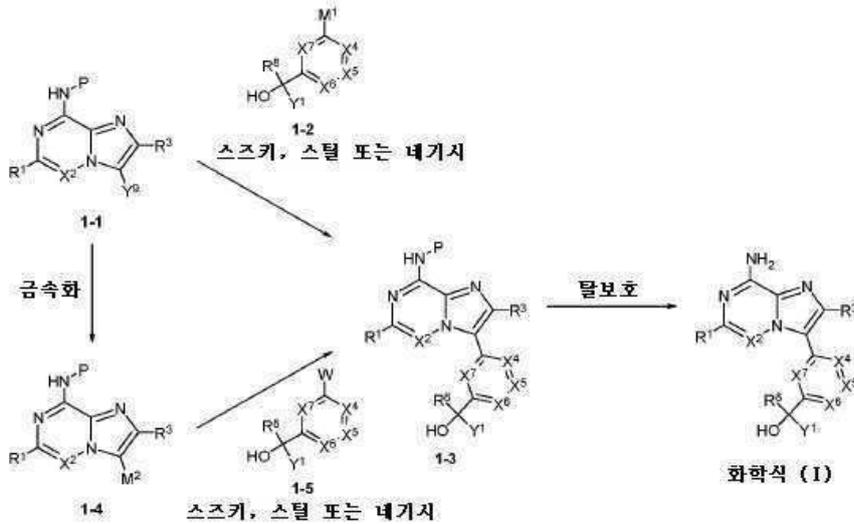
[0703] 합성

[0704] 당업자에 의해 이해될 것인 바와 같이, 본 명세서에서 제공된 화합물(이의 염 및 입체이성질체 포함)은, 공지된 유기 합성 수법을 이용해서 제조될 수 있고 다수의 가능한 합성 경로 중 어느 것인가에 따라서 합성될 수 있다.

[0705] 화학식 (I)의 화합물은 **반응식 I**에 도시된 바와 같이 선택적으로 보호된 (예컨대, P = 아세틸 또는 p-메톡시벤질) 바이사이클 **1-1**(여기서 Y⁹는 할로겐(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로겐(예컨대, OTf 또는 OMs)임)로부터 제조될 수 있다. 바이사이클 **1-1**은 표준 스즈키 조건(Suzuki condition)(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 착물 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(Stille condition)(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하) 또는 표준 네기시 조건(Negishi condition)(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 존재하)하에 **1-2**(여기서 M¹은 보론산, 보로네이트 에스터, 칼륨 트라이플루오로보레이트, 또는 적절하게 치환된 금속, 예컨대, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)와 커플링되어, 화합물 **1-3**을 제공할 수 있다. 커플링 후, 선택적으로 선택된 보호기는 **1-3**에 존재하는 작용성과 또한 양립 가능한 이들의 제거에 적합한 조건(예컨대, 수성 HCl 또는 트라이플루오로아세트산에 노출) 하에 제거되어 결과적인 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0706] 대안적으로, Y⁹기는 적절한 치환된 금속 **1-4**(예컨대, M²는 B(OH)₂, Bpin, BF₃k, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)로 전환되고, 이어서 표준 스즈키 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 착물 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하) 또는 표준 네기시 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센] 다이클로로팔라듐(II)의 존재하)하에 **1-5**(여기서 W는 할로겐(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로겐(예컨대, OTf 또는 OMs)임)에 커플링되어 화합물 **1-3**을 제공할 수 있다. 커플링 후, 선택적으로 선택된 보호기는 **1-3**에 존재하는 작용성과 또한 양립 가능한 이들의 제거에 적합한 조건(예컨대, 수성 HCl 또는 트라이플루오로아세트산에 노출) 하에 제거되어 결과적인 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

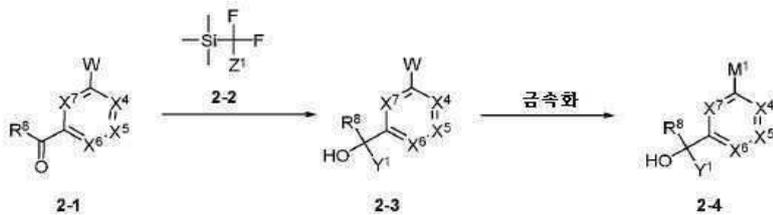
[0707] 반응식 I.



[0708]

[0709] 본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 **반응식 II**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 케톤 **2-1**은 표준 조건(예컨대, TBAF 또는 PPh₃ 및 DMPU의 존재하)에 실란 **2-2**(여기서 Z¹은 할로젠(예컨대, F 또는 Br 또는 H)임)를 사용해서 3차 알코올 **2-3**(Y¹ = 예컨대, CF₃, CF₂H)로 전환될 수 있다. 알코올 **2-3**의 W 할로(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로기(예컨대, OTf 또는 OMs)를 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 비스(피나콜라토)다이보론, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 다이클로로[비스(트라이페닐포스포라닐)]팔라듐 또는 비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물 및 염기, 예컨대, 인산칼륨의 존재하)하에 적절한 치환된 금속 **2-4**(예컨대, M¹은 B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)로 전환될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 **반응식 I**에 기재된 방법을 이용해서 중간체 **2-4**로부터 합성될 수 있다.

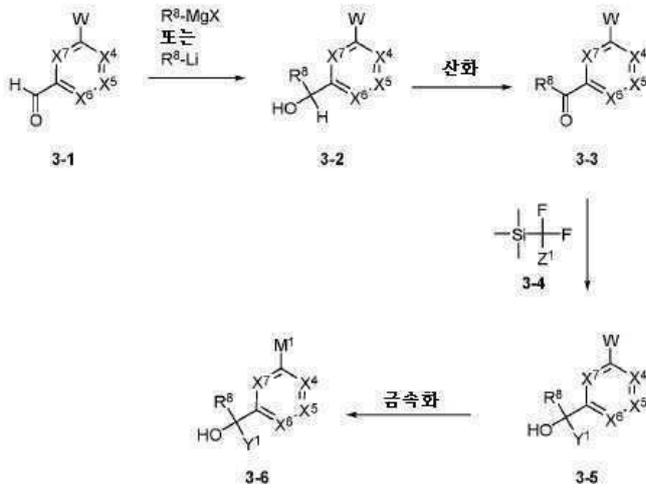
[0710] 반응식 II.



[0711]

[0712] 본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 **반응식 III**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 알데하이드 **3-1**은 친핵체(예컨대, 그리냐르 시약(Grignard reagent) 또는 알킬리튬 시약)와 반응하여 2차 알코올 **3-2**를 제공할 수 있다. 2차 알코올 **3-2**는 케톤 **3-3**으로 산화될 수 있다. 케톤 **3-3**은 표준 조건(예컨대, TBAF 또는 PPh₃ 및 DMPU의 존재하)하에 실란 **3-4**(여기서 Z¹은 할로젠(예컨대, F 또는 Br 또는 H)임)를 이용해서 3차 알코올 **3-5**(Y¹ = 예컨대, CF₃ 또는 CF₂H)로 전환될 수 있다. 알코올 **3-5** 중의 Y² 할로(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로기(예컨대, OTf 또는 OMs)는 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 비스(피나콜라토)다이보론, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 다이클로로[비스(트라이페닐포스포라닐)]팔라듐 또는 비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물, 및 염기, 예컨대, 인산칼륨의 존재하)하에 적절한 치환된 금속 **3-6**(예컨대, M¹은 B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)로 전환될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 **반응식 I**에 기재된 방법을 이용해서 중간체 **3-6**으로부터 합성될 수 있다.

[0713] 반응식 III.

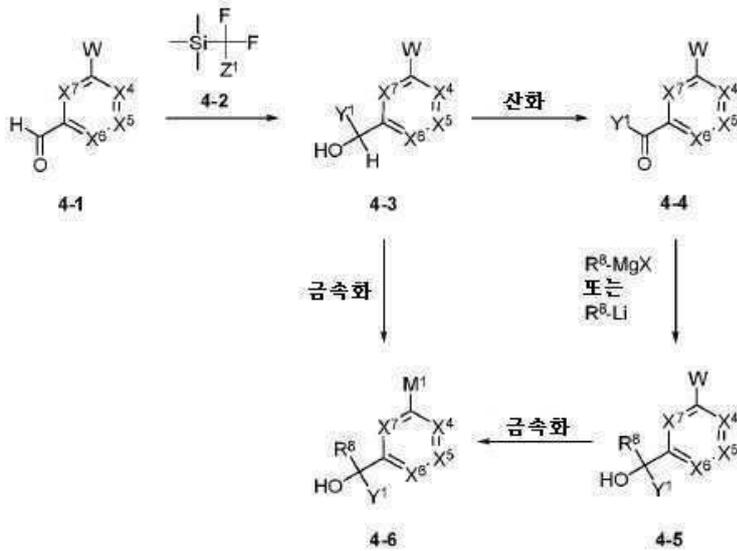


[0714]

[0715] 본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 **반응식 IV**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 알데하이드 **4-1**은 표준 조건(예컨대, TBAF 또는 PPh₃ 및 DMPU의 존재하)에 실란 **4-2**(여기서 Z¹은 할로젠(예컨대, F 또는 Br 또는 H임))을 이용해서 2차 알코올 **4-3**(Y¹ = 예컨대, CF₃ 또는 CF₂H)으로 전환될 수 있다. 2차 알코올 **4-3**은 케톤 **4-4**로 산화될 수 있다. 케톤 **4-4**는 친핵체(예컨대, 그리냐르 시약 또는 알킬리튬 시약)와 반응하여 3차 알코올 **4-5**를 제공할 수 있다. 알코올 **4-5** 중 W 할로(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로기(예컨대, OTf 또는 OMs)는 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 비스(피나콜라토)다이보론, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 다이클로로[비스(트라이페닐포스포라닐)]팔라듐 또는 비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물, 및 염기, 예컨대, 인산칼륨의 존재하)하에 적절한 치환된 금속 **4-6**(예컨대, M¹은 B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)으로 전환될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 **반응식 I**에 기재된 방법을 이용해서 중간체 **4-6**으로부터 합성될 수 있다.

[0716] 대안적으로 알코올 **4-3** 중의 W 할로(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로기(예컨대, OTf 또는 OMs)는 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 비스(피나콜라토)다이보론, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 다이클로로[비스(트라이페닐포스포라닐)]팔라듐 또는 비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물, 및 염기, 예컨대, 인산칼륨의 존재하)하에 적절한 치환된 금속 **4-6**(여기서 R⁸은 H(예컨대, M¹은 B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ 또는 Zn)임)로 전환될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 **반응식 I**에 기재된 방법을 이용해서 중간체 **4-6**으로부터 합성될 수 있다.

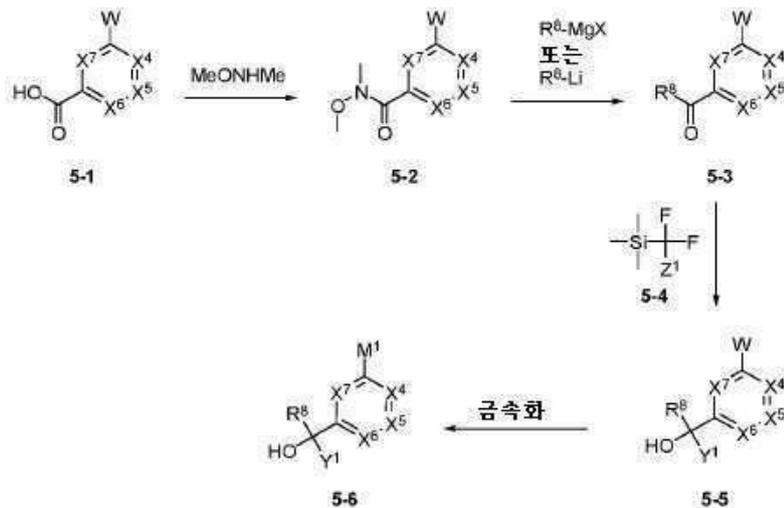
[0717] 반응식 IV.



[0718]

[0719] 본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 **반응식 V**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 산 **5-1**은 웨인레브(Weinreb) 아마이드 **5-2**로 전환될 수 있다. 웨인레브 아마이드 **5-2**는 친핵체(예컨대, 그리냐르 시약 또는 알킬리튬 시약)와 반응하여 케톤 **5-3**을 제공할 수 있다. 케톤 **5-3**은 표준 조건(예컨대, TBAF 또는 PPh_3 및 DMPU의 존재하)에 실란 **5-4**(여기서 Z^1 은 할로젠(예컨대, F 또는 Br 또는 H임))를 이용해서 3차 알코올 **5-5** ($Y^1 =$ 예컨대, CF_3 또는 CF_2H)로 전환될 수 있다. 알코올 **5-5** 중의 W 할로(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로기(예컨대, OTf 또는 OMs)는 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 비스(피나콜라토)다이보론, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 다이클로로[비스(트라이페닐포스포라닐)]팔라듐 또는 비스(다이페닐포스포피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물, 및 염기, 예컨대, 인산칼륨의 존재하)하에 적절한 치환된 금속 **5-6**(예컨대, M^1 은 $\text{B}(\text{OH})_2$, Bpin, BF_3K , $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ 또는 Zn임)으로 전환될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 **반응식 I**에 기재된 방법을 이용해서 중간체 **5-6**으로부터 합성될 수 있다.

[0720] 반응식 V.



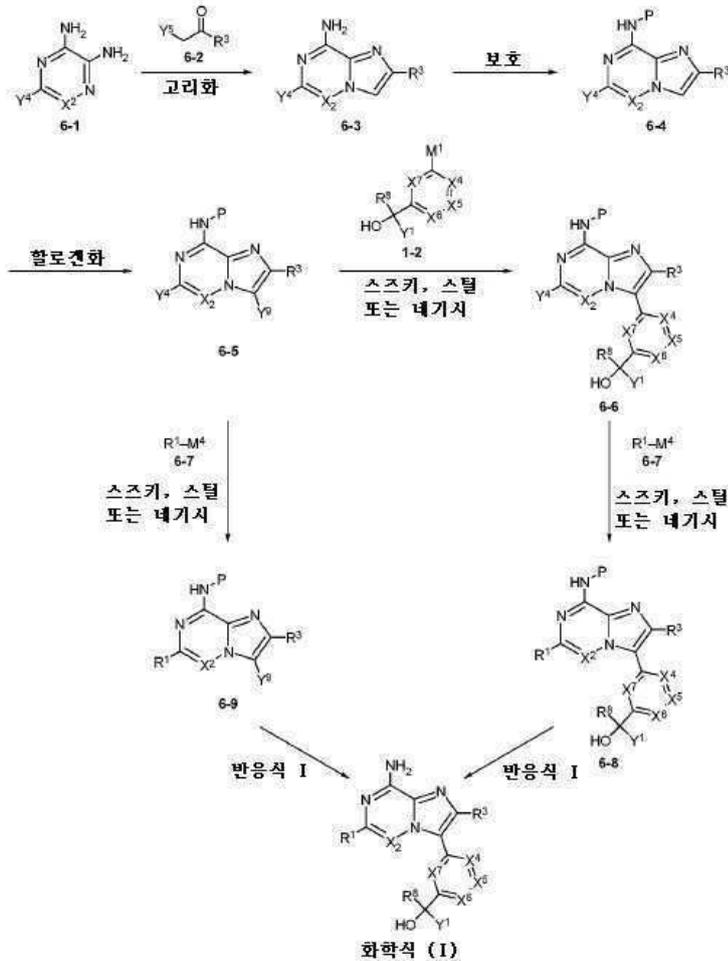
[0721]

[0722] 화학식 (I)의 화합물은 또한 **반응식 VI**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 헤테로방향족 아민 **6-1**(여기서 Y^4 는 할로젠(예컨대, Cl, Br 또는 I)임)은 알파-할로 카보닐 유도체 **6-2**(여기서 Y^5 는 할로젠(예컨대, Cl 또는 Br)임)와 반응하여, 헤테로사이클 **6-3**을 제공할 수 있다. **6-3** 중의 아미노기는 표준 조건(예컨대, 염화아세트 또는 아세트산 무수물, 염기(예컨대, 트라이에틸아민의 존재하), 그리고 선택적으로 촉매(예컨대, 4-다이메틸아미노피리딘))하에 적합한 보호기 P(예컨대, 아세틸)로 선택적으로 보호되어, 보호된 아민 **6-4**를 제공할

수 있다. 화합물 6-4는 적합한 시약, 예컨대, N-클로로석신이미드, N-브로모석신이미드 또는 N-아이오도석신이미드와 할로겐화되어, 할라이드 6-5(여기서 Y⁰는 할로기(예컨대, Cl, Br 또는 I)임)를 제공할 수 있다. 할라이드 6-5는, 표준 스즈키 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하) 또는 표준 네기시 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 존재하)하에 1-2(여기서 M¹은 보론산, 보로네이트 에스터, 칼륨 트라이플루오로보레이트, 또는 적절하게 치환된 금속, 예컨대, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)와 선택적으로 커플링되어, 화합물 6-6을 제공할 수 있다. 화합물 6-6은, 표준 스즈키 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II), 또는 비스(다이-tert-부틸(4-다이메틸아미노페닐)포스핀)다이클로로팔라듐(II)의 착물 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기 또는 플루오린화세슘)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하) 또는 표준 네기시 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 존재하)하에 6-7(여기서 M⁴는 보론산, 보로네이트 에스터, 칼륨 트라이플루오로보레이트, 또는 적절하게 치환된 금속, 예컨대, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)과 커플링되어, 화합물 6-8을 제공할 수 있다. 선택적으로 선택된 보호기는 반응식 I에 따라 제거되어, 결과적인 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0723] 대안적으로, 할라이드 6-5는, 표준 스즈키 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 또는 비스(다이-tert-부틸(4-다이메틸아미노페닐)포스핀)다이클로로팔라듐(II) 착물 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기 또는 플루오린화세슘)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하) 또는 표준 네기시 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 존재하)하에 6-7(여기서 M⁴는 보론산, 보로네이트 에스터, 칼륨 트라이플루오로보레이트, 또는 적절하게 치환된 금속, 예컨대, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)과 선택적으로 커플링되어, 화합물 6-9를 제공할 수 있고, 이것은 반응식 I에 따라 더욱 커플링되어, 결과적인 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0724] 반응식 VI.



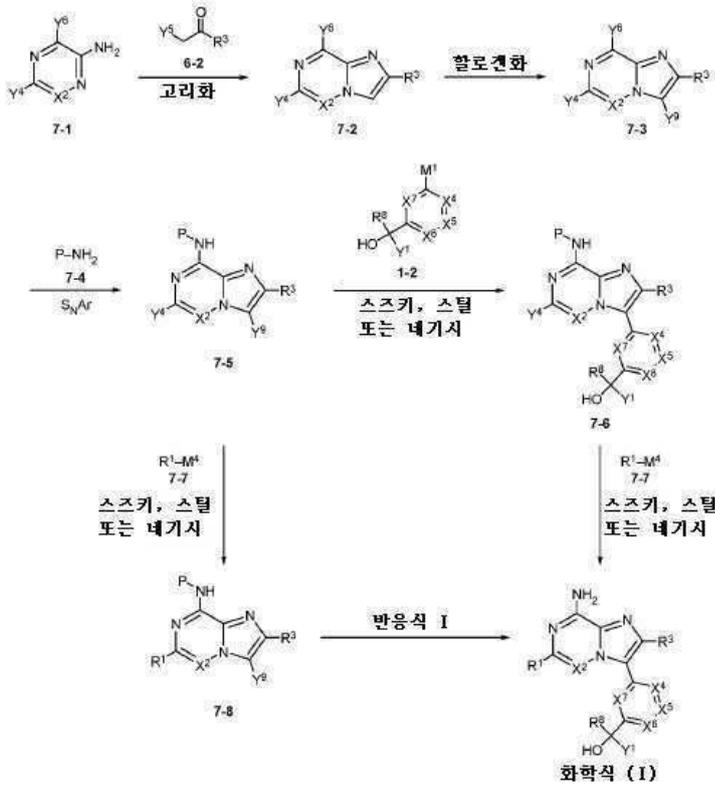
[0725]

[0726] 화학식 (I)의 화합물은 또한 반응식 VII에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 헤테로방향족 아민 7-1(여기서 Y⁴ 및 Y⁶은 할로기임), 알파-할로 카보닐 유도체 6-2(여기서 Y⁵는 할로젠(예컨대, Cl 또는 Br)임)과 반응하여, 헤테로사이클 7-2를 제공할 수 있다. 헤테로사이클 7-2를 적합한 시약, 예컨대, N-클로로석신이미드, N-브로모석신이미드 또는 N-아이오도석신이미드로 할로겐화함으로써 할라이드 7-3(여기서 Y⁹는 할로기(예컨대, Cl, Br 또는 I)임)를 제공할 수 있다. 7-3의 할라이드의 아민 7-4(예컨대, NH₃ 또는 p-메톡시벤질아민)를 이용한 친핵성 방향족 치환은 할라이드 7-5를 제공할 수 있다. 할라이드 7-5는 표준 스즈키 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하) 또는 표준 네기시 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센] 다이클로로팔라듐(II)의 존재하)하에 1-2(여기서 M¹은 보론산, 보로네이트 에스터, 칼륨 트라이플루오로보레이트, 또는 적절하게 치환된 금속, 예컨대, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)과 선택적으로 커플링되어, 화합물 7-6을 제공할 수 있다. 화합물 7-6은, 표준 스즈키 조건(예컨대, 다이클로로메탄과의 비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 또는 비스(다이-tert-부틸(4-다이메틸아미노페닐)포스핀)다이클로로팔라듐(II) 착물 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기 또는 플루오린화세슘)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하) 또는 표준 네기시 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 존재하)하에 7-7(여기서 M⁴는 보론산, 보로네이트 에스터, 칼륨 트라이플루오로보레이트, 또는 적절하게 치환된 금속, 예컨대, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)과 커플링될 수 있고, 이어서 반응식 I에 따라 보호기를 제거하여 결과적인 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0727] 대안적으로, 표준 스즈키 조건(예컨대, 다이클로로메탄과의 비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐

(II) 또는 비스(다이-tert-부틸(4-다이메틸아미노페닐)포스핀)다이클로로팔라듐(II) 착물 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기 또는 플루오린화세슘)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하) 또는 표준 네기시 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센] 다이클로로팔라듐(II)의 존재하)하에 할라이드 7-5의 7-7과의 선택적 커플링은, 화합물 7-8을 제공할 수 있으며, 이것은 반응식 I에 따라 더욱 반응되어, 결과적인 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0728] 반응식 VII.

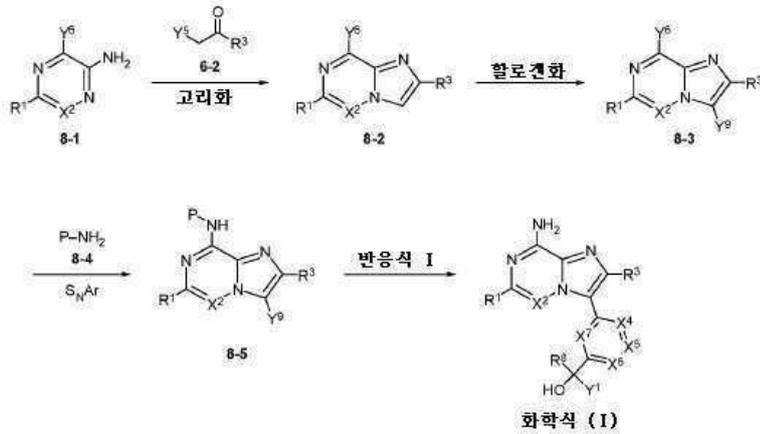


[0729]

[0730]

화학식 (I)의 화합물은 또한 반응식 VIII에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 헤테로방향족 아민 8-1(여기서 Y⁶은 할로젠기임)은, 알파-할로 카보닐 유도체 6-2(여기서 Y⁵는 할로젠(예컨대, Cl 또는 Br)임)와 반응하여, 헤테로사이클 8-2를 제공할 수 있다. 헤테로사이클 8-2를 적합한 시약, 예컨대, N-클로로석신이미드, N-브로모석신이미드 또는 N-아이오도석신이미드를 이용하여 할로겐화함으로써, 할라이드 8-3(여기서 Y⁹는 할로기(예컨대, Cl, Br 또는 I)임)을 제공할 수 있다. 할라이드 8-3의 아민 8-4(예컨대, NH₃ 또는 p-메톡시벤질아민)를 이용한 친핵성 방향족 치환은, 선택적으로 보호된 아민을 가진 할라이드 8-5를 제공할 수 있다. 할라이드 8-5는 반응식 I에 따라서 더욱 반응하여 결과적인 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0731] 반응식 VIII.

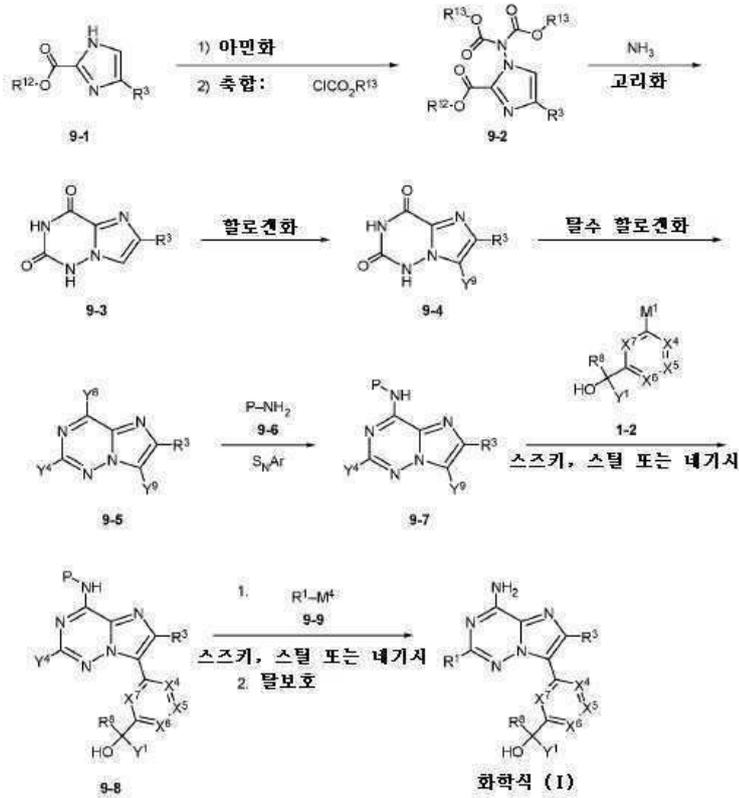


[0732]

[0733] 화학식 (I)의 화합물은 또한 반응식 IX에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 이미다졸 9-1로부터의 중간체 9-5의 제조는 국제 출원 번호 WO 2016/183094(이의 개시내용은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 편입됨)에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 달성될 수 있다. 표준 조건(예컨대, NH₂-전달제, 예컨대, 클로라민, 0-(다이페닐포스피닐)하이드록실아민, 또는 0-(4-나이트로벤조일)하이드록실아민 및 염기, 예컨대, 수소화나트륨, 리튬 헥사메틸다이실라잔, 또는 칼륨 tert-부톡사이드의 존재하)하의 9-1(예컨대, R¹²는 알킬일 수 있음)의 아민화, 이어서 표준 조건(예컨대, 적절한 염기, 예컨대, 피리딘 또는 중탄산나트륨에 의한 처리)하의, 알킬 클로로폼에이트 ClCO₂R¹³(여기서 R¹³은 알킬기일 수 있음)에 의한 축합은 화합물 9-2를 제공할 수 있다. 적합한 암모니아 공급원(예컨대, NH₃ 또는 NH₄OH)의 존재하의 9-2의 고리화는 바이사이클 9-3을 제공할 수 있다. 바이사이클 9-3을 적합한 시약, 예컨대, N-클로로석신이미드, N-브로모석신이미드 또는 N-아이오도석신이미드로 할로겐화하여, 할라이드 9-4(여기서 Y⁹는 할로기(예컨대, Cl, Br 또는 I)임)를 제공할 수 있다. 탈수 할로겐화(예컨대, 시약, 예컨대, POCl₃ 또는 POBr₃로 처리함으로써)는 화합물 9-5(여기서 Y⁴ 및 Y⁶은 각각 할로젠(예컨대, Cl 또는 Br)임)를 제공할 수 있다. 9-5 중의 할라이드의 아민 9-6(예컨대, NH₃ 또는 p-메톡시벤질아민)을 이용한 친핵성 방향족 치환은 선택적으로 보호된 아민을 가진 중간체 9-7을 제공할 수 있다.

[0734] 중간체 9-7은, 표준 스즈키 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하) 또는 표준 네기시 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센] 다이클로로팔라듐(II)의 존재하)하에 1-2(여기서 M¹은 보론산, 보로네이트 에스터, 칼륨 트라이플루오로보레이트, 또는 적절하게 치환된 금속, 예컨대, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)과 선택적으로 커플링되어, 화합물 9-8을 제공할 수 있다. 표준 스즈키 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 또는 비스(다이-tert-부틸(4-다이메틸아미노페닐)포스핀)다이클로로팔라듐(II) 착물 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기 또는 플루오린화세슘)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하) 또는 표준 네기시 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 존재하)하에 화합물 9-8의 9-9(여기서 M⁴는 보론산, 보로네이트 에스터, 칼륨 트라이플루오로보레이트, 또는 적절하게 치환된 금속, 예컨대, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)과의 커플링에 이어서 반응식 I에 따라 선택적 보호기를 제거함으로써, 결과적인 화학식 (I)의 화합물(여기서 X²는 N임)을 제공할 수 있다.

[0735] 반응식 IX.



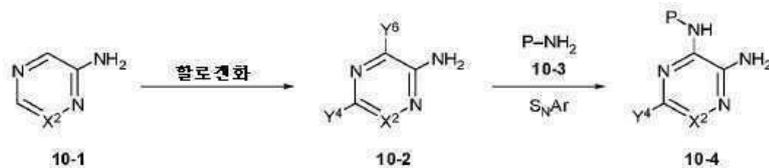
[0736]

[0737]

본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 반응식 X에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 헤테로 방향족 아민 10-1의 적합한 시약, 예컨대, N-클로로석신이미드, N-브로모석신이미드, Br₂ 또는 N-아이오도석신이미드를 이용한 비스-할로겐화는 할라이드 10-2(여기서 Y⁴ 및 Y⁶은 각각 할로젠(예컨대, Cl, Br 또는 I)임)를 제공할 수 있다. 할라이드 10-2의 아민 10-3(예컨대, NH₃ 또는 p-메톡시벤질아민)을 이용한 친핵성 방향족 치환은 선택적으로 보호된 아민을 가진 화합물 10-4를 제공할 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 각각 반응식 VII 및 반응식 VI에 기재된 방법을 이용해서 중간체 10-2 및 10-4로부터 합성될 수 있다.

[0738]

반응식 X.

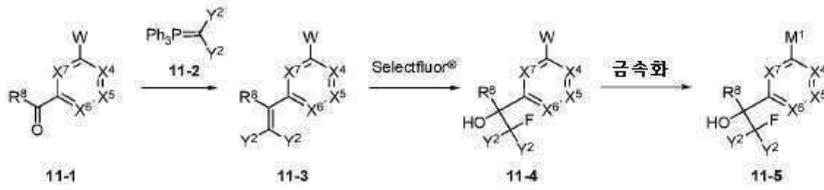


[0739]

[0740]

본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 반응식 XI에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 케톤 11-1은 표준 올레핀화 조건, 예컨대, 일라이드 11-2(예컨대, 메틸렌트라이페닐포스포란)와의 반응하에 알켄 11-3으로 전환될 수 있다. 알켄 11-3은 시약, 예컨대, Selectfluor[®] 및 물을 이용해서 플루오린화 알코올 11-4로 전환될 수 있다. 알코올 11-4 중의 W 할로(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로기(예컨대, OTf 또는 OMs)는 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 비스(피나콜라토)다이보론, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 다이클로로[비스(트라이페닐포스포란일)]팔라듐 또는 비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로 팔라듐(II) 착물, 및 염기, 예컨대, 인산칼륨의 존재하)하에 적절한 치환된 금속 11-5(예컨대, M¹은 B(OH)₂, Bpin, BF₃k, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)로 전환될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 반응식 I에 기재된 방법을 이용해서 중간체 11-5로부터 합성될 수 있다.

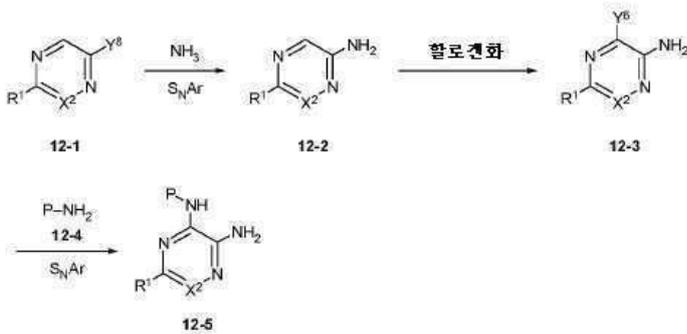
[0741] 반응식 XI.



[0742]

[0743] 본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 **반응식 XII**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 할라이드 **12-1**(여기서 Y^8 은 할로젠(예컨대, Cl 또는 Br)임)의 암모니아를 이용한 친핵성 방향족 치환은 헤테로방향족 아민 **12-2**를 제공할 수 있다. 선택적으로 염기, 예컨대, 중탄산나트륨 또는 탄산나트륨의 존재하에 적합한 시약, 예컨대, N-클로로석신이미드, N-브로모석신이미드, Br_2 , 또는 N-아이오도석신이미드를 이용한 헤테로방향족 아민 **12-2**의 할로겐화는, 화합물 **12-3**(여기서 Y^6 은 할로젠(예컨대, Cl, Br 또는 I)임)을 제공할 수 있다. 화합물 **12-3**의 아민 **12-4**(예컨대, NH_3 또는 p-메톡시벤질아민)를 이용한 친핵성 방향족 치환은 선택적으로 보호된 아민을 갖는 화합물 **12-5**를 제공할 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 각각 **반응식 VII** 및 **반응식 VI**에 기재된 방법을 이용해서 중간체 **12-3** 및 **12-5**로부터 합성될 수 있다.

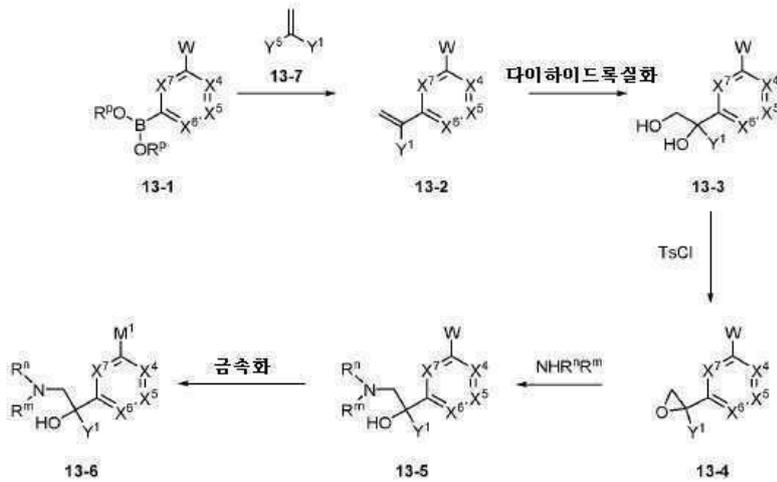
[0744] 반응식 XII.



[0745]

[0746] 본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 **반응식 XIII**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 붕소 시약 **13-1**(예컨대, R^b 는 알킬일 수 있음)은 할로알켄 **13-7**(여기서 Y^5 는 할로젠이고 Y^1 은 CF_3 일 수 있음)과 커플링되어 알켄 **13-2**를 제공할 수 있다. 다이하이드록실화에 적합한 시약(예컨대, 사산화오스튬 및 재산화제, 예컨대, N-메틸몰폴린-N-옥사이드 또는 AD-mix α 또는 AD-mix β)을 이용해서 알켄 **13-2**의 다이하이드록실화는, 다이올-함유 중간체 **13-3**를 제공할 수 있다. 다이올 **13-3**은 염화토실을 이용해서 에폭사이드 **13-4** 및 적합한 염기(예컨대, 트라이에틸아민)로 전환될 수 있다. 에폭사이드 **13-4**는 각종 아민(예컨대, R^m 및 R^n 은 R^b 또는 R^c 일 수 있음)으로 처리되어 아미노 알코올 **13-5**를 제공할 수 있다. 알코올 **13-5** 중 W 할로(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로(예컨대, OTf 또는 OMs)는 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 다이클로로메탄과의 비스(피나콜라토)다이보론, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로[비스(트라이페닐포스포르닐)] 팔라듐 또는 비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물 및 염기, 예컨대, 인산칼륨의 존재하)하에 적절한 치환된 금속 **13-6**(예컨대, M^1 은 $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ 또는 Zn임)으로 전환될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 **반응식 I**에 기재된 방법을 이용해서 중간체 **13-6**으로부터 합성될 수 있다.

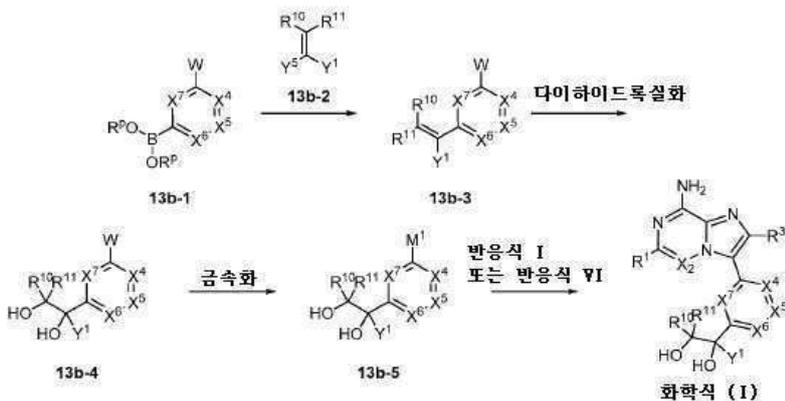
[0747] 반응식 XIII.



[0748]

[0749] 다이올-함유 화학식 (I)의 화합물은 **반응식 13b**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 붕소 시약 **13b-1**(예컨대, R^p는 알킬일 수 있음)은 할로알켄 **13b-2**(여기서 Y⁵는 할로젠이고 Y¹은 CF₃일 수 있음)와 커플링되어, 알켄 **13b-3**(예컨대, 여기서 R¹⁰ 및 R¹¹은 각각 R⁹일 수 있음)을 제공할 수 있다. 적절한 산화제(예컨대, 사산화오스뮴 및 재산화제, 예컨대, *N*-메틸몰폴린-*N*-옥사이드 또는 AD-mix α 또는 AD-mix β)를 이용한 다이하이드록실화는 다이올 **13b-4**를 제공할 수 있다. 다이올 **13b-4**의 W 할로(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로기(예컨대, OTf 또는 OMs)는, 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 다이클로로메탄과의 비스(피나콜라토)다이보론, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로[비스(트라이페닐포스포라닐)] 팔라듐 또는 비스(다이페닐포스포노)페로센] 다이클로로팔라듐(II) 착물 및 염기, 예컨대, 인산칼륨의 존재하)하에 적절한 치환된 금속 **13b-5**(예컨대, M¹은 B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)로 전환될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 **반응식 I** 또는 **반응식 VI**에 기재된 방법을 이용해서 중간체 **13b-5**로부터 합성될 수 있다.

[0750] 반응식 XIIIb.

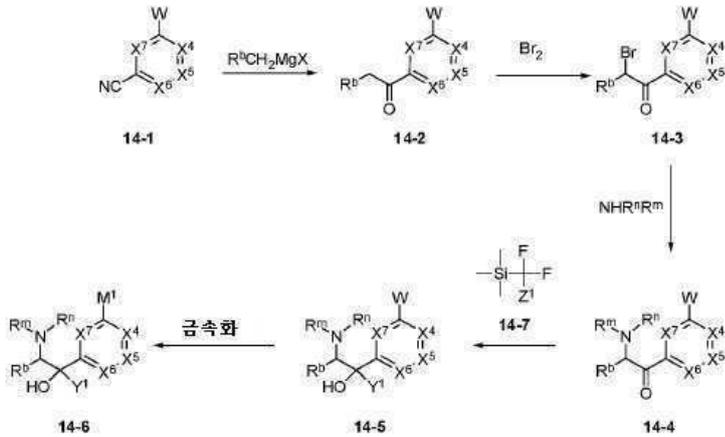


[0751]

[0752] 본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 **반응식 XIV**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 나이트릴 **14-1**은 그리냐르 시약의 첨가로 케톤 **14-2**(예컨대, 여기서 R^b는 R⁹일 수 있음)로 전환될 수 있다. 케톤 **14-2**는 브로민화되어(예컨대, Br₂) 브로모케톤 **14-3**을 제공할 수 있다. **14-3**의 브로민은 각종 아민으로 대체되어 **14-4**를 제공할 수 있다. 케톤 **14-4**(예컨대, 여기서 R^m 및 Rⁿ은 각각 R^k일 수 있음)는 표준 조건(예컨대, TBAF 또는 PPh₃ 및 DMPU의 존재하)하에 실란 **14-7**(여기서 Z¹은 할로겐(예컨대, F 또는 Br 또는 H)임)을 이용해서 3차 알코올 **14-5**(Y¹ = 예컨대, CF₃ 또는 CF₂H)로 전환될 수 있다. 알코올 **14-5** 중 W 할로(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로기(예컨대, OTf 또는 OMs)는 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 비스(피나콜라토)다이보론, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 다이클로로[비스(트라이페닐포스포라닐)]팔라듐

또는 비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물, 및 염기, 예컨대, 인산칼륨의 존재하)하에 적절한 치환된 금속 14-6(예컨대, M¹은 B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)으로 전환될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 반응식 I에 기재된 방법을 이용해서 중간체 14-6으로부터 합성될 수 있다.

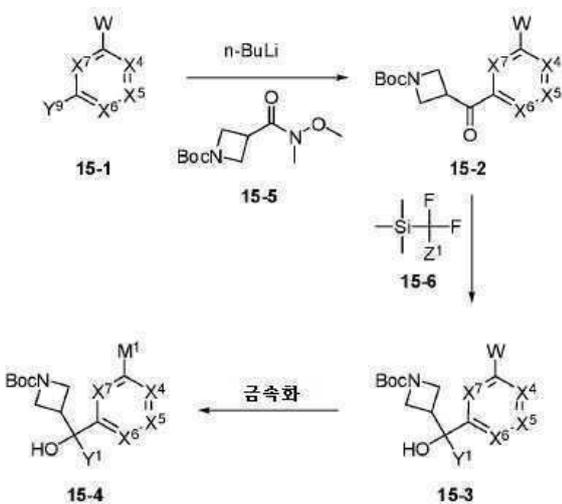
[0753] 반응식 XIV.



[0754]

[0755] 본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 반응식 XV에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 아릴 비스할라이드 15-1(여기서 Y⁰는 할로젠(예컨대, Cl, Br 또는 I)이고 W는 할로젠(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로젠(예컨대, OTf 또는 OMs)임)은 선택적으로 리튬화되고 웨인레브 아마이드 15-5로 처리되어 케톤 15-2를 제공할 수 있다. 케톤 15-2는 표준 조건(예컨대, TBAF 또는 PPh₃ 및 DMPU의 존재하)하에 실란 15-6(여기서 Z¹은 할로젠(예컨대, F 또는 Br 또는 H)임)을 이용해서 3차 알코올 15-3(Y¹ = 예컨대, CF₃ 또는 CF₂H)로 전환될 수 있다. 알코올 15-3 중의 W 할로(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로기(예컨대, OTf 또는 OMs)는, 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 비스(피나콜라토)다이보론, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 다이클로로[비스(트라이페닐포스포라닐)]팔라듐 또는 비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물, 및 염기, 예컨대, 인산칼륨의 존재하)하에 적절한 치환된 금속 15-4(예컨대, M¹은 B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)로 전환될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 반응식 I에 기재된 방법을 이용해서 중간체 15-4로부터 합성될 수 있다.

[0756] 반응식 XV.

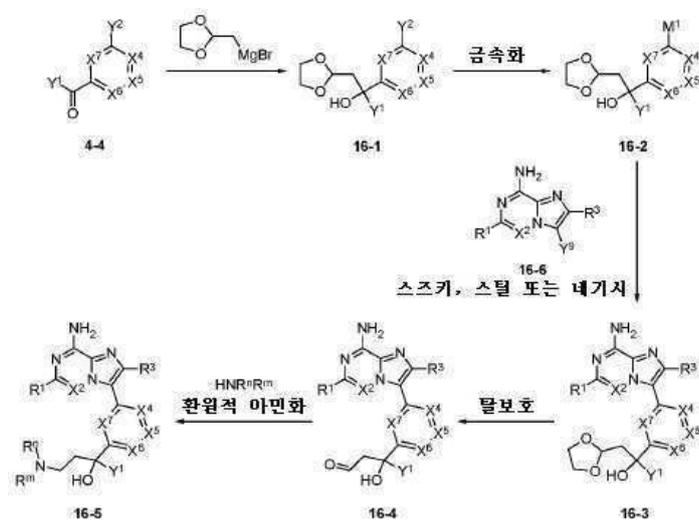


[0757]

[0758] 화학식 (I)의 화합물은 반응식 XVI에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 케톤 4-4는 친핵체(예컨대, 그리냐르 시약 또는 알킬리튬 시약)와 반응하여 3차 알코올 16-1을 제공할 수 있다. 알코올 16-1 중의 W 할로(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로기(예컨대, OTf 또는 OMs)는 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대,

비스(피나콜라토)다이보론, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 다이클로로[비스(트라이페닐포스포란 일)]팔라듐 또는 비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물, 및 염기, 예컨대, 인산칼륨의 존재 하)하에 적절한 치환된 금속 16-2(예컨대, M¹은 B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)로 전환될 수 있다. 바 이사이클 16-6(여기서 Y⁹는 할로겐(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로겐(예컨대, OTf 또는 OMs)임)은, 표준 스즈키 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하) 또는 표준 네기시 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이 페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 존재하)하에 16-2(여기서 M¹은 보론산, 보로네이트 에스터, 칼륨 트라이플루오로보레이트, 또는 적절하게 치환된 금속, 예컨대, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)와 커플링되어, 화합물 16-3을 제공할 수 있다. 산성 조건(예컨대, 수성 HCl)하에 아세탈 16-3의 탈보호는 알데하이드 16-4를 제공할 수 있다. 알데하이드 16-4는 표준 조건(예컨대, 메틸아민)하에 각종 아민(예컨대, R^m 및 Rⁿ은 각각 R^k일 수 있음)으로 환원적 아민화를 행하여 화합물 16-5를 제공할 수 있다.

[0759] 반응식 XVI.

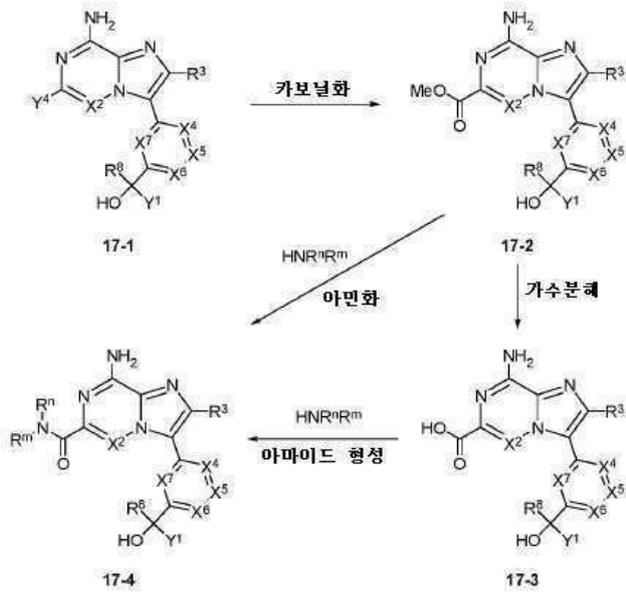


[0760]

[0761]

화학식 (I)의 화합물은 또한 반응식 XVII에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 17-1 중의 할라이드 Y⁴는 카보닐화 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐, 일산화탄소, 및 알코올, 예컨대, 메탄올의 존재하)을 통해서 에스터 17-2로 전환될 수 있다. 에스터 17-2는 적절한 아민을 이용한 아민화 조건(예컨대, AlMe₃)을 이용해서 아마이드 17-4(예컨대, 여기서 R^m 및 Rⁿ은 각각 R^a일 수 있음)로 전환될 수 있다. 대안적으로, 에스터 17-2는 표준 조건(예컨대, LiOH)하에 산 17-3으로 가수분해될 수 있고, 표준 아마이드 커플링 조건(예컨대, HATU 또는 HOAt)을 이용해서 산 17-3을 아민(예컨대, 메틸아민)과 커플링하여 아마이드 17-4를 제공할 수 있다.

[0762] 반응식 XVII.



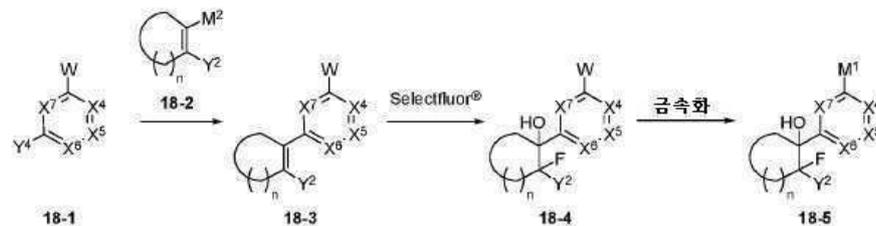
[0763]

[0764]

본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 **반응식 XVIII**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 할라이드 **18-1**(예컨대, Y⁴는 Cl, Br 또는 I임)은, 표준 스즈키 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하) 또는 표준 네기시 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 존재하)하에 환식 알켄 **18-2**(여기서 M²은 보론산, 보로네이트 에스터, 칼륨 트라이플루오로보레이트, 또는 적절하게 치환된 금속, 예컨대, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)와 커플링되어, 화합물 **18-3**을 제공할 수 있다. 환식 알켄 **18-3**은, 시약, 예컨대, Selectfluor[®] 및 물을 이용해서 플루오린화 알코올 **18-4**로 전환될 수 있다. 알코올 **18-4** 중의 W 할로(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로기(예컨대, OTf 또는 OMs)는 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 비스(피나콜라토)다이보론, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 다이클로로[비스(트라이페닐포스포라닐)] 팔라듐 또는 비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물, 및 염기, 예컨대, 인산칼륨의 존재하)하에 적절한 치환된 금속 **18-5**(예컨대, M¹은 B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)로 전환될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 **반응식 I**에 기재된 방법을 이용해서 중간체 **18-5**로부터 합성될 수 있다.

[0765]

반응식 XVIII.



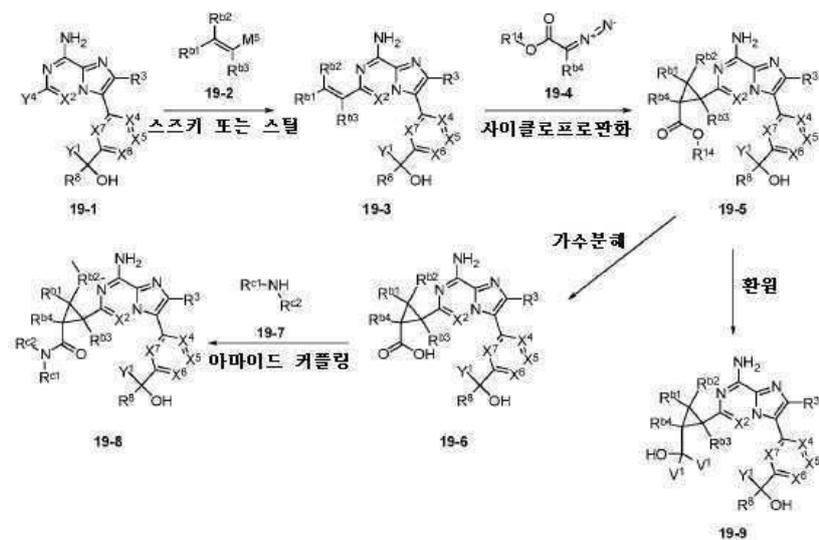
[0766]

[0767]

화학식 (I)의 화합물은 또한 **반응식 XIX**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화합물 **19-1**(여기서 Y⁴는 할로젠(예컨대, Cl, Br 또는 I)임)은, 표준 스즈키 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하)하에 **19-2**(여기서 M⁵는 보론산, 보로네이트 에스터, 칼륨 트라이플루오로보레이트, 또는 적절하게 치환된 금속, 예컨대, Sn(Bu)₃임)와 커플링되어, 화합물 **19-3**(여기서 R^{b1}, R^{b2} 및 R^{b3}은 독립적으로 H 또는 R^b일 수 있음)을 제공할 수

있다. 다이아조 화합물 **19-4**(여기서 R^{14} 는 알킬기(예컨대, 에틸 또는 *tert*-부틸)이고 R^{b4} 는 H 또는 R^b 일 수 있음) 및 선택적으로 적절한 촉매(예컨대, $Rh_2(OAc)_4$, $Rh_2(S-DOSP)_4$, $Cu(OTf)_2$ 또는 코발트(II) 메조-테트라페닐포르핀)의 존재하의 사이클로프로판화는 화합물 **19-5**를 제공할 수 있다. 에스터 **19-5**는 표준 조건(예컨대, 수성 NaOH)하에 산 **19-6**으로 가수분해될 수 있고, 표준 아마이드 커플링 조건(예컨대, 아민 염기, 예컨대, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민의 존재하 HATU 또는 HOAt)을 이용해서 산 **19-6**을 아민 **19-7**(여기서 R^{c1} 및 R^{c2} 는 독립적으로 R^c 일 수 있음)과 커플링하여, 아마이드 **19-8**을 제공할 수 있다. 대안적으로, 적합한 시약(예컨대, $LiAlH_4$ 또는 $LiAlD_4$)을 이용한 에스터 **19-5**의 환원은 알코올 **19-9**(여기서 V^1 는 H 또는 D일 수 있음)를 제공할 수 있다.

[0768] 반응식 XIX.

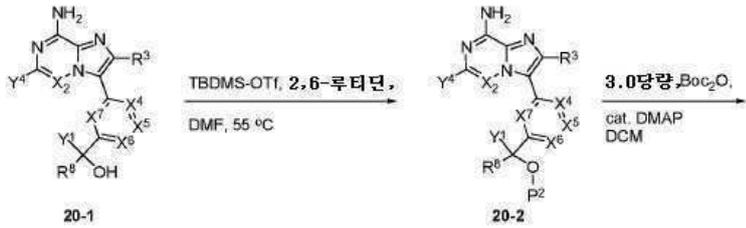


[0769]

[0770]

화학식 (I)의 화합물은 또한 반응식 XX에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 일반 구조 **20-1**의 알코올 모이어티는 적합한 보호기 (P^2), 예컨대, 실릴 보호기(예컨대, *tert*-부틸다이메틸실릴)로 보호되어 보호된 알코올 **20-2**를 제공할 수 있다. 이미다조[1,2-*a*]피라진-8-아민 코어의 질소는 적합한 보호기, 예컨대, 모노- 또는 다이-Boc기로 보호되어 **20-3**을 제공할 수 있다. **20-4**의 C-N 결합(예컨대, 여기서 R^m 및 R^n 은 R^a 일 수 있음)은 금속 촉매화된 교차-커플링 조건, 예컨대, 부흐발트-하트위그(Buchwald-Hartwig) 커플링 조건(Buchwald, S. L., Ruiz-Castillo, P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564.; Messaoudi, S., *et al. ACS Catal.* **2015**, *5* (2), 1386)을 이용해서 구성될 수 있었다. 예를 들어, **20-3**은, 염기(Cs_2CO_3 , $NaOt-Bu$ 등) 및 촉매, 예컨대, 팔라듐의 존재하에 부흐발트 리간드 또는 부흐발트 전촉매 시스템의 사용과 조합하여 아민, 아닐린, 헤테로아닐린, 또는 아마이드와 커플링될 수 있었다. C-N 커플링 후에, 보호기는, 실릴 보호된 알코올 및 Boc-보호된 헤테로아닐린의 제거를 위하여 1,4-다이옥산 중 TFA/DCM 또는 4N HCl과 같이 순차로 또는 한번에 표준 조건을 이용해서 제거될 수 있다.

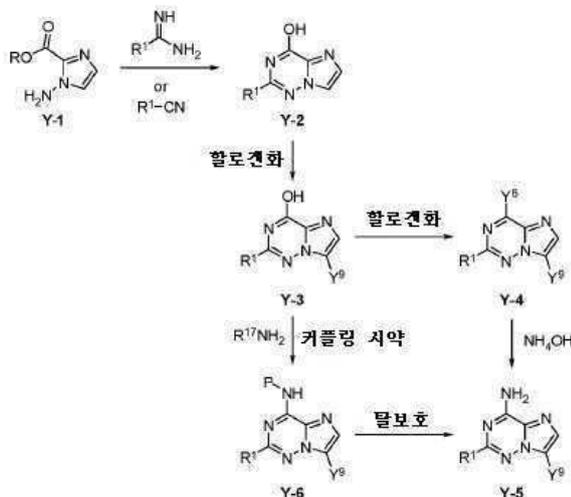
[0771] 반응식 XX.



[0772]

[0773] 화학식 (I)의 화합물(예컨대, 여기서 X^2 는 N임) 및 R^1 에서의 다양한 치환에 유용한 중간체 1-1(반응식 I)은, 반응식 Y에 도시된 방법을 통해서 제조될 수 있다. 적합한 용매(예컨대, EtOH) 중 상승된 온도(예컨대, 80 내지 95°C)에서 Y-1의 아미딘과의 축합은 이환식 중간체 Y-2를 제공한다. 대안적으로, Y-1을 적합한 용매(예컨대, 다이옥산) 중 나이트릴 및 산(예컨대, HCl)으로 상승된 온도(예컨대, 100 내지 110°C)에서 처리하여 Y-2를 제공하였다. 고리화의 몇몇 경우에, 나이트릴의 사용은 반응 혼합물이 고리화를 용이하게 하기 위하여 제2 단계에서 염기성화되는 것을 요구한다. 중간체 Y-2는 적합한 시약, 예컨대, N-클로로석신이미드, N-브로모석신이미드, Br₂ 또는 N-아이오도석신이미드를 이용해서 할로겐화되어 할라이드 Y-3(여기서 Y⁹는 할로기(예컨대, Cl, Br 또는 I)임)를 제공할 수 있다. 탈수 할로겐화(예컨대, 시약, 예컨대, POCl₃ 또는 POBr₃로 처리함으로써)는 화합물 Y-4(여기서 Y⁶은 할로겐(예컨대, Cl 또는 Br)임)를 제공할 수 있다. Y-4의 할라이드의 암모니아(예컨대, 수성 NH₄OH 용액 사용)를 이용한 친핵성 방향족 치환은 화학식 (I)의 화합물을 제조하는데 유용한 중간체 Y-5를 제공할 수 있다. 대안적으로, 중간체 Y-3은 커플링 시약(예컨대, BOP)을 이용해서 아민 R¹⁷NH₂(예컨대, p-메톡시벤질 아민)와 축합되어, 중간체 Y-6을 제공할 수 있다. Y-6의 탈보호(예컨대, TFA 사용)는 Y-5를 제공할 수 있다.

[0774] 반응식 Y.

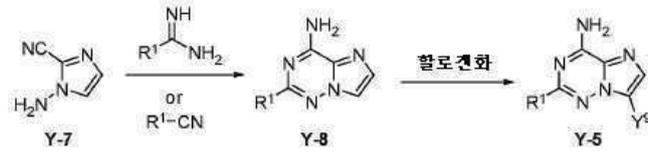


[0775]

[0776] 대안적으로, 화학식 (I)의 화합물(예컨대, 여기서 X^2 는 N임) 및 R^1 에서의 각종 치환을 제조하는데 유용한 중간체 1-1(반응식 I)은, 반응식 Y-B에 도시된 방법을 통해서 제조될 수 있다. 적합한 용매(예컨대, EtOH) 중 상승된 온도(예컨대, 80 내지 95°C)에서 Y-7의 아미딘과의 축합은 이환식 중간체 Y-8을 제공한다. 대안적으로, Y-7은

적합한 용매(예컨대, 다이옥산) 중 나이트릴 및 산(예컨대, HCl)으로 상승된 온도(예컨대, 100 내지 110°C)에서 처리되어, **Y-8**을 제공할 수 있다. 고리화의 몇몇 경우에, 나이트릴의 사용은, 반응 혼합물이 고리화를 용이하게 하기 위하여 제2 단계에서 염기성화되는 것을 필요로 한다. 중간체 **Y-8**은 적합한 시약, 예컨대, N-클로로석신이미드, N-브로모석신이미드, Br₂ 또는 N-아이오도석신이미드로 할로겐화되어, 화학식 (I)의 화합물을 제조하는데 유용한 중간체 **Y-5**를 제공할 수 있다.

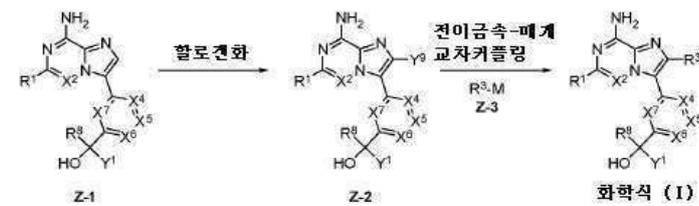
[0777] 반응식 Y-B.



[0778]

R³에서의 치환체는 반응식 Z에 도시된 절차에 따라서 도입될 수 있다. 중간체 **Z-1**은 적합한 시약, 예컨대, N-클로로석신이미드, N-브로모석신이미드, Br₂ 또는 N-아이오도석신이미드로 할로겐화되어 할라이드 **Z-2**(여기서 Y⁹는 할로겐(예컨대, Cl, Br 또는 I)임)을 제공할 수 있다. **Z-2** 중의 Y⁹ 할로기는 스킴, 스틸, 네기시 등을 위한 표준 조건하, 팔라듐 촉매, 적절한 경우, 염기의 존재하 R³-M(**Z-3**)(예컨대, M은 B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃, Zn 또는 Al임)에 커플링되어 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

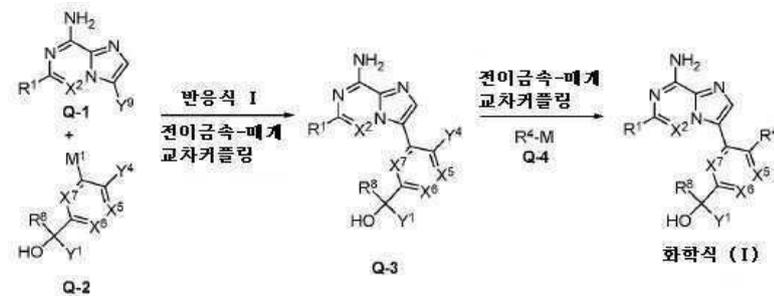
[0780] 반응식 Z.



[0781]

R⁴에서의 치환체는 반응식 Q에 개요된 절차에 따라서 도입될 수 있다. 중간체 **Q-1**은 할로겐 치환체 Y⁴(예컨대, Cl)를 보유하는 **Q-2**와 선택적으로 커플링되어 중간체 **Q-3**을 제공할 수 있다. **Q-3** 중의 Y⁴ 할로기는 스킴, 스틸, 네기시 등을 위한 표준 조건하에, 팔라듐 촉매 및 적절한 경우, 염기의 존재하에 R⁴-M (**Q-4**)(예컨대, M은 B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃, Zn 또는 Al임)에 커플링되어, 화학식 (I)의 화합물(여기서 X⁴는 CR⁴임)을 제공할 수 있다.

[0783] 반응식 Q.

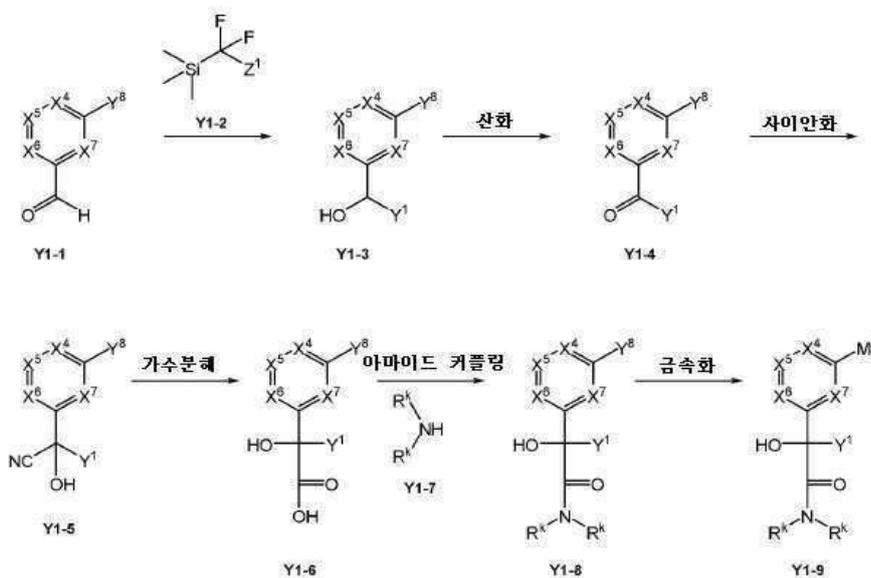


[0784]

본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 반응식 Y1에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 적합한 출발 물질 **Y1-1**(여기서 Y⁸은 할로겐(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로겐(예컨대, OTf 또는 OMs)임)은, 표준 조건(예컨대, TBAF 또는 PPh₃ 및 DMPU의 존재하)하에 실란 **Y1-2**(여기서 Z¹은 할로겐(예컨대, F 또는 Br 또는 H)로 전환되어, 2차 알코올 **Y1-3**(예컨대, Y¹은 CF₃ 또는 CHF₂임)을 제공할 수 있다. 표준 조건(예컨대, 스베른

(Swern) 산화 또는 데스-마틴(Dess-Martin) 산화)하에 2차 알코올 **Y1-3**의 산화는 케톤 **Y1-4**를 제공할 수 있다. 케톤 **Y1-4**는 표준 조건(예컨대, KCN, TMSCN 및 18-크라운-6의 존재하)하에 사이아노하이드린 **Y1-5**로 전환될 수 있다. 사이아노하이드린 **Y1-5**는 표준 산성 가수분해 조건(예컨대, 수증 HCl 또는 HBr(*Org. Syn. Coll. Vol. 1 1941*, 289 and 131)) 또는 표준 염기성 가수분해 조건(예컨대, 수증 NaOH(*Org. Syn. Coll. Vol. 1 1941*, 32 1))하에 카복실산 **Y1-6**으로 전환될 수 있다. 카복실산 **Y1-6**은 표준 아마이드 형성 조건(예컨대, 산 **Y1-6**의 산 클로라이드(예컨대, 염화옥살릴)로의 전환 및 아민 **Y1-7**과의 축합) 하에 아민 **Y1-7** 과 커플링되어 아마이드 **Y1-8**을 제공할 수 있다. 대안적으로, 사이아노하이드린 **Y1-5**는 진한 HCl 및 HCl 기체를 이용해서 1차 아마이드 **Y1-8**(여기서 R^k는 H임)로 직접 전환될 수 있다(*J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2494-2501). **Y1-8**의 Y⁸기는 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 비스(피나콜라토)다이보론, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물 및 염기, 예컨대, 인산칼륨의 존재하) 하에 적절하게 치환된 금속 **Y1-9**(예컨대, M¹은 B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)로 전환될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 본 명세서의 반응식(예컨대, **반응식 I**)에 기재된 방법을 이용해서 중간체 **Y3-6**으로부터 합성될 수 있다.

[0786] 반응식 Y1.



[0787]

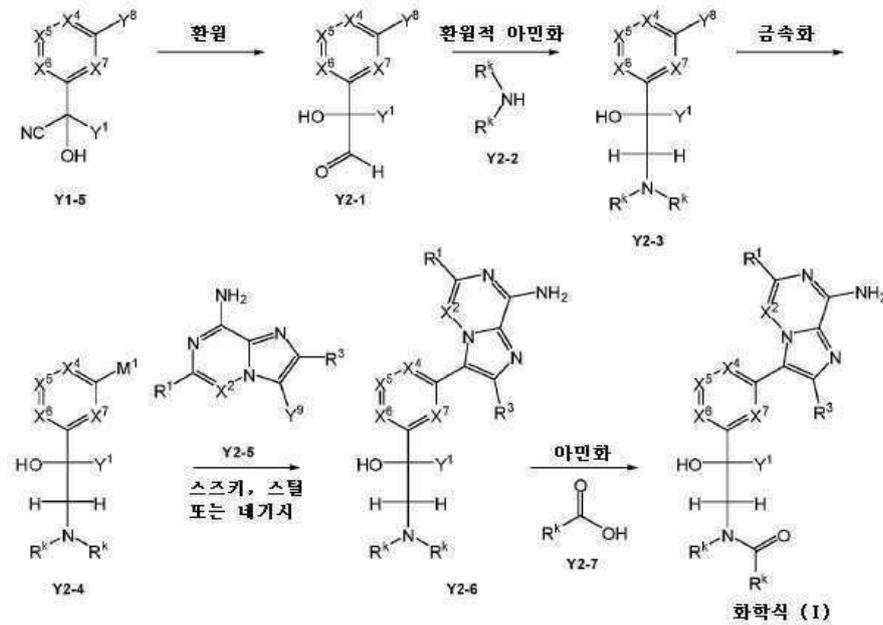
[0788]

화학식 (I)의 화합물은 또한 **반응식 Y2**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 사이아노하이드린 **Y1-5**(**반응식 Y1**로부터)는 환원(예컨대, 환원제, 예컨대, DIBAL-H의 존재하(검토를 위하여 문헌[*Synthesis 1975*, *10*, 617-630] 참조)) 시 알데하이드 **Y2-1**로 전환될 수 있다. 알데하이드 **Y2-1**은 아민 **Y2-2** 및 적절한 환원제(예컨대, 나트륨 보로하이드라이드, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 또는 나트륨 사이아노보로하이드라이드)를 이용한 표준 환원적 아민화 조건하에 아민 **Y2-3**으로 전환될 수 있다. 대안적으로, 사이아노하이드린 **Y1-5**는 표준 조건(예컨대, Et₂O 중 LiAlH₄)하에 아민 **Y2-3**(여기서 R^k는 수소임)으로 직접 환원될 수 있다. **Y2-3** 중의 Y⁸기는 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 비스(피나콜라토)다이보론, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물 및 염기, 예컨대, 인산칼륨의 존재하)하에 적절하게 치환된 금속 **Y2-4**(예컨대, M¹은 B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)로 전환되고, 이어서 표준 스템 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0), 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II), 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기, 예컨대, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하), 또는 표준 네기시 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 존재하)하에 **Y2-5**(여기서 Y⁹는 할로젠(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로젠(예컨대, OTf 또는 OMs)임)에 커플링되어 **Y2-6**을 제공할 수 있다. 아민 **Y2-6**은, 표준 아마이드 형성 조건(예컨대, 커플링 시약, 예컨대, HATU, 및 아민, 예컨대, 다이아이스프로필

에틸아민의 존재하)하의 카복실산 **Y2-7**과 커플링되어 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0789]

반응식 Y2.

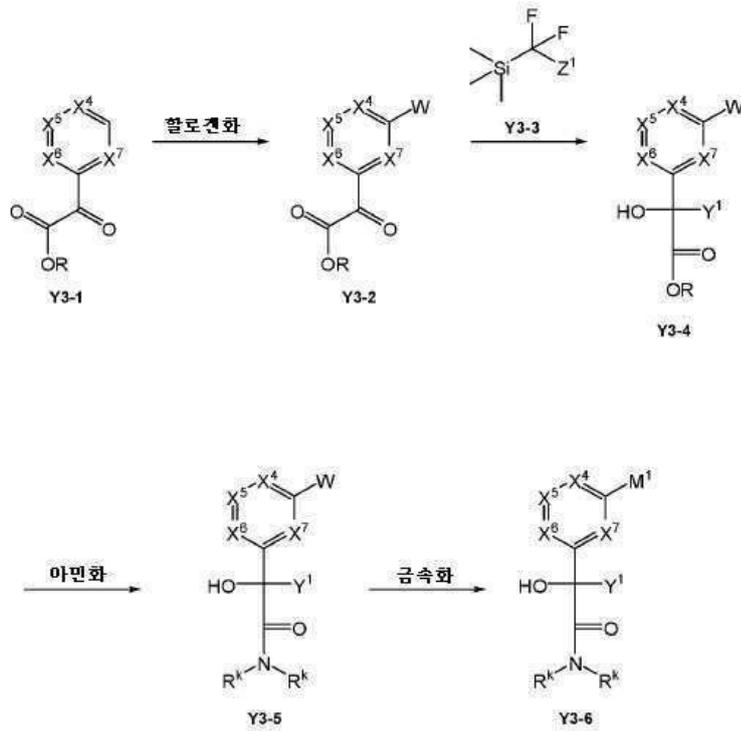


[0790]

[0791]

본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 **반응식 Y3**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 케토-에스터 **Y3-1**은 적합한 시약, 예컨대, N-클로로석신이미드, N-브로모석신이미드 또는 N-아이오도석신이미드로 할로젠화되어 **Y3-2**(여기서 W는 할로기(예컨대, Cl, Br 또는 I)임)를 제공할 수 있다. 케톤 **Y3-2**는 표준 조건(예컨대, TBAF 또는 PPh₃ 및 DMPU의 존재하)하에 실란 **Y3-3**(Z¹은 할로겐(예컨대, F 또는 Br 또는 H)임)을 이용해서 3차 알코올 **Y3-4**로 전환될 수 있다. 몇몇 예에서 Z¹은 H일 수 있고, 여기서 CHF₂기(Y¹)가 형성될 수 있다. 에스터 **Y3-4**는 표준 조건(예컨대, 메탄올 중 암모니아 및 선택적으로 염기, 예컨대, 탄산세슘)하에 1차 아마이드(**Y3-5**, R^k는 수소임)로 또는 표준 조건(예컨대, AlMe₃ 및 적절한 아민 NHR^kR^k, 여기서 각각의 R^k는 R^a일 수 있음)하에 2차 및 3차 아마이드(**Y3-5**)로 전환될 수 있다. **Y3-5** 중의 W기는 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 비스(피리콜라토)다이보론; 염기, 예컨대, 인산칼륨; 팔라듐 촉매, 예컨대, 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(0); 및 선택적으로 리간드, 예컨대, 2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필바이페닐의 존재하)하에 적절하게 치환된 금속 **Y3-6**(예컨대, M¹은 B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)으로 전환될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 본 명세서의 반응식(예컨대, **반응식 I**)에 기재된 방법을 이용해서 중간체 **Y3-6**으로부터 합성될 수 있다.

[0792] 반응식 Y3.



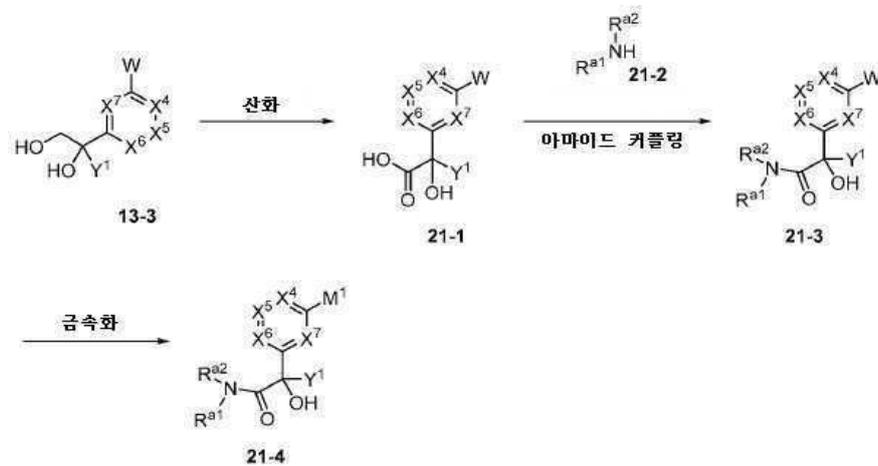
[0793]

[0794]

본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 **반응식 XXI**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 다이올 **13-3**(여기서 W는 할로젠(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로젠(예컨대, OTf 또는 OMs)임)은 표준 조건(예컨대, 전이금속 촉매, 예컨대, 탄소 상 백금의 존재하 산소 공급원, 예컨대, 공기 존재하에)하에 산화되어 α -하이드록시 카복실산 **21-1**을 제공할 수 있다. 산 **21-1**을 표준 아마이드 커플링 조건(예컨대, 적절한 시약, 예컨대, 염화옥살릴을 이용한 산 염화물의 형성 및 후속하여 아민 **21-2**로의 동소 퀸칭(*in situ* quenching))을 이용해서 아민 **21-2**(여기서 R^{a1} 및 R^{a2} 는 독립적으로 R^a 일 수 있음)와 커플링함으로써 아마이드 **21-3**를 제공할 수 있다. **21-3** 중 W기는 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 비스(피나콜라토)다이보론; 염기, 예컨대, 인산 칼륨; 팔라듐 촉매, 예컨대, 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0); 및 선택적으로 리간드, 예컨대, 2-다이사이클로헥실포스포피노-2',4',6'-트리아이소프로필바이페닐의 존재하)하에 적절하게 치환된 금속 **21-4**(예컨대, M^1 은 $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ 또는 Zn임)로 전환될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 본 명세서의 반응식(예컨대, **반응식 I**)에 기재된 방법을 이용해서 중간체 **21-4**로부터 합성될 수 있다.

[0795]

반응식 XXI.



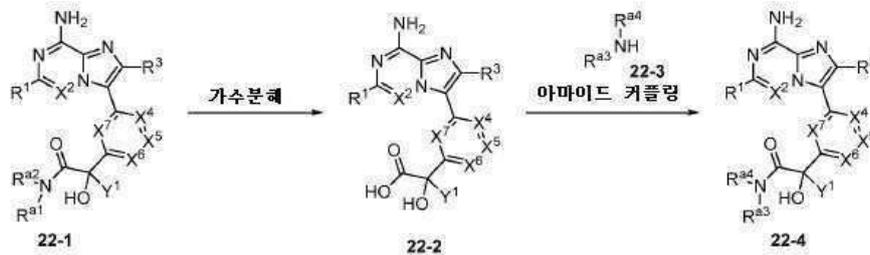
[0796]

[0797]

화학식 (I)의 화합물은 또한 **반응식 XXII**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 표준 조건(예컨대, 수성 HCl의 존재하 가열)하의 아마이드 **22-1**(여기서 R^{a1} 및 R^{a2} 는 독립적으로 R^a 일 수 있음)의 가수분해는 산 **22-2**를 제공할

수 있다. 산 **22-2**의 표준 아마이드 커플링 조건(예컨대, 적절한 시약, 예컨대, 염화옥살릴에 의한 산 염화물의 형성 및 아민 **22-3**에 의한 동소 퀀칭)을 이용한 아민 **22-3**(여기서 R^{a3} 및 R^{a4} 는 독립적으로 R^a 일 수 있음)과의 커플링은 아마이드 **22-4**를 제공할 수 있다.

[0798] 반응식 XXII.



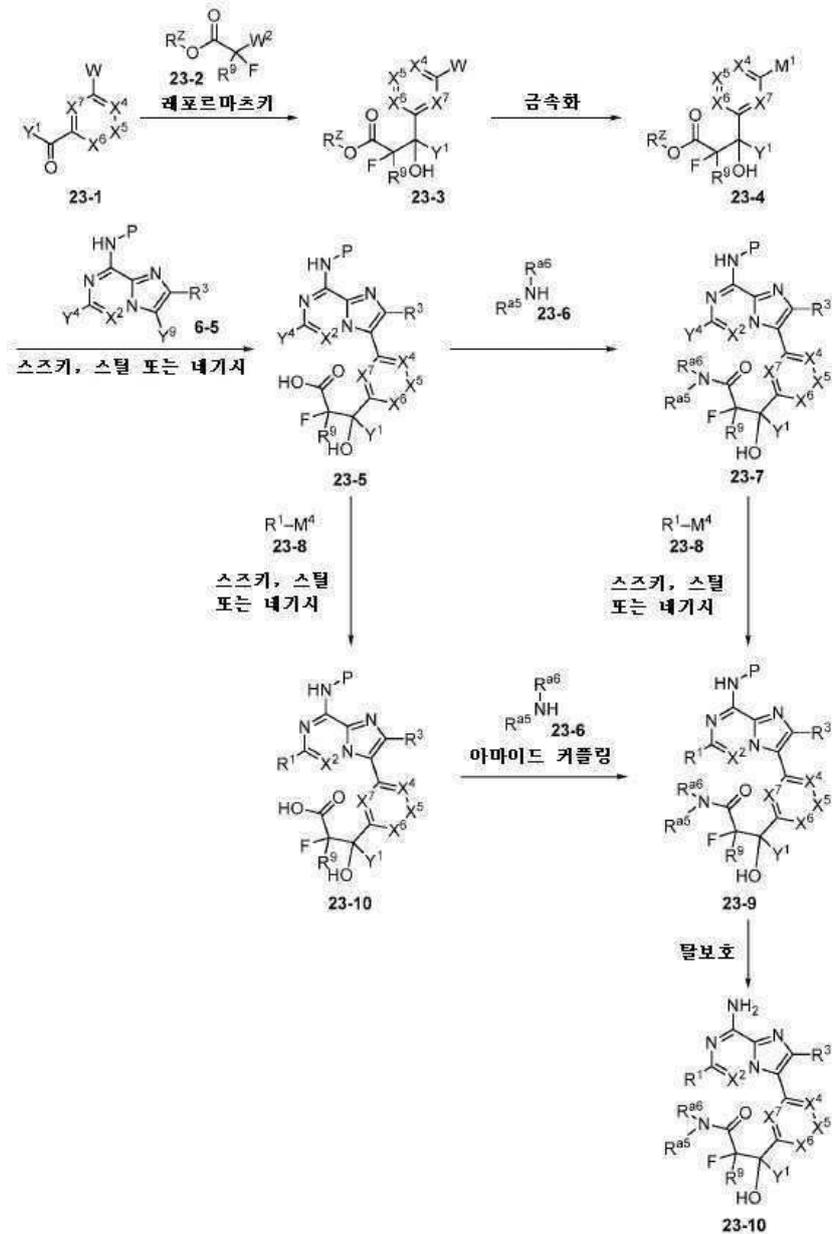
[0799]

[0800] 화학식 (I)의 화합물은 또한 반응식 XXIII에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 케톤 **23-1**(여기서 W는 할로젠(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로기(예컨대, OTf 또는 OMs)임)은 표준 레포르마츠키 조건(Reformatsky condition)(예컨대, 금속, 예컨대, 아연 또는 인듐) 및 α -할로에스터 **23-2**(여기서 W^2 는 할로젠(예컨대, Cl, Br 또는 I)이고 R^2 는 C_{1-6} 알킬기임)의 존재하)을 통해서 알코올 **23-3**으로 전환될 수 있다. 알코올 **23-3** 중의 W 할로(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로기(예컨대, OTf 또는 OMs)는 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 비스(피나콜라토)다이보론, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 다이클로로[비스(트라이페닐포스포르닐)]팔라듐 또는 비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물, 및 염기, 예컨대, 인산칼륨의 존재하)하에 적절한 치환된 금속 **23-4**(예컨대, M^1 은 $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ 또는 Zn임)로 전환될 수 있다. 선택적으로 보호된(예컨대, P = 아세틸, *tert*-부톡시카보닐, 또는 *p*-메톡시벤질) 바이사이클 **6-5**는 표준 스즈키 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하) 또는 표준 네기시 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 존재하)하에 금속 **23-4**와 커플링되어, 화합물 **23-5**를 제공할 수 있다. 몇몇 경우에, 표준 조건(예컨대, 염기, 예컨대, 수산화나트륨 또는 산, 예컨대, HCl 또는 트라이플루오로아세트산의 존재하)하에 에스터($-CO_2R^2$)의 후속의 가수분해는 산 **23-5**를 제공하는데 필요로 될 수 있다. 산 **23-5**를 표준 아마이드 커플링 조건(예컨대, 펩타이드 커플링 시약, 예컨대, *N,N,N',N'*-테트라메틸-*O*-(7-아자벤조트리아아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트, 및 아민 염기, 예컨대, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민의 존재하)을 이용해서 아민 **23-6**(여기서 R^{a5} 및 R^{a6} 는 독립적으로 R^a 일 수 있음)과 커플링함으로써 아마이드 **23-7**을 제공할 수 있다. 화합물 **23-7**은 표준 스즈키 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 착물 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하) 또는 표준 네기시 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 존재하)하에 금속 **23-8**과 커플링시켜, 화합물 **23-9**를 제공할 수 있다.

[0801] 대안적으로, 화합물 **23-5**는 표준 스즈키 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 착물 및 염기(예컨대, 카보네이트 염기)의 존재하) 또는 표준 스틸 조건(예컨대, 팔라듐(0) 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하) 또는 표준 네기시 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 존재하)하에 금속 **23-8**과 커플링시켜, 화합물 **23-10**을 제공할 수 있다. 산 **23-10**은 표준 아마이드 커플링 조건(예컨대, 펩타이드 커플링 시약, 예컨대, *N,N,N',N'*-테트라메틸-*O*-(7-아자벤조트리아아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트, 및 아민 염기, 예컨대, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민의 존재하)을 이용하는 아민 **23-6**과 커플링시켜 아마이드 **23-9**를 제공할 수 있다.

[0802] 커플링 후, 선택적으로 선택된 보호기는 **23-9**에 존재하는 작용성과 또한 양립 가능한 이들의 제거에 적합한 조건(예컨대, 수성 HCl 또는 트라이플루오로아세트산에 노출) 하에 제거되어 결과적인 화합물 **23-10**을 제공할 수 있다.

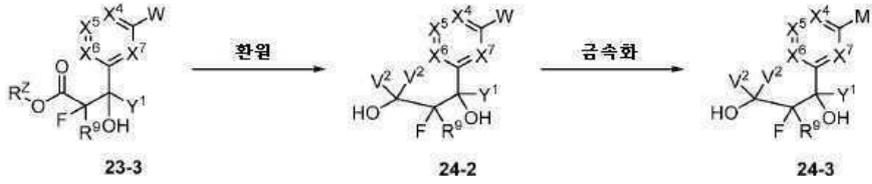
[0803] 반응식 XXIII.



[0804]

[0805] 본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 **반응식 XXIV**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 에스터 **23-3**(여기서 W는 할로젠(예컨대, Cl, Br 또는 I) 또는 슈도할로젠(예컨대, OTf 또는 OMs)임)을 적합한 시약(예컨대, NaBH₄ 또는 NaBD₄)으로 환원시켜 알코올 **24-2**(여기서 V²는 H 또는 D일 수 있음)를 제공할 수 있다. **24-2**의 W기를 표준 조건(예컨대, 다이보론 시약, 예컨대, 비스(피나콜라토)다이보론; 염기, 예컨대, 인산칼륨; 및 팔라듐 촉매, 예컨대, 다이클로로메탄과의 다이클로로[비스(트라이페닐포스포닐)]팔라듐 또는 비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물의 존재하)하에 적절하게 치환된 금속 **24-3**(예컨대, M¹은 B(OH)₂, Bpin, BF₃·K, Sn(Bu)₃ 또는 Zn임)으로 전환될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물은 본 명세서의 반응식(예컨대, **반응식 I**)에 기재된 방법을 이용해서 중간체 **24-3**으로부터 합성될 수 있다.

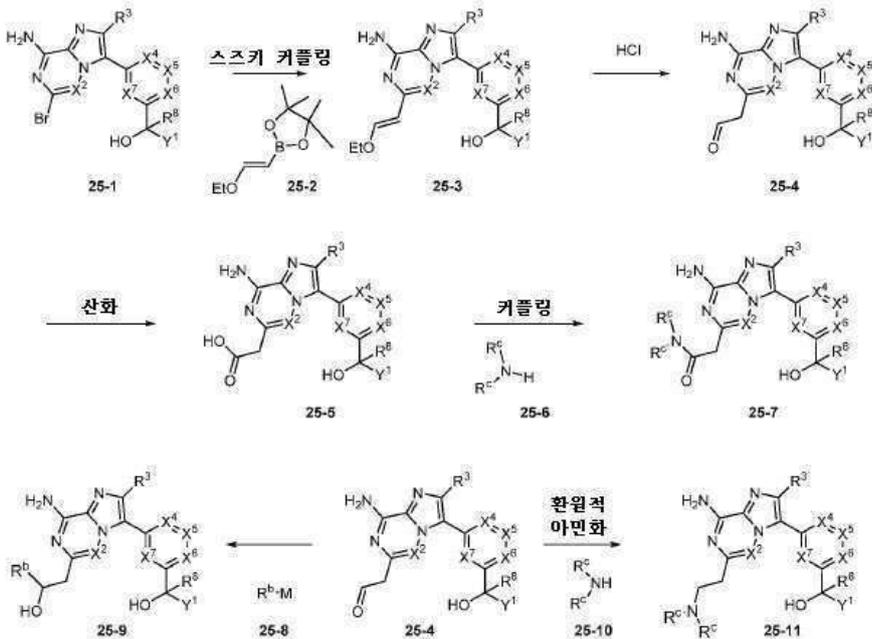
[0806] 반응식 XXIV.



[0807]

[0808] 본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 **반응식 XXV**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 브로마이드 25-1은 스즈키 커플링을 위한 표준 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐, 및 유기보란 또는 유기아연, 예컨대, 25-2의 존재하)하에 비닐 에터 25-3으로 전환될 수 있다. 비닐 에터 25-3은 산 처리(예컨대, THF 중 HCl의 존재하)하에 알데하이드 25-4로 전환될 수 있다. 알데하이드 25-4는 표준 피닉 산화 조건(Pinnick oxidation condition)(예컨대, NaClO₂ 및 2-메틸-2-부텐의 존재하)하에 카복실산 25-5로 전환될 수 있다. 산 25-5는 표준 아마이드 합성 조건(예컨대, 커플링 시약, 예컨대, HATU를 사용하여 25-5를 아민 25-6과 커플링)을 사용하여 아마이드 25-7로 전환될 수 있다. 알데하이드 25-4는 또한 친핵성 첨가반응(예컨대, 유기마그네슘 또는 유기리튬, 예컨대, 그리냐르 시약의 존재하)을 이용해서 알코올 25-9로 전환될 수 있다. 알데하이드 25-4는 또한 환원적 아민화를 위한 표준 조건(예컨대, 25-10과 같은 아민, 및 NaBH(OAc)₃와 같은 환원 시약의 존재하)하에 아민 25-11로 전환될 수 있다.

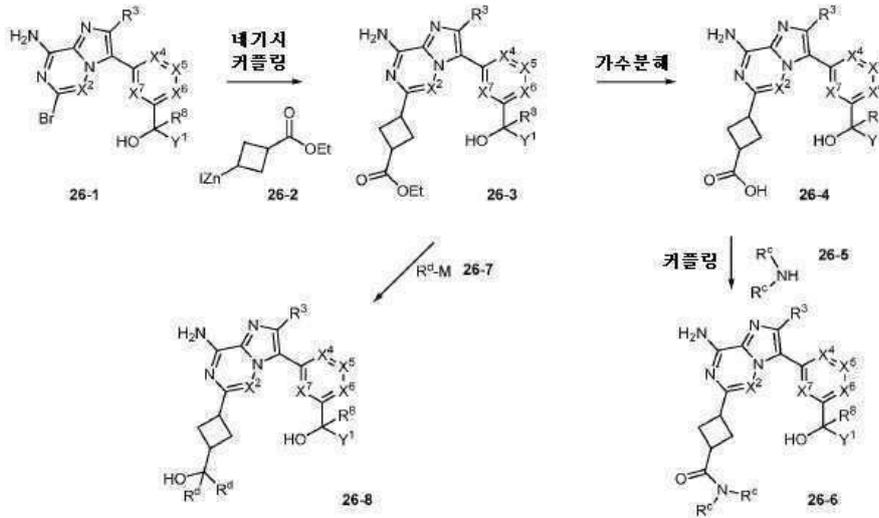
[0809] 반응식 XXV.



[0810]

[0811] 본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 **반응식 XXVI**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 브로마이드 26-1은 네기시 커플링 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, [1,3-비스(2,6-다이아이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)팔라듐(II) 다이클로라이드, 및 유기아연, 예컨대 26-2의 존재하)하에 에스터 26-3으로 전환될 수 있다. 에스터 26-3은 가수분해 조건(예컨대, 물 및 염기, 예컨대, LiOH의 존재하)하에 카복실산 26-4로 전환될 수 있다. 산 26-4는 표준 아마이드 합성 조건(예컨대, 커플링 시약, 예컨대, HATU를 사용하여 26-5를 아민 26-6과 커플링)을 사용하여 아마이드 26-6으로 전환될 수 있다. 에스터 26-3은 또한 친핵성 첨가반응(예컨대, 유기마그네슘 또는 유기리튬, 예컨대, 그리냐르 시약의 존재하)을 사용하여 알코올 26-8로 전환될 수 있다.

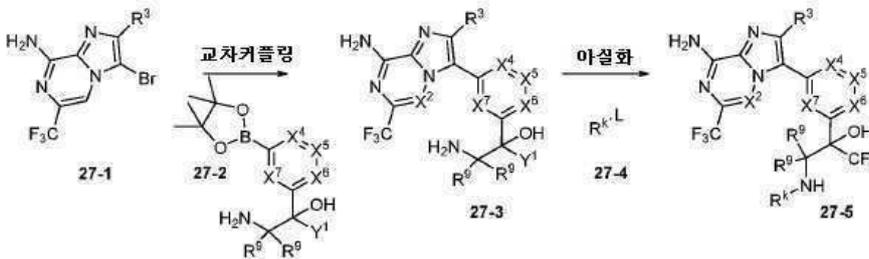
[0812] 반응식 XXVI.



[0813]

[0814] 본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 반응식 XXVII에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 브로마이드 27-1은 스즈키 또는 네기시 커플링을 위한 표준 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐, 및 유기보란 또는 유기아연, 예컨대, 27-2의 존재하)하에 아민 27-3으로 전환될 수 있다. 아민 27-3은 표준 아세틸화 조건(예컨대, 커플링 시약, 예컨대, HATU를 사용하여 아민 27-3을 카복실산과 커플링)하에 아마이드 27-5로 전환될 수 있다.

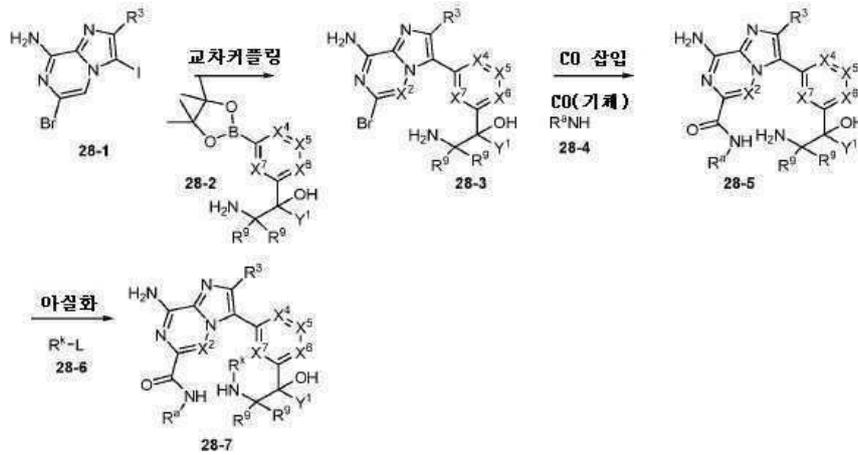
[0815] 반응식 XXVII.



[0816]

[0817] 본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 중간체는 반응식 XXVIII에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 요오드화물 28-1은 스즈키 또는 네기시 커플링을 위한 표준 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐, 및 유기보란 또는 유기아연, 예컨대, 28-2의 존재하)하에 아미노 브로마이드 28-3으로 전환될 수 있다. 아미노 브로마이드는 카보닐화 조건(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐, 일산화탄소 및 아민 28-4의 존재하)하에 아미노 아마이드 28-5로 전환될 수 있다. 아미노 아마이드 28-5는 표준 아마이드 합성 조건(예컨대, 28-5를 커플링 시약, 예컨대, HATU를 이용해서 카복실산 28-6과 커플링)을 이용해서 비스-아마이드 28-7로 전환될 수 있다. 아미노 아마이드 28-5는 표준 아세틸화 조건(예컨대, 아민 4-5를 커플링 시약, 예컨대, HATU를 이용해서 카복실산과 커플링)을 이용해서 아마이드 28-7로 전환될 수 있다.

[0818] 반응식 XXVIII.

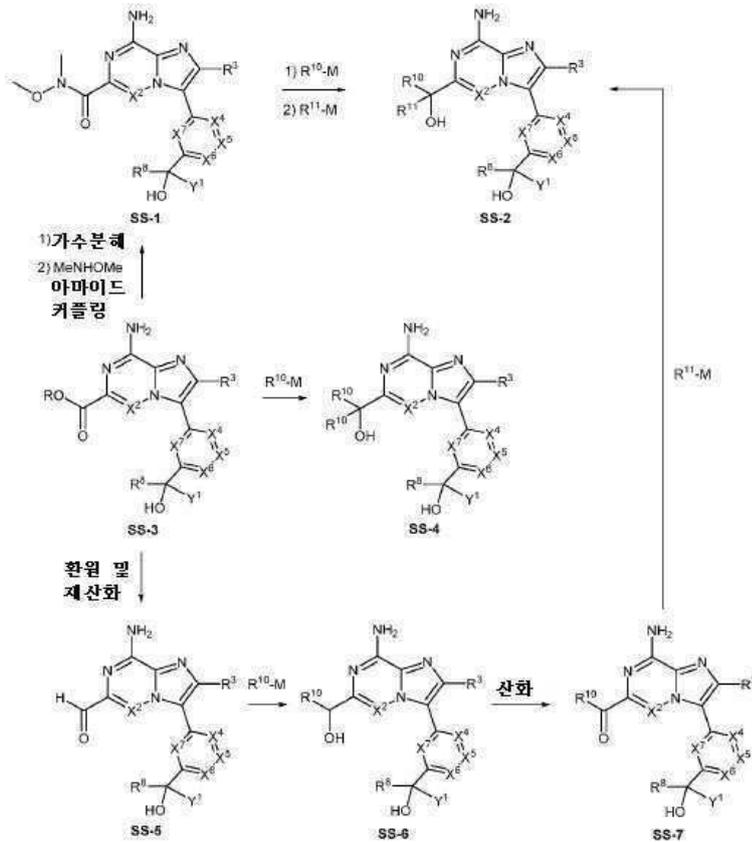


[0819]

[0820]

화학식 (I)의 화합물(여기서 R¹은 하이드록실-치환된 알킬임)은 **반응식 XXIX**에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 에스터 **SS-3**은 가수분해를 위한 표준 조건(예컨대, THF 또는 MeOH와 같은 공용매와 함께 수중 LiOH 또는 NaOH)하에 가수분해되어 카복실산을 제공할 수 있으며, 이것은 표준 아마이드 커플링 조건(예컨대, HATU 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민)하에 N,O-다이메틸 하이드록실아민과 커플링되어 웨인레브 아마이드 **SS-1**을 제공할 수 있다. 웨인레브 아마이드 **SS-1**은 2가지 상이한 친핵체(예컨대, R¹⁰-M 및 R¹¹-M은 그리나르 시약 또는 알킬 리튬 시약임)와 순차 반응하여 **SS-2**를 제공할 수 있다. 대안적으로, **SS-3**의 과잉의 친핵성 시약(R¹⁰-M)과의 반응은 **SS-4**(여기서 두 R기(R¹⁰)는 동일함)를 제공할 수 있다. **SS-2**(여기서 R¹⁰과 R¹¹은 상이함)를 제조하는 다른 방법은 **반응식 XXIX**에 도시되어 있다. 에스터 **SS-3**은 적합한 환원제(예컨대, LiAlH₄)를 이용해서 알코올로의 환원에 의해 알데하이드로 전환되고, 이어서 산화(예컨대, 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane))에 의해 알데하이드 **SS-5**로 전환될 수 있다. 알데하이드 **SS-5**를 적합한 친핵체 R¹⁰-M으로 처리하여, 2차 알코올, **SS-6**을 제공할 수 있다. 알코올 **SS-6**을 케톤 **SS-7**으로(예컨대, 데스-마틴 페리오디난을 이용해서) 산화시키고, 이것을 제2 친핵체 R¹¹-M으로 처리하여, **SS-2**를 제공할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, R¹⁰ 및/또는 R¹¹은 독립적으로 R^a이다.

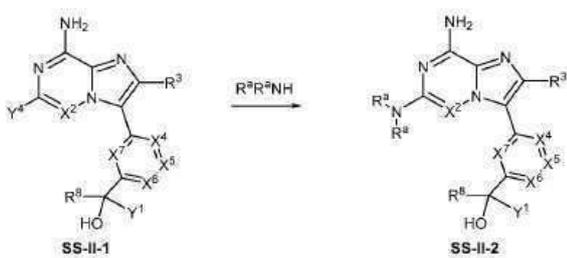
[0821] 반응식 XXIX.



[0822]

[0823] 화학식 (I)의 화합물(여기서 R¹은 N-결합된 헤테로사이클임)은 반응식 XXX에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 중간체 SS-II-1(여기서 Y⁴는 적합한 이탈기, 예컨대, 할로젠(예컨대, Cl 또는 Br)임)은 아민(R^aR^aNH, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 선택됨)과 S_NAr 조건(예컨대, 염기, 예컨대, Cs₂CO₃의 존재하에 가열) 하에 반응하여 화합물 SS-II-2를 제공할 수 있다.

[0824] 반응식 XXX.



[0825]

[0826] 본 명세서에 기재된 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기 합성 분야의 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예컨대, 용매의 동결 온도에서부터 용매의 비등 온도까지의 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물), 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응은 1종의 용매 또는 1종 초과 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라서, 적합한 용매 또는 특정 반응 단계가 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[0827] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 표현, "주위 온도" 또는 "실온" 또는 "rt"는, 당해 기술 분야에서 이해되며, 일반적으로 온도, 예컨대, 반응이 수행되는 실내의 대략적인 온도인 반응 온도, 예컨대, 약 20°C 내지 약 30°C의 온도를 지칭한다.

[0828] 본 명세서에 기재된 화합물의 정제는 각종 화학기의 보호 및 탈보호를 내포할 수 있다. 보호 및 탈보호에 대한 필요성, 그리고 적절한 보호기의 선택은, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호기의 화학은, 예를

들어, 문헌[T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)]에서 찾을 수 있다.

[0829] 반응은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라서 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 분광 수단, 예컨대, 핵자기 공명 분광법(예를 들어, ¹H 또는 ¹³C), 적외선 분광법, 분광광도법(예를 들어, UV-가시광), 질량 분광분석법에 의해서, 또는 크로마토그래피 방법, 예컨대, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 액체 크로마토그래피-질량 분광분석법(LCMS) 또는 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해서 모니터링될 수 있다. 화합물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 정상 실리카 크로마토그래피를 포함하는 각종 방법에 의해 당업자에 의해 정제될 수 있다.

[0830] 사용 방법

[0831] 본 명세서에 기재된 화합물, 이의 염 또는 입체이성질체는 PI3K γ 키나제의 활성도를 저해한다. 따라서, 본 명세서에 기재된 화합물, 이의 염 또는 입체이성질체는 키나제를 본 명세서에 기재된 화합물, 이의 염 또는 입체이성질체 중 임의의 1종 이상과 접촉시킴으로써 PI3K γ 키나제를 저해하는 방법에서 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 또는 염은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물 또는 염을 투여함으로써 저해를 필요로 하는 개체/환자에서 PI3K γ 의 활성도를 저해하는 방법에 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조절하는은 저해하는이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 접촉은 생체내에서 행해진다. 몇몇 실시형태에 있어서, 접촉은 생체외에서 행해진다. 유리하게는, 본 명세서에 기재된 화합물은 동물 연구에서 더 양호한 효능 및 유리한 안전성 및 독성 프로파일을 입증한다.

[0832] 몇몇 실시형태에 있어서, PI3K γ 는 돌연변이를 포함한다. 돌연변이는 하나의 아미노산을 다른 아미노산으로의 대체, 또는 하나 이상의 아미노산의 결실일 수 있다. 이러한 실시형태에 있어서, 돌연변이는 PI3K γ 의 키나제 도메인에 존재할 수 있다.

[0833] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 또는 염은 PI3K δ 를 더 저해한다.

[0834] 본 명세서에 기재된 화합물 또는 염은 선택적일 수 있다. "선택적인"은 화합물이 적어도 1종의 키나제에 비해서 각각 보다 큰 친화도 또는 역가로 PI3K γ 에 결합하거나 이를 저해하는 것을 의미한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 PI3K δ , PI3K α 및 PI3K β 에 비해서 PI3K γ 의 선택적 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 PI3K α 및 PI3K β 에 비해서 PI3K γ 의 선택적 저해제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 선택성은 본 명세서에 기재된 검정법에 의해 측정 시 PI3K δ 에 비해서 적어도 약 2-배, 3-배, 5-배, 10-배 또는 20-배일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 선택성은 각 효소의 2 μ M ATP 농도에서 시험될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물의 선택성은 특정 PI3K 키나제 활성도와 연관된 세포 검정법에 의해 결정될 수 있다.

[0835] 본 개시내용의 또 다른 양상은, 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량 또는 용량의 본 개시내용의 1종 이상의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함으로써 개체(예컨대, 환자)에서 키나제 PI3K γ -연관 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. PI3K γ -연관 질환 또는 장애는, 과발현 및/또는 비정상 활성도 수준을 비롯하여 PI3K γ 의 발현 또는 활성도와 직접적으로 또는 간접적으로 관련되는 임의의 질환, 장애 또는 병태를 포함할 수 있다.

[0836] 몇몇 실시형태에 있어서, 질환 또는 장애는 자가면역 질환 또는 장애, 암, 심혈관 질환, 또는 신경퇴행성 질환이다.

[0837] 몇몇 실시형태에 있어서, 질환 또는 장애는 폐암(예컨대, 비소세포 폐암), 흑색종, 췌장암, 유방암, 췌장암, 간암, 결장암, 자궁내막암, 방광암, 피부암, 자궁암, 신장암, 위암 또는 육종이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 육종은 아스킨 종양(Askin's tumor), 포도상 육종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 혈관내피종, 악성 신경초종, 골육종, 포상연부 육종, 혈관육종, 염상낭육종, 용기성 피부섬유육종, 데스모이드 종양(desmoid tumor), 결합조직성 소원형세포종양, 상피 육종, 골외성 연골육종, 골외성 골육종, 섬유육종, 위장관 기질종양(gastrointestinal stromal tumor: GIST), 혈관주위세포종, 혈관육종, 카포시 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프관육종, 림프육종, 악성 말초신경초종양(malignant peripheral nerve sheath tumor: MPNST), 신경섬유육종, 횡문근육종, 활막 육종, 또는 미분화 다형 육종이다.

[0838] 몇몇 실시형태에 있어서, 질환 또는 장애는 중피종 또는 선암종. 몇몇 실시형태에 있어서, 질환 또는 장애는 중피종이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 질환 또는 장애는 선암종이다.

- [0839] 몇몇 실시형태에 있어서, 질환 또는 장애는 급성 골수성 백혈병(예컨대, 급성 단핵구 백혈병), 소형 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 다발성 골수종, T-세포 급성 림프모구성 백혈병(T-ALL), 피부 T-세포 림프종, 거대 과립 림프구성 백혈병, 성숙(말초) t-세포 신생물(PTCL), 역형성 대세포 림프종(anaplastic large cell lymphoma: ALCL), 또는 림프모구 림프종이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 성숙(말초) t-세포 신생물(PTCL)은 T-세포 전림프구성 백혈병, T-세포 거대 과립 림프구성 백혈병, 공격성 NK-세포 백혈병, 균상 식육종/세자리 증후군, 역형성 대세포 림프종(T-세포형), 장병증 유형 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종, 또는 혈관면역모구 T-세포 림프종이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 역형성 대세포 림프종(ALCL)은 전신 ALCL 또는 원발성 피부 ALCL이다.
- [0840] 몇몇 실시형태에 있어서, 질환 또는 장애는 버킷 림프종, 급성 골수모구 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 모발상세포 백혈병, 외투세포 림프종, 소림프구성 림프종, 소포성 림프종, 색소성 건피증, 각화 상피 종양, 림프형질세포 림프종, 림프질의 변연부 림프종, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증, 전림프구성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 골수섬유증, 점막-관련 림프조직(mucosa-associated lymphatic tissue: MALT) 림프종, 종격동(흉선) 거대 B-세포 림프종, 림프종모양 육아종증, 비장 변연부 림프종, 원발성 삼출 림프종, 종격동 거대B-세포 림프종, 형질세포 림프종, 골수의 형질세포종, 무증상 골수종(smouldering myeloma)(소위 무증상성 골수종(asymptomatic myeloma)), 의미불명의 단클론성 감마글로블린병증(monoclonal gammopathy of undetermined significance: MGUS), 또는 미만성 거대 B세포 림프종이다.
- [0841] MDSC(골수-유래 억제세포(myeloid-derived suppressor cell))는 골수 계통(골수 줄기세포로부터 기원되는 세포의 계열)으로부터의 면역세포의 이종 그룹이다. MDSC는, 변형된 혈액생성의 결과로서 만성 감염 및 암과 같은 병리적 상태에서 강력하게 확장된다. MDSC는 면역자극 특성보다 오히려 강력한 면역억제 활성을 갖는 다른 골수성 세포 유형과는 구별된다. 기타 골수성 세포와 유사하게, MDSC는 T 세포, 수지상 세포, 대식세포 및 자연살해세포를 비롯한 기타 면역세포 유형과 상호작용하여 그들의 기능을 조절한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물 등은 높은 기저 수준의 대식세포 및/또는 MDSC 침윤을 갖는 고형 종양을 비롯한, MDSC의 높은 침윤을 갖는 암 조직(예컨대, 종양)에 관련된 방법에서 사용될 수 있다.
- [0842] 몇몇 실시형태에 있어서, 질환 또는 장애는 버킷 림프종, 급성 골수모구 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 모발상세포 백혈병, 외투세포 림프종, 소림프구성 림프종, 소포성 림프종, 림프형질세포 림프종, 림프질의 변연부 림프종, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증, 전림프구성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 골수섬유증, 점막-관련 림프조직(MALT) 림프종, 종격동(흉선) 거대 B-세포 림프종, 림프종모양 육아종증, 비장 변연부 림프종, 원발성 삼출 림프종, 종격동 거대B-세포 림프종, 형질세포 림프종, 골수의 형질세포종, 무증상 골수종(소위 무증상성 골수종), 의미불명의 단클론성 감마글로블린병증(MGUS), 또는 미만성 거대 B세포 림프종이다.
- [0843] 몇몇 실시형태에 있어서, 비호지킨 림프종(NHL)은 재발성 NHL, 난치성 NHL, 재발성 여포성 NHL, 무통성 NHL(iNHL), 또는 공격성 NHL(aNHL)이다.
- [0844] 몇몇 실시형태에 있어서, 미만성 거대 B세포 림프종은 활성화 B-세포 유사(ABC) 미만성 거대 B세포 림프종 또는 배중심 B세포(GCB) 미만성 거대 B세포 림프종이다.
- [0845] 몇몇 실시형태에 있어서, 버킷 림프종은 풍토성 버킷 림프종, 산발성 버킷 림프종 또는 버킷-유사 림프종이다.
- [0846] 몇몇 실시형태에 있어서, 질환 또는 장애는 류머티스성 관절염, 다발성 경화염, 전신 홍반성 루푸스, 천식, 알레르기(예컨대, 알레르기 비염), 췌장염, 건선, 아나팔락시스, 사구체신염, 염증성 장질환(예컨대, 크론병 및 궤양성 대장염), 혈전증, 뇌수막염, 뇌염, 당뇨병성 망막병증, 양성 전립선 비대증, 중증근무력증, 쇼그렌 증후군, 골관절염, 재협착증 또는 죽상동맥경화증이다.
- [0847] 몇몇 실시형태에 있어서, 질환 또는 장애는 심장 비대증, 심장 근세포 기능장애, 급성 관상 동맥증후군, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 만성 기관지염, 상승된 혈압(elevated blood pressure), 허혈, 허혈-재관류, 혈관수축, 빈혈증(예컨대, 용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈증, 또는 진성 적혈구 빈혈증), 세균 감염증, 바이러스 감염증, 이식 거부증, 신장질환, 아나팔락시스 쇼크 섬유증, 근위축증, 골격근 비대증, 혈관신생, 패혈증, 이식편-대-숙주 질환, 동종이체 또는 이종 이식, 사구체경화증, 진행성 신장 섬유증, 특발성 혈소판감소성 자반(idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP), 특발성 폐섬유증, 자가면역 용혈성 빈혈, 혈관염, 루푸스 신장염, 천포창, 또는 막성 신장병증이다.
- [0848] 몇몇 실시형태에 있어서, 질환 또는 장애는 심장 비대증, 심장 근세포 기능장애, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 상

승된 혈압, 허혈, 허혈-재관류, 혈관수축, 빈혈증(예컨대, 용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈증, 또는 진성 적혈구 빈혈증), 세균 감염증, 바이러스 감염증, 이식 거부증, 신장질환, 아나팔락시스 쇼크 섬유증, 근위축증, 골격근 비대증, 혈관신생, 폐혈증, 이식 거부증, 사구체경화증, 진행성 신장 섬유증, 특발성 혈소판감소성 자반(ITP), 자가면역 용혈성 빈혈, 혈관염, 전신 홍반성 루푸스, 루푸스 신장염, 천포창, 또는 막성 신장병증이다.

- [0849] 몇몇 실시형태에 있어서, 질환 또는 장애는 알츠하이머병, 중추신경계 외상, 또는 뇌졸중이다.
- [0850] 몇몇 실시형태에 있어서, 특발성 혈소판감소성 자반(ITP)은 재발성 ITP 또는 난치성 ITP이다.
- [0851] 몇몇 실시형태에 있어서, 혈관염은 베체트병, 코간증후군, 거대세포 동맥염, 류마티스성 다발근통(PMR), 타카야수 동맥염, 버거씨병(폐색성 혈전혈관염), 중추 신경계 혈관염, 가와시키병, 결절성 다발성 동맥염, 척-스트라우스 증후군, 혼합한랭글로불린혈증 혈관염(본태성 또는 C형 간염 바이러스(HCV)-유도), 헤노흐-쾨라인 자반병 (**Henoch-Schönlein purpura**: HSP), 과민성 혈관염, 현미경적 다발성 혈관염, 베게너 육아종증, 또는 항호중구 세포질 연관(anti-neutrophil cytoplasm antibody associated: ANCA) 전신 혈관염(AASV)이다.
- [0852] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 방법 중 어느 하나에서 사용하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [0853] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 방법 중 어느 하나에서 사용하기 위한 의학의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0854] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "접촉시키는"은, 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 표시된 모이어티를 접촉시키는 것을 지칭한다. 예를 들어, PI3K를 본 개시내용의 화합물과 "접촉시키는"은 PI3K를 갖는 개체 또는 환자, 예컨대, 인간에게 본 개시내용의 화합물을 투여하는 것뿐만 아니라, 본 개시내용의 화합물을 PI3K를 함유하는 세포 또는 정제된 체제를 함유하는 샘플에 도입하는 것을 포함한다.
- [0855] 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 본 개시내용의 화합물(예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염) 또는 이의 실시형태 중 어느 하나는, 만족스러운 약리학적 프로파일 및 유망한 생물약제학적 특성, 예컨대, 독성학적 프로파일, 대사 및 약동학 특성, 용해도, 및 투과성을 가질 수 있는 것으로 여겨진다. 적절한 생물약제학적 특성의 결정은 당업자의 지식 이내, 예컨대, 잠재적인 독성을 결정하기 위하여 소정 표적 또는 통로의 저해 또는 세포내 세포독성의 결정인 것으로 이해될 것이다.
- [0856] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 호환 가능하게 사용되는 용어 "개체" 또는 "환자"는 포유류, 바람직하게는 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 가장 바람직하게는 인간을 포함하는 임의의 동물을 지칭한다.
- [0857] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "치료적 유효량"은 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상가가 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 찾고 있는 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 지칭한다.
- [0858] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 질환을 저해시키는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증후군을 경험하고 있거나 또는 나타내고 있는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 저해시키는 것(즉, 병리 및/또는 증후군의 추가의 발생을 저지시키는 것); 및 (2) 질환을 개선하는 것; 예를 들어, 병태 또는 장애의 병리 또는 증후군을 경험하고 있거나 또는 나타내고 있는 (즉, 병리 및/또는 증후군을 반전시키고 있는) 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 개선하는 것, 예컨대, 질환의 중증도를 저감시키는 것 중 하나 이상을 지칭할 수 있다.
- [0859] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 본 명세서에서 지칭되는 질환 중 어느 하나가 발병할 위험을 예방 또는 저감시키고; 예컨대, 질환, 병태 또는 장애의 성향이 있을 수 있지만 아직 질환의 병리 또는 증후군을 경험 또는 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 발병시킬 위험을 예방 또는 저감시키는데 유용하다.
- [0860] **병용 요법**
- [0861] **I. 면역 관문 요법**
- [0862] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 PI3K γ 저해제는 본 명세서에 기재된 바와 같은 암 치료용의 1종 이상의 면역 관문 저해제와 병용해서 사용될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 면역 관문 저해제와의 병용물은 흑색종의 치료를 위하여 사용될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 1종 이상의 면역 관문 저해제와 병용하여 사용될 수 있다. 예시적인 면역 관문 저해제는, 면역 관문 분자,

예컨대, CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 아르기나제, HPK1, CD137(4-1BB로도 공지됨), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 및 PD-L2에 대한 저해제를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자는 CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR 및 CD137로부터 선택된 자극 관문 분자이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자는 A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT 및 VISTA로부터 선택된 저해 관문 분자이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 본 개시내용의 화합물은 KIR 저해제, TIGIT 저해제, LAIR1 저해제, CD160 저해제, 2B4 저해제 및 TGFR 베타 저해제로부터 선택된 1종 이상의 제제와 조합하여 사용될 수 있다.

- [0863] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 PI3K γ 저해제는 면역 관문 분자의 1종 이상의 작용제, 예컨대, OX40, CD27, OX40, GITR 및 CD137(4-1BB로도 공지됨)와 병용하여 사용될 수 있다.
- [0864] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 항-PD1 항체, 항-PD-L1 항체 또는 항-CTLA-4 항체이다.
- [0865] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 PD-1의 저해제, 예컨대, 항-PD-1 단클론성 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD-1 단클론성 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙(또한 MK-3475로도 공지됨), 두르발루맙 (Imfinzi®), 피달리주맙, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 또는 AMP-224이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD-1 단클론성 항체는 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD1 항체는 펌브롤리주맙이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD-1 단클론성 항체는 MGA012이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD1 항체는 SHR-1210이다. 기타 항암제(들)는 항체 치료제, 예컨대, 4-1BB(예컨대, 우렐루맙, 우토밀루맙)를 포함한다.
- [0866] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 PD-L1의 저해제, 예컨대, 항-PD-L1 단클론성 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD-L1 단클론성 항체는 BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A(또한 RG7446으로 공지됨) 또는 MSB0010718C이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD-L1 단클론성 항체는 MPDL3280A 또는 MEDI4736이다.
- [0867] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 PD-1 및 PD-L1의 저해제, 예컨대, 항-PD-1/PD-L1 단클론성 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-PD-1/PD-L1은 MCLA-136이다.
- [0868] 몇몇 실시형태에 있어서, 저해제는 MCLA-145이다.
- [0869] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 CTLA-4의 저해제, 예컨대, 항-CTLA-4 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-CTLA-4 항체는 이플리무맙, 트레멜리무맙, AGEN1884 또는 CP-675,206이다.
- [0870] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 LAG3의 저해제, 예컨대, 항-LAG3 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-LAG3 항체는 BMS-986016, LAG525 또는 INCAGN2385이다.
- [0871] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 TIM3의 저해제, 예컨대, 항-TIM3 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-TIM3 항체는 INCAGN2390, MBG453 또는 TSR-022이다.
- [0872] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 GITR의 저해제, 예컨대, 항-GITR 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-GITR 항체는 TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 또는 MEDI1873이다.
- [0873] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 OX40의 작용제, 예컨대, OX40 작용제 항체 또는 OX40L 융합 단백질이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-OX40 항체는 MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 또는 BMS-986178이다. 몇몇 실시형태에 있어서, OX40L 융합 단백질은 MEDI6383이다.
- [0874] 몇몇 실시형태에 있어서, 면역 관문 분자의 저해제는 CD20의 저해제, 예컨대, 항-CD20 항체이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항-CD20 항체는 오비누투주맙 또는 리톡시맙이다.
- [0875] 본 개시내용의 화합물은 이중특이적 항체와 병용하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 이중특이적 항체의 도메인 중 하나는 PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 또는 TGF β 수용체를 표적화한다.
- [0876] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 PI3K γ 저해제는 1종 이상의 대사 효소 저해제와 병용하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대사 효소 저해제는 IDO1, TDO 또는 아르기나제의 저해제이다. IDO1 저해제의 예는 에파카도스타트(epacadostat), NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 및 LY338196을 포함한다.

- [0877] 진체를 통하여 제공되는 바와 같이, 추가의 화합물, 저해제, 제제 등은 단일 또는 연속 투여 형태(dosage form)로 본 발명의 화합물과 병용될 수 있거나, 또는 이들은 별도의 투여 형태로서 동시에 또는 순차로 투여될 수 있다.
- [0878] II. 암 요법
- [0879] 암세포 성장 및 생존은 다수의 신호전달 경로에 의해 영향받을 수 있다. 따라서, 이러한 병태의 활성도를 조절하고 이러한 병태를 치료하는 표적의 상이한 우선권을 나타내는 상이한 효소/단백질/수용체 저해제를 조합하는 것이 유용하다. 하나 초과와 신호전달 경로(또는 주어진 신호전달 경로에 내포된 하나 초과와 생물학적 분자)를 표적화하는 것은 세포 모집단에서 일어나는 약물-내성의 가능성을 저감시킬 수 있고/있거나 치료 독성을 저감시킬 수 있다.
- [0880] 본 개시내용의 화합물은 1종 이상의 기타 효소/단백질/수용체 저해제 또는 질환, 예컨대, 암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 사용될 수 있다. 병용 요법으로 치료 가능한 질환 및 적응증의 예는 본 명세서에 기재된 바와 같은 것들을 포함한다. 암의 예는 고형 종양 및 액체 종양, 예컨대 혈액암을 포함한다.
- [0881] 1종 이상의 추가의 약제학적 제제, 예를 들어, 화학요법제, 항염증제, 스테로이드, 면역억제, 면역-종양 제제, 대사 효소 저해제, 케모카인 수용체 저해제, 및 포스파타제 저해제뿐만 아니라, 표지화 요법, 예컨대, Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF 및 FAK 키나제 저해제, 예를 들어, WO 2006/056399에 기재된 것들. 치료 항체와 같은 기타 제제는 PI3K-연관 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 본 개시내용의 화합물과 병용하여 사용될 수 있다. 1종 이상의 추가의 약제학적 제제는 환자에게 동시에 또는 순차로 투여될 수 있다.
- [0882] 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물은 본 명세서에 기재된 암 및 기타 질환 및 장애의 치료를 위하여 이하의 키나제의 하나 이상의 저해제와 병용될 수 있다: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-키나제, 포스포릴라제 키나제, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF αR, PDGF βR, CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK 및 B-Raf. 저해제의 비제한적인 예는 본 명세서에 기재된 암 및 기타 질환 및 장애의 치료를 위하여 본 개시내용의 화합물과 병용될 수 있는 저해제의 비제한적인 예는 FGFR 저해제 (FGFR1, FGFR2, FGFR3 또는 FGFR4, 예컨대, INCB54828, INCB62079 및 INCB63904), JAK 저해제(JAK1 및/또는 JAK2, 예컨대, 록솔리티닙, 바리시티닙 또는 INCB39110), IDO 저해제(예컨대, 에파카도스타트, NLG919 또는 BMS-986205), LSD1 저해제(예컨대, INCB59872 및 INCB60003), TDO 저해제, PI3K-델타 저해제(예컨대, INCB50797 및 INCB50465), Pim 저해제, CSF1R 저해제, TAM 수용체 티로신 키나제(Tyro-3, Ax1 및 Mer), 히스톤 데아세틸라제 저해제(HDAC), 예컨대, HDAC8 저해제, 혈관신생 저해제, 인터류킨 수용체 저해제, 브로모 및 여분의 말단 패밀리 구성원 저해제(예를 들어, 브로모도메인 저해제 또는 BET 저해제, 예컨대, INCB54329 및 INCB57643) 및 아데노신 수용체 길항제 또는 이들의 조합물을 포함한다.
- [0883] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 염은 PI3K δ 저해제로 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 염은 JAK 저해제와 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 염은 JAK1 또는 JAK2 저해제(예컨대, 바리시티닙 또는 록솔리티닙)와 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 염은 JAK1 저해제와 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 염은 JAK2에 비해서 선택적인 JAK1 저해제와 투여된다.
- [0884] 병용 요법에서 사용하기 위한 예시적인 항체는 트라스투주맙(Trastuzumab)(예컨대, 항-HER2), 라니비주맙(Ranibizumab)(예컨대, 항-VEGF-A), 베바시주맙(Bevacizumab)(상표명 아바스틴(Avastin), 예컨대, 항-VEGF, 파니투무맙(Panitumumab)(예컨대, 항-EGFR), 세특시맙(Cetuximab)(예컨대, 항-EGFR), 리투산(Rituxan)(항-CD20) 및 c-MET에 지향된 항체를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0885] 이하의 제제 중 1종 이상이 본 개시내용의 화합물과 병용하여 사용될 수 있고 비제한적인 리스트로서 제시된다: 세포정지제, 시스플라틴, 독소루비신, 탁소테레, 탁솔, 에토포사이드, 이리노테칸, 캄프토스타(camptostar), 토포테칸, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에토틸론, 타목시펜, 5-플루오로우라실, 메토티렉세이트, 테모졸로마이드, 사이클로포스파마이드, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™(게피티닙), TARCEVA™(에를로티닙), EGFR에 대한 항체, 인트론, ara-C, 아드리아마이신, 사이톡산, 켈시타빈, 유라실 머스타드, 클로르메틴, 이포스파마이드, 멜팔란, 클로라부실, 피포브로만, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌티오포스포라민, 부셀판, 카무스

틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카바진, 플록수리딘, 사이타라빈, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 옥살리플라틴, 류코비린, ELOXATIN™(옥살리플라틴), 펜토스타틴, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미트라마이신, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 테니포사이드 17.알파.-에티닐라스트라다이올, 다이에틸스티베스트롤, 테트토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스트락톤, 메게스트롤아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트라이암시놀론, 클로로트라이아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티마이드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 류플롤라이드 플루타마이드, 토레미펜, 고세렐린, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카바진, 미토탄, 미톡사트론, 레바미솔, 나벨벤, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사핀, 드롤록사핀, 헥사메틸렐라민, 아바스틴, HERCEPTIN™(트라스투주맵), BEXXAR™(토시투모맵), VELCADE™(보르테조밍), ZEVALIN™(리브리투모맵 티옥세탄), TRISENOX™(삼산화비스), XELODA™(카페시타빈), 비노렐빈, 포르피머, ERBITUX™(세톡시맵), 티오테파, 알트레타민, 멜팔란, 트라스투주맵, 레조졸, 폴베스트란트, 엑세메스탄, 이포스포마이드, 리톡시맵, C225(세톡시맵), 캠페스(Campath), (알렘투주맵), 클로파라빈, 클라드리빈, 아피디폴론, 리톡산, 수니티닙, 다사티닙, 데자시타빈, Sm11, 플루다라빈, 펜토스타틴, 트리아핀, 디독스, 트라이미독스 아미독스, 3-AP 및 MDL-101,731.

[0886] 본 개시내용의 화합물은, 예를 들어, 화학요법, 조사 요법(irradiation therapy), 종양 표적화 요법, 애주번트 요법, 면역요법 또는 수술에 의해 암을 치료하는 기타 방법과 병용하여 더욱 이용될 수 있다. 면역요법의 예는 사이토카인 치료(예컨대, 인터페론, GM-CSF, G-CSF, IL-2), CRS-207 면역요법, 암 백신, 단클론성 항체, 입양 T 세포 이식(adoptive T cell transfer), 톨(Toll) 수용체 작용제, STING 작용제, 종양세포 붕괴성 바이로테라피 및 면역조절 소분자, 예컨대, 탈리도마이드 또는 JAK1/2 저해제 등을 포함한다. 화합물은 1종 이상의 항암약물, 예컨대, 화학요법제와 병용하여 투여될 수 있다. 예시적인 화학요법제는 아바렐릭스, 알테스류킨, 알렘투주맵, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 알트레타민, 아나스트로졸, 삼산화비스, 아스파라기나제, 아자시티딘, 베바시주맵, 백사로텐, 바리시티닙, 블레오마이신, 보르테조비, 보르테조밍, 정맥내 부설관, 경구 부설관, 칼루스테론, 카페시타빈, 카보플라틴, 카무스틴, 세톡시맵, 클로람부실, 시스플라틴, 글라드리빈, 클로파라빈, 사이클로포스파마이드, 시타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 달테파린 나트륨, 다우노루비신, 데시타빈, 데니류킨, 데니류킨 디프티톡스, 텍스라족산, 도세탁셀, 독소루비신, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에쿨리주맵, 에피루비신, 에블로티닙, 에스트라무스틴, 에토포사이드 포스페이트, 에토포사이드, 엑세메스탄, 펜타닐 시트레이트, 필그라스티뎀, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로유라실, 폴베스트란트, 게피티닙, 켈시타빈, 켈투주맵 오조카미신, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맵 티옥세탄, 이다루비신, 이포스포마이드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이리노테칸, 라파티닙 디토실레이트, 레날리도마이드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤라이드 아세테이트, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 머캅토피린, 메토티렉세이트, 메톡살렌, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론 펜프로피오네이트, 벨라라빈, 노페투모맵, 올라파립옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파니투무맵, 페가스파가제(pegaspargase), 페그필그라스티뎀, 페메트렉세드 다이아트륨, 펜토스타틴, 피포프로만, 플리카마이신, 프로카바진, 퀴나크린, 라스부리카제, 리톡시맵, 록솔리티닙, 루카파립, 스트렙토조신, 타목시펜, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 테스트락톤, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맵, 트라스투주맵, 트레티노인, 유라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트, 니라파립, 벨리파립, 텔라조파립 및 즐레드로네이트 중 어느 하나를 포함한다.

[0887] 화학요법제의 추가의 예는 프로테아좀 저해제(예컨대, 보르테조밍), 탈리도마이드, 레블리미드, 및 DNA-손상제, 예컨대, 멜팔란, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 에토포사이드, 카무스틴 등을 포함한다.

[0888] 예시적인 스테로이드는 코르티코스테로이드, 예컨대, 텍사메타손 또는 프레드니손을 포함한다.

[0889] 예시적인 Bcr-Ab1 저해제는 이마티닙 메실레이트(GLEEVEC™), 닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙 및 포나티닙 및 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 기타 예시적인 적합한 Bcr-Ab1 저해제는, 미국 특허 제5,521,184호, WO 04/005281, 및 미국 일련 번호 60/578,491에 개시된 속 및 종의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0890] 예시적인 적합한 Flt-3 저해제는 미도스타우린, 레스타우르티닙, 리니파닙, 수니티닙, 수니티닙, 말레에이트, 소라티닙, 퀴자르티닙, 크레올라닙, 파크리티닙, 난두티닙, PLX3397 및 ASP2215, 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 기타 예시적인 적합한 Flt-3 저해제는 WO 03/037347, WO 03/099771 및 WO 04/046120에

개시된 바와 같은, 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

- [0891] 예시적인 적합한 RAF 저해제는 다브라페닙, 소라페닙 및 베무라페닙 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 기타 예시적인 적합한 RAF 저해제는 WO 00/09495 및 WO 05/028444에 개시된 바와 같은, 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0892] 예시적인 적합한 FAK 저해제는 VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 및 GSK2256098, 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 기타 예시적인 적합한 FAK 저해제는 WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 및 WO 01/014402에 개시된 바와 같은, 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0893] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은, 이마티닙 또는 기타 키나제 저해제에 내성이 있는 환자를 치료하기 위한, 이마티닙을 포함하는 1종 이상의 기타 키나제 저해제와 병용하여 사용될 수 있다.
- [0894] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 암의 치료에서의 화학요법제와 병용하여 사용될 수 있고, 이의 독성 효과의 악화 없이, 화학치료제 단독에 대한 반응에 비해서 치료 반응을 개선할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 본 명세서에서 제공된 화학요법과 병용하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 다발성 골수종의 치료에 사용되는 추가의 약제학적 제제는, 제한 없이, 멜팔란, 멜팔란 + 프레드니손[MP], 독소루비신, 텍사메타손 및 벨케이드(Velcade)(보르테조미)를 포함할 수 있다. 다발성 골수종의 치료에 사용되는 추가의 추가 제제는 Bcr-Abl, Flt-3, RAF 및 FAK 키나제 저해제를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 제제는 알킬화제, 프로테아좀 저해제, 코르티코스테로이드 또는 면역조절제이다. 알킬화제의 예는 사이클로포스파미드(CY), 멜팔란(MEL) 및 벤다무스틴을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 프로테아좀 저해제는 카필조미(carfilzomib)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손(DEX)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 면역조절제는 레날리도마이드(LEN) 또는 포말리도마이드(POM)이다. 부가적 또는 상승작용적 효과는 본 개시내용의 PI3K 저해제를 추가제와 조합하는 바람직한 성과이다.
- [0895] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 JAK 또는 PI3K δ의 저해제와 병용하여 사용될 수 있다.
- [0896] 이러한 제제는 단일 또는 연속 투여 형태로 본 발명의 화합물과 조합될 수 있거나, 또는 이러한 제제는 별도의 투여 형태로서 동시에 또는 순차로 투여될 수 있다.
- [0897] 본 개시내용의 화합물은 감염 치료를 위한 1종 이상의 기타 저해제 또는 1종 이상의 요법과 병용하여 사용될 수 있다. 감염의 예는 바이러스 감염증, 세균 감염증, 진균 감염 또는 기생충 감염을 포함한다.
- [0898] 몇몇 실시형태에 있어서, 코르티코스테로이드, 예컨대, 텍사메타손은, 텍사메타손이 연속적인 것과는 대조적으로 간헐적으로 투여될 경우 본 개시내용의 화합물과 병용하여 환자에게 투여된다.
- [0899] 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 중 어느 하나, 청구범위 중 어느 하나에 인용되고 본 명세서에 기재된 것과 같은 화합물, 또는 이들의 염은 다른 면역원 제제, 예컨대, 암성 세포, 정제된 종양 항원(재조합 단백질, 펩타이드 및 탄수화물 분자를 포함), 세포, 및 면역 자극 사이토카인을 암호화하는 유전자로 형질감염된 세포와 병용될 수 있다. 사용될 수 있는 종양 백신의 비-제한적인 예는 흑색종 항원의 펩타이드, 예컨대, gp100, MAGE 항원, Trp-2, MART1 및/또는 티로시나제의 펩타이드, 또는 사이토카인 GM-CSF를 발현하도록 형질감염된 종양 세포를 포함한다.
- [0900] 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 중 어느 하나, 청구범위 중 어느 하나에 인용되고 본 명세서에 기재된 것과 같은 화합물, 또는 이들의 염은 암의 치료를 위하여 백신접종 프로토콜과 병용하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 종양 세포는 GM-CSF를 발현하도록 형질도입된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 종양 백신은 인간 유두종 바이러스(HPV), 간염 바이러스(HBV 및 HCV) 및 카포시 헤르페스 육종 바이러스(KHSV) 등과 같은 인간 암과 연루된 바이러스로부터의 단백질을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 종양 조직 자체로부터 단리된 열 충격과 같은 종양 특이적 항원과 조합하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 중 어느 하나, 청구범위 중 어느 하나에 인용되고 본 명세서에 기재된 것과 같은 화합물, 또는 이들의 염은 강력한 항-종양 반응을 활성화시키기 위하여 수지상 세포 면역화와 조합될 수 있다.
- [0901] 본 개시내용의 화합물은 종양 세포에 Fe 알파 또는 Fe 감마 수용체-발현 효과기 세포를 표적화하는 이중특이적 거대세포 펩타이드와 병합하여 사용될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 숙주 면역 반응을 활성화시키는 거대세포 펩타이드와 병용될 수 있다.

- [0902] 몇몇 추가의 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물과 기타 치료제와의 병용물이 골수 이식 또는 줄기세포 이식 전, 동안 그리고/또는 후에 환자에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 조혈 기원의 각종 종양의 치료를 위하여 골수 이식과 병용하여 사용될 수 있다.
- [0903] 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 중 어느 하나, 청구범위 중 어느 하나에 인용되고 본 명세서에 기재된 것과 같은 화합물, 또는 이들의 염은 병원균, 독소, 및 자체 항원에 면역 반응을 자극시키기 위하여 백신과 병용하여 사용될 수 있다. 이 치료적 접근법이 특히 유용할 수 있는 병원균의 예는 현재 효과적인 백신이 없는 병원균, 또는 통상의 백신이 완전히 효과적인 것보다 적은 병원균을 포함한다. 이들은, HIV, 간염(A, B 및 C형), 인플루엔자, 헤르페스, 지아르디아, 말라리아, 리슈마니아, 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0904] 본 개시내용의 방법에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 바이러스는 인간 유두종 바이러스, 인플루엔자, A, B, C 또는 D형 간염 바이러스, 아데노바이러스, 포크바이러스, 단순포진 바이러스, 인간 거대세포바이러스, 중증 급성 호흡기 증후군 바이러스, 에볼라 바이러스, 홍역 바이러스, 헤르페스 바이러스(예컨대, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, 및 CMV, 엡스타인바 바이러스), 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스, 코르노바이러스, 호흡 세포융합 바이러스, 메프스바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 뎅기 바이러스, 유두종 바이러스, 연속종 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스 및 아르보바이러스성 뇌염 바이러스를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0905] 본 개시내용의 방법에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 병원성 박테리아는, 클라미디아, 리케차 박테리아, 마이코박테리아, 포도상구균, 연쇄구균, 폐렴구균, 뇌척수막염균 및 임균, 클렙시엘라, 프로테우스, 셀라티아, 슈도모나스, 레지오넬라, 디프테리아, 살모넬라, 간균, 콜레라, 과상풍, 보툴리즘, 탄저병, 흑사병, 렙토스피로증, 및 라임병 세균을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0906] 본 개시내용의 방법에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 병원성 기생충은 칸디다(알비칸스, 크루세이, 글라브라타, 트로피칼리스 등), 크립토코커스 네오포르만스, 아스페르길루스(푸미가투스, 니제르 등), 제누스 무코랄레스(무코르, 압시디아, 리조퍼스), 스포르트릭스 쉐키, 블라스노마이세스 더마티티디스, 파라코시디오이테스 브라실리엔시스, 콕시디오이테스 이미티스 및 히스토플라스마 캡슐라툼을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 개시내용의 방법에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 병원성 기생충은 이질 아메바, 대장 발란티, 파울러자유아메바, 가시아메바종, 기아르디아 람비아, 크립토스포리듐종, 뉴모시스티스 카리니, 플라스모듐 비박스, 바베시아 미크로티, 트리파노소마 브루세이, 트리파노소마 크루지, 도너반 리슈만편모충, 톡소플라스마 곤디 및 브라질 구충을 포함한다.
- [0907] 이들 화학요법제의 대부분의 안전하고 효과적인 투여 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 또한, 이러한 투여는 표준 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 화학요법제의 다수의 투여는 문헌["Physicians' Desk Reference" (PDR, 예컨대, 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ)]에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 마치 이의 전문에 제시된 것처럼 참조에 의해 본 명세서에 편입된다.
- [0908] *약제학적 제형 및 투여 형태*
- [0909] 약제로서 사용될 경우, 본 개시내용의 화합물은 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약제 분야에서 잘 알려진 방식으로 제조될 수 있고, 국소 또는 전신 치료가 바람직한지의 여부, 및 치료될 영역에 따라서 각종 경로에 의해 투여될 수 있다. 투여는 국소(경피, 상피, 안구를 포함하며, 그리고 비강내, 질내 및 직장 전달을 포함하는 점막으로), 폐(예컨대, 네블라이저에 의한 것을 포함하는 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 흡기에 의해; 기관내 또는 비강내), 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내, 근육내 또는 주사 또는 주입; 또는 두개내, 예컨대, 척추강내 또는 심실내 투여를 포함한다. 비경구 투여는 단일 볼루스 용량의 형태일 수 있거나, 또는 예를 들어, 연속 관류 펌프에 의할 수 있다. 국소 투여용의 약제학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 점적제, 좌제, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 통상의 약제학적 담체, 수성 분말 또는 유성 기제, 증점제 등이 필요할 수 있거나 또는 바람직할 수 있다.
- [0910] 본 개시내용은 또한 활성 성분으로서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체(부형제)와 조합하여 함유하는 약제학적 조성물을 포함한다. 몇몇 실시형태

에 있어서, 조성물은 국소 투여에 적합하다. 본 개시내용의 조성물을 제조함에 있어서, 활성 성분은 전형적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제에 의해 희석되거나 또는 예를 들어, 캡슐, 사세, 종이 또는 다른 용기의 형태로 이러한 담체 내에 동봉된다. 부형제가 희석제로서 역할할 경우, 이것은 고체, 반-고체, 또는 액체 재료일 수 있고, 활성 성분을 위한 비히클, 담체 또는 매체로서 작용한다. 따라서, 조성물은, 예를 들어, 최대 10 중량%의 활성 화합물을 함유하는, 정제, 환제, 분말, 로렌지, 사세, 카세제, 엘릭서, 현탁액, 에밀션, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액체 매체에), 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 멸균 주사 용액 및 멸균 포장된 분말의 형태일 수 있다.

[0911] 제형을 제조함에 있어서, 활성 화합물은 다른 성분과 배합하기 전에 적절한 입자 크기를 제공하도록 밀링될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 불용성인 경우, 200 메시 미만의 입자 크기로 밀링될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 수용성인 경우, 입자 크기는 제형에 실질적으로 균일한 분포를 제공하도록, 예컨대, 약 40 메시로 밀링됨으로써 조절될 수 있다.

[0912] 본 개시내용의 화합물은 정제 제형을 위하여 그리고 다른 제형 유형을 위하여 적절한 입자 크기를 얻기 위하여 습식 밀링과 같은 공지된 밀링 절차를 이용해서 밀링될 수 있다. 본 개시내용의 화합물의 미세하게 분할된 (나노미립자) 제제는 당업계에 공지된 공정에 의해 제조될 수 있으며, 예컨대, 국제 출원 번호 WO 2002/000196을 참조한다.

[0913] 적합한 부형제의 몇몇 예는 락토스, 텍스트로스, 슈크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 인산칼슘, 알지네이트, 트래거캔트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽 및 메틸셀룰로스를 포함한다. 제형은 부가적으로 탭크, 스테아르산마그네슘 및 광유와 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 방부제, 예컨대, 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미제; 및 착향제를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 조성물은 당업계에 공지된 절차를 이용함으로써 환자에게 투여 후 활성 성분의 신속한, 지속적인 또는 지연된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.

[0914] 조성물은 단위 투여 형태로 제형화될 수 있고, 각 투여량은 약 5 내지 약 1000mg(1g), 더욱 통상적으로 약 10 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유한다. 용어 "단위 투여 형태"란, 인간 대상체 및 기타 포유류에 대해서 단위 투약량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각 단위는 적합한 약제학적 부형제와 관련하여, 목적하는 치료 효과를 내기 위하여 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유한다.

[0915] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 조성물은 약 5 내지 약 50mg의 활성 성분을 함유한다. 당업자라면 이것이 약 5 내지 약 10, 약 10 내지 약 15, 약 15 내지 약 20, 약 20 내지 약 25, 약 25 내지 약 30, 약 30 내지 약 35, 약 35 내지 약 40, 약 40 내지 약 45, 또는 약 45 내지 약 50mg의 활성 성분을 함유하는 조성물을 구현하는 것을 이해할 것이다.

[0916] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 조성물은 약 50 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유한다. 당업자라면, 이것이 약 50 내지 약 100, 약 100 내지 약 150, 약 150 내지 약 200, 약 200 내지 약 250, 약 250 내지 약 300, 약 350 내지 약 400, 또는 약 450 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유하는 조성물을 구현하는 것을 이해할 것이다.

[0917] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 조성물은 약 500 내지 약 1000mg의 활성 성분을 함유한다. 당업자라면, 이것이 약 500 내지 약 550, 약 550 내지 약 600, 약 600 내지 약 650, 약 650 내지 약 700, 약 700 내지 약 750, 약 750 내지 약 800, 약 800 내지 약 850, 약 850 내지 약 900, 약 900 내지 약 950, 또는 약 950 내지 약 1000mg의 활성 성분을 함유하는 조성물을 구현하는 것을 이해할 것이다.

[0918] 유사한 투여량은 본 개시내용의 방법 및 용도에서 본 명세서에 기재된 화합물로 사용될 수 있다.

[0919] 활성 화합물은 광범위한 투여량 범위에 대해서 효과적일 수 있고 일반적으로 약제학적 유효량으로 투여된다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은, 통상, 치료될 병태, 선택된 투여 경로, 투여된 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 비롯한 관련된 환경에 따라서 의사에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다.

[0920] 정제와 같은 고형 조성물을 제조하기 위하여, 주된 활성 성분이 본 개시내용의 화합물의 균질 혼합물을 함유하는 고형 예비제형 조성물을 형성하기 위하여 약제학적 부형제과 혼합된다. 이들 예비제형 조성물을 균질물로서 지칭할 경우, 활성 성분은 전형적으로 조성물 전체를 통해서 균질하게 분산되므로, 해당 조성물은 정제, 환제 및 캡슐과 같은 균등하게 유효한 단위 투여 형태로 용이하게 더욱 분할될 수 있다. 이어서, 이 고형 예비제형은, 예를 들어, 약 0.1 내지 약 1000mg의 본 개시내용의 활성 성분을 함유하는 위에서 기재된 유형의

단위 투여 형태로 더욱 분할된다.

- [0921] 본 개시내용의 정제 또는 환제는 연장된 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공하기 위하여 코팅되거나 또는 다르게는 제형화될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투약량 성분과 외부 투약량 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 전자에 비해서 외피의 형태이다. 이들 두 성분은 위에서의 소화를 저지시켜서 내부 성분이 그대로 십이지장에 통과하거나 또는 방출이 지연될 수 있게 역할하는 장용층(enteric layer)에 의해 분리될 수 있다. 각종 재료가 이러한 장용층 또는 코팅에 사용될 수 있고, 그러한 재료는 다수의 중합체산 및 그러한 재료와 중합체 산의 혼합물, 예컨대, 셀락, 세틸 알코올 및 셀룰로스 아세테이트를 포함한다.
- [0922] 본 개시내용의 화합물 및 조성물이 경구 투여에 의해 또는 주사에 의해 혼입될 수 있는 액체 형태는, 수성 용액, 면실유, 참깨유, 야자유, 또는 땅콩유와 같은 식용유뿐만 아니라, 엘릭서 및 유사한 약제학적 비히클과의 적합하게 착향 시럽, 수성 또는 유성 현탁액, 및 착향 에멀션을 포함한다.
- [0923] 흡입(inhalation) 또는 흡기(insufflation)용의 조성물은 약제학적으로 허용 가능한, 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 위에서 기재된 바와 같은 적합한 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위하여 경구 또는 비강 호흡 경로에 의해 투여된다. 조성물은 불활성 기체의 사용에 의해 분무화될 수 있다. 분무화된 용액은 분무화 디바이스로부터 직접 호흡될 수 있거나, 또는 분무화 디바이스가 안면 보호마스크, 텐트 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제형을 전달하는 디바이스로부터 경구로 또는 비강으로 투여될 수 있다.
- [0924] 국소 제형은 1종 이상의 통상의 담체를 함유할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 연고는, 예를 들어, 액체 파라핀, 폴리옥시에틸렌 알킬 에터, 프로필렌 글라이콜, 백색 바셀린 등으로부터 선택된 1종 이상의 소수성 담체 및 물을 함유할 수 있다. 크림의 담체 조성물은 글리세롤 및 1종 이상의 성분, 예컨대, 글리세린모노스테아레이트, PEG-글리세린모노스테아레이트 및 세틸스테아릴 알코올과 조합하여 물에 기반할 수 있다. 겔은, 예를 들어, 글리세롤, 하이드록시에틸 셀룰로스 등과 같은 기타 성분과 적합하게 조합되어, 아이소프로필 알코올 및 물을 사용해서 제형화될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 국소 제형은 적어도 약 0.1, 적어도 약 0.25, 적어도 약 0.5, 적어도 약 1, 적어도 약 2 또는 적어도 약 5 중량%의 본 개시내용의 화합물을 함유한다. 국소 제형은 선택 적응증, 예를 들어, 건선 또는 기타 피부 병태의 치료를 위한 설명서와 선택적으로 연관된, 예컨대, 100g의 튜브에 적합하게 포장될 수 있다.
- [0925] 환자에게 투여되는 화합물 또는 조성물의 양은 투여 중인 것, 투여 목적, 예컨대, 예방 또는 치료, 환자의 상태, 투여 방법 등에 따라 달라질 것이다. 치료적 적용에서, 조성물은 질환의 증상 및 이의 합병증을 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 저지시키기에 충분한 양으로 질환을 이미 앓고 있는 환자에게 투여될 수 있다. 유효 용량은 질환의 중증도, 환자의 연령, 체중 및 일반적인 상태 등과 같은 인자에 따라서 담당 의사의 판단에 의해서뿐만 아니라 치료 중인 질환 상태에 좌우될 것이다.
- [0926] 환자에게 투여된 조성물은 위에서 기재된 약제학적 조성물의 형태일 수 있다. 이러한 조성물은 통상의 멸균 수법에 의해 멸균될 수 있거나, 또는 멸균 여과될 수 있다. 수성 용액은 그대로 사용하기 위하여 포장될 수 있거나, 또는 동결건조될 수 있으며, 동결건조된 제제는 투여 전에 멸균 수성 담체와 배합된다. 화합물 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 더 바람직하게는 5 내지 9, 가장 바람직하게는 7 내지 8일 것이다. 상기 부형제, 담체 또는 안정제 중 소정의 것의 사용이 약제학적 염의 형성을 초래할 것이라는 것이 이해될 것이다.
- [0927] 본 개시내용의 화합물의 치료적 투약량은, 예를 들어, 치료가 이루어지기 위한 용도, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 및 상태, 및 처방 의사의 판단에 따라서 달라질 수 있다. 약제학적 조성물 중 본 개시내용의 화합물의 비율 또는 농도는 투약량, 화학적 특징(예컨대, 소수성) 및 투여 경로를 포함하는 많은 인자에 따라서 달라질 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 비경구 투여를 위하여 약 0.1 내지 약 10% w/v의 화합물을 함유하는 수성 생리적 완충액 용액으로 제공될 수 있다. 몇몇 전형적인 용량 범위는 1일당 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 1 g/kg (체중)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 용량 범위는 1일당 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg(체중)이다. 투약량은 질환 또는 장애의 유형 및 진행 정도, 특정 환자의 전반적인 건강 상태, 선택된 화합물의 상대적인 생물학적 효능, 부형제의 제형 및 이의 투여 경로와 같은 변수에 좌우되기 쉽다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유래된 용량-반응 곡선으로부터 외삽될 수 있다.
- [0928] 본 개시내용의 조성물은 1종 이상의 추가의 약제학적 제제, 예컨대, 화학요법제, 스테로이드, 항염증성 화합물 또는 면역억제제를 더 포함할 수 있으며, 그 예는 본 명세서에 열거되어 있다.

- [0929] 표지된 화합물 및 검정 방법
- [0930] 본 개시내용의 또 다른 양상은 인간을 비롯한 조직 샘플 내 PI3K을 국제화시키고 정량하기 위하여, 그리고 표지된 화합물의 저해 결합에 의해 PI3K 리간드를 식별하기 위하여, 시험관내 및 생체내 둘 다에서의 검정법에서뿐만 아니라 영상화 수법에서도 유용하게 될 본 개시내용의 표지된 화합물(방사성-표지된, 형광 표지된 등)에 관한 것이다. 본 개시내용의 화합물의 원자 중 하나 이상의 치환은 또한 차별화된 ADME(흡착, 분포, 대사 및 배설)를 발생시키는데 유용할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 이러한 표지된 또는 치환된 화합물을 함유하는 PI3K 검정법을 포함한다.
- [0931] 본 개시내용은 본 개시내용의 동위원소-표지된 화합물을 더 포함한다. "동위원소적으로" 또는 "방사성-표지된" 화합물은, 하나 이상의 원자가 전형적으로 자연에서 발견되는(즉, 천연형) 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체 또는 치환된 본 개시내용의 화합물이다. 본 개시내용의 화합물에 혼입될 수 있는 적합한 방사성핵종은 ^2H (또한 중수소에 대해서 D로서 표기됨), ^3H (또한 삼중수소에 대해서 T로서 표기됨), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}S , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I 및 ^{131}I 를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물 중의 하나 이상의 수소 원자는 중수소 원자로 대체될 수 있다(예컨대, 화학식 (I)의 C_{1-6} 알킬기의 하나 이상의 수소 원자는 선택적으로 중수소 원자로 치환될 수 있는데, 예컨대, $-\text{CH}_3$ 가 $-\text{CD}_3$ 로 치환된다). 몇몇 실시형태에 있어서, 개시된 화학식(예컨대, 화학식 (I), (II) 등)의 알킬기는 중수소로 치환될 수 있다.
- [0932] 본 명세서에 제시된 화합물의 하나 이상의 구성원자는 자연 또는 비자연 존재비로 원자의 동위원소로 대체 또는 치환될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 적어도 하나의 중수소를 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 제시된 화합물 중의 하나 이상의 수소 원자는 중수소로 대체 또는 치환될 수 있다(예컨대, C_{1-6} 알킬기의 하나 이상의 수소 원자는 중수소 원자로 대체될 수 있는데, 예컨대, CH_3 가 $-\text{CD}_3$ 로 치환된다). 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 2개 이상의 중수소 원자를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은 1, 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 또는 1 내지 6개의 중수소 원자를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 중의 수소 원자의 전부는 중수소 원자로 대체 또는 치환될 수 있다.
- [0933] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 바와 같은, 임의의 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 페닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴 치환체, 또는 $-\text{C}_{1-6}$ 알킬-, 알킬렌, 알켄일렌, 및 알킨일렌 연결기의 탄소 원자에 부착된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 수소 원자는 각각 선택적으로 중수소 원자로 대체된다.
- [0934] 유기 화합물에 동위원소를 포함시키기 위한 합성 방법이 당업계에 공지되어 있다(Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). 동위원소 표지된 화합물은 NMR 분광법, 대사 실험 및/또는 검정법과 같이 각종 연구에서 사용될 수 있다.
- [0935] 중수소와 같이 더 무거운 동위원소에 의한 치환은, 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건의 감소로 인한 소정의 치료적 이점을 제공할 수 있고, 따라서 몇몇 상황에서 바람직할 수 있다(예컨대, 문헌[A. Kerekes et.al. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 201-210; R. Xu et.al. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, *58*, 308-312] 참조). 특히, 하나 이상의 대사 부위에서의 치환은 치료적 이점 중 하나 이상을 제공할 수 있다.
- [0936] 본 발명의 방사성-표지된 화합물에 혼입되는 방사성 핵종은, 그 방사성 표지된 화합물의 특정 용도에 따라 좌우될 것이다. 예를 들어, 시험관내 PI3K 표지화 및 경쟁 검정법을 위하여, ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I 또는 ^{35}S 를 혼입시키는 화합물이 유용할 수 있다. 방사성-영상화 용도를 위하여, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br 또는 ^{77}Br 이 유용할 수 있다.
- [0937] "방사성-표지된" 또는 "표지된 화합물"은 적어도 1종의 방사성 핵종이 혼입된 화합물인 것이 이해된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 방사성 핵종은 ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S 및 ^{82}Br 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0938] 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물에 방사성-동위원소를 혼입시키는 합성 방법을 더 포함할 수 있다. 유기 화합물에 방사성-동위원소를 혼입시키기 위한 합성 방법은 당업계에 잘 알려져 있고, 당업자라면 본 개시내용의 화합물에 적용 가능한 방법을 용이하게 인지할 것이다.
- [0939] 본 개시내용의 표시된 화합물은 화합물을 식별/평가하기 위하여 선별 검정법에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 표시되는 새롭게 합성된 또는 식별된 화합물(즉, 시험 화합물)은, PI3K과 접촉할 경우, 표시의 추적을 통해서, 그의 농도 변화를 모니터링함으로써 PI3K에 결합하는 그의 능력에 대해서 평가될 수 있다. 예를 들어, 시험 화합물(표지됨)이 PI3K에 결합하는 것으로 공지된 또 다른 화합물(즉, 표준 화합물)의 결합을 저감시키는 그의 능력에 대해서 평가될 수 있다. 따라서, PI3K에 결합하기 위하여 표준 화합물과 경쟁하는 시험 화합물의 능력은 그의 결합 친화도와 직접 상관 관계가 있다. 역으로, 몇몇 다른 선별 검정법에서, 표준 화합물이 표시되고 시험 화합물이 미표지된다. 따라서, 표시된 표준 화합물의 농도는 표준 화합물과 시험 화합물 간의 경쟁을 평가하기 위하여 모니터링되고, 이에 따라서 시험 화합물의 상대적인 결합 친화도가 확인된다.
- [0940] **키트**
- [0941] 본 개시내용은 또한, 예를 들어, PI3K-연관 질환 또는 장애, 예컨대, 암의 치료 또는 예방에 유용한 약제학적 키트를 포함하며, 해당 키트는 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 1개 이상의 용기를 포함한다. 이러한 키트는, 필요한 경우, 당업자에게 용이하게 명백하게 될 것인 바와 같은, 예를 들어, 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 가진 용기, 추가의 용기 등과 같이 각종 통상의 약제학적 키트 부품의 하나 이상을 더 포함할 수 있다. 투여될 성분의 양, 투여를 위한 지침 및/또는 성분을 혼합하기 위한 지침을 나타내는, 삽입물로서 또는 라벨로서의, 설명서가 또한 키트에 포함될 수 있다.
- [0942] 본 발명은 구체적인 실시예에 의해서 더욱 상세히 설명될 것이다. 이하의 실시예는 예시적인 목적을 위하여 제공되며, 어떠한 방식으로 본 발명을 제한하기 위한 것은 아니다. 당업자라면 본질적으로 동일한 결과를 수득하기 위하여 변화 또는 변경될 수 있는 각종 비임계적 파라미터를 용이하게 인지할 것이다. 실시예의 화합물은 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 검정법에 따라서 PI3K γ 저해제인 것으로 확인되었다.
- [0943] **실시예**
- [0944] 제조된 화합물의 일부의 분취 LC-MS 정제는 Waters mass directed fractionation systems 상에서 수행하였다. 기본적 장비 셋업, 프로토콜 및 이들 시스템의 조작을 위한 제어 소프트웨어는 문헌에 상세히 기재되어 있었다 (예컨대, 문헌["Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); 및 "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)] 참조). 분리된 화합물은 이하의 조건 하에 순도 분석을 위한 분석적 액체 크로마토그래피 질량 분광법(LCMS)에 적용되었다: 기기; Agilent 1100 시리즈, LC/MSD, 칼럼: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μ m, 2.1 \times 50 mm, 완충액: 이동상 A: 수중 0.025% TFA 및 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량 2.0 ml/분으로 3분 내에 B의 구배 2% 내지 80%.
- [0945] 제조된 화합물의 일부는 또한 실시예에 나타난 바와 같이 MS 검출기를 구비한 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (RP-HPLC) 또는 플래시 크로마토그래피(실리카겔)에 의해 제조 규모로 분리되었다. 전형적인 분취 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC) 칼럼 조건은 다음과 같다:
- [0946] pH = 2 정제: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μ m, 30 \times 100mm 또는 Waters XBridge™ C₁₈ 5 μ m, 30 \times 100mm 칼럼, 이동상 A: 수중 0.1% TFA(트라이플루오로아세트산) 및 이동상 B: 아세트나이트릴로 용리; 유량은 60 ml/분이었고, 분리 구배는 문헌(예컨대, "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004) 참조)에 기재된 바와 같은 화합물 특정 방법 최적화 프로토콜(Compound Specific Method Optimization protocol)을 이용해서 각 화합물에 대해서 최적화시켰다.
- [0947] pH = 6.5 정제: Waters XBridge™ C₁₈ 5 μ m, 30 \times 100mm 칼럼, 이동상 A: 수중 100mM 아세트산암모늄(NH₄OAc) 및 이동상 B: 아세트나이트릴로 용리; 유량은 60 ml/분이었고, 분리 구배는 문헌(예컨대, "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs,

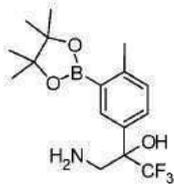
J. Comb. Chem., **6**, 874-883 (2004) 참조)에 기재된 바와 같은 화합물 특정 방법 최적화 프로토콜(Compound Specific Method Optimization protocol)을 이용해서 각 화합물에 대해서 최적화시켰다.

[0948] pH = 10 정제: Waters XBridge™ C₁₈ 5μm, 30×100mm 칼럼, 이동상 A: 수중 0.1% NH₄OH 및 이동상 B: 아세트나이트릴로 용리; 유량은 60 ml/분이었고, 분리 구배는 문헌(예컨대, "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004) 참조)에 기재된 바와 같은 화합물 특정 방법 최적화 프로토콜(Compound Specific Method Optimization protocol)을 이용해서 각 화합물에 대해서 최적화시켰다.

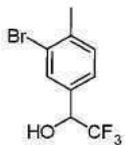
[0949] 입체화학적 근거

[0950] 올레핀의 샤프리스(Sharpless) 비대칭 다이하이드록실화는 광범위하게 연구되어 왔고, 거울상 선택성에 대한 모델로서의 이의 기준은 잘 확립되어 있다(Sharpless, K.B.; Amberg, W.; Bennani, Y.L.; Crispino, G.A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2768-2771; 및 Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.*, 1994, *94*, 2483-2547). 요약하면, 프로프-1-엔-2-일벤젠의 다이하이드록실화에 있어서 AD-mix-α((DHQ)₂-PHAL 함유)의 적용은 (S)-2-페닐프로판-1,2-다이올을 제공한다. 프로프-1-엔-2-일벤젠의 다이하이드록실화에 있어서 AD-mix-β((DHQD)₂-PHAL 함유)의 적용은 (R)-2-페닐프로판-1,2-다이올(Sharpless 및 Kolb, 상기 참조)을 제공한다. 모레노-도라도(Moreno-Dorado) 등은 트라이플루오로메틸 사례에 이 방법을 확장시켰고(예컨대, (3,3,3-트라이플루오로프로프-1-엔-2-일)벤젠은 AD-mix-α로 처리되는 경우 (S)-3,3,3-트라이플루오로-2-페닐프로판-1,2-다이올을 제공하고, AD-mix-β로 처리되는 경우 (R)-3,3,3-트라이플루오로-2-페닐프로판-1,2-다이올을 제공함), 입체화학적 성과는 구체적인 회전이 문헌값과 일치하는 것으로 확인된 잘 알려진 화합물로 후속의 전환에 의해 검증되었다(Moreno-Dorado, F.J.; Guerra, F.M.; Ortega, M.J.; Zubia, E.; Massanet, G.M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 503-510). 어떠한 하나의 이론에 의해서도 얽매이길 원치 않지만, 실시예에서 비닐 아렌에 대해 수행된 다이하이드록실화에 있어서, 본 발명자들은 AD-mix-α를 가진 (S)- 입체배치 및 AD-mix-β를 가진 (R)-입체배치를 얻을 것으로 예상하고 있다.

[0951] 중간체 1. 3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올



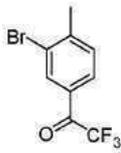
[0952] 단계 1. 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올



[0953] 건조(dry) 테트라하이드로퓨란(65.4ml) 중 3-브로모-4-메틸벤즈알데하이드(6.51g, 32.7 mmol)[Combi-Blocks, HC-3454]의 용액을 0°C로 냉각시키고 나서, 트라이메틸(트라이플루오로메틸)실란(6.28ml, 42.5 mmol)을 첨가하였다. 황색 혼합물을 테트라하이드로퓨란 중 1.0M 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(0.654ml, 0.654 mmol)로 0°C에서 처리하고, 수 분 동안 0°C에서 교반하였다. 빙욕을 제거하고 얻어진 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C로 도로 냉각시키고 물(6.48ml, 360 mmol) 및 테트라하이드로퓨란 중 1.0M 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(6.54ml, 6.54 mmol)로 처리하였다. 빙욕을 제거하고 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 황색 반응 혼합물을 염수(150ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(200ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 염화암모늄(100ml)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 황갈색 오일을 제공하였다. 헥산(0% 내지 50%) 중 메틸 tert-부틸 에터(MTBE)를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(8.42g, 95.7%)을 황색 오일로서 제공하였다. C₉H₇BrF₃에 대한 LCMS (M-OH)⁺: m/z =

251.0, 253.0; 확인치: 250.9, 252.8.

[0956] 단계 2. 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-온



[0957]

[0958] 0℃에서 다이클로로메탄(125ml) 중 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올(8.41g, 31.3 mmol)의 혼합물에 데스-마틴 페리오디난 (19.9g, 46.9 mmol)으로 처리하고, 실온(rt)에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 (30℃로 설정된 수욕에서 회전 증발에 의해) 유성 고체로 농축시키고, 이것을 다이에틸 에터(200ml)로 희석시켰으며, 이것은 더욱 고체를 석출시켰다. 이 혼합물을 Celite® 위에서 여과시키고, Celite®를 추가의 다이에틸 에터(200ml)로 헹구었다. 여과액을 포화 중탄산나트륨 용액(3×200ml) 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 유성 고체를 제공하였다. 유성 고체를 다이에틸 에터(150 ml)와 물(100ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 포화 중탄산나트륨 용액(2×75ml) 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 목적하는 생성물(7.93g, 95.0%)을 오일로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 사용되었다. C₉H₇BrF₃O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 267.0, 269.0; 확인치: 267.1, 268.9.

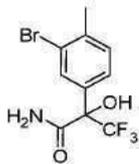
[0959] 단계 3. 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판나이트릴



[0960]

[0961] 다이클로로메탄(29.7ml) 중 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올(7.92g, 29.7 mmol)의 용액을 트라이메틸실릴 사이아나이드(8.70ml, 65.2 mmol), 칼륨 사이아나이드(0.29g, 4.45 mmol) 및 18-크라운-6(0.29g, 1.10 mmol)으로 처리하고, 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물은 18-크라운-6의 첨가 후에 발열성으로 인해 빙옥으로 냉각시킬 수 있다. 이 반응 혼합물을 (28℃에서 설정된 수욕을 이용한 회전 증발에 의해) 농축시켜 녹빛(rust colored) 고체를 제공하였다. 고체를 THF(29.6ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, 1.8M HCl(10.9ml, 19.6 mmol)로 처리하고, 실온(rt)에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(75ml)로 희석시키고 다이에틸 에터(3×75ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 헥산으로부터 재농축시켜 목적하는 생성물(8.70g, 99.8%)을 오렌지색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 사용되었다. C₉H₇BrF₃O에 대한 LCMS (M-CN)⁺: m/z = 267.0, 269.0; 확인치: 266.9, 269.0.

[0962] 단계 4. 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드



[0963]

[0964] 0℃에서 다이옥산(59.2ml) 중 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판나이트릴(8.70g, 29.6 mmol)의 용액을 빙옥에서 사전 냉각된 진한 HCl(9.00ml, 108 mmol)로 처리하였다. 0℃에서 교반하면서, 이 반응 혼합물을 HCl 기체로 45분 동안 버블링시켰다. 냉각을 제거하고, 이 반응 혼합물을 rt에서 61시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 질소로 10분 동안 버블링시켜 HCl의 일부를 제거하고, 0℃로 냉각시키고, 염수(200ml), 물(50ml) 및 에틸 아세테이트(200ml)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 물(100ml)로 희석시켜 남은 고체를 용해시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 갈색 오일을 제공하였다. 헥산(0% 내지 60%) 중 MTBE를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물을 황색 유성 고체로

서 제공하였다. 라세미 이 혼합물을 분취 카이럴 HPLC(Phenomenex Lux Amylose-1[21.2×250mm, 5 미크론], 헥산 중 95% 에탄올로 용리, 18 ml/분의 유량에서, 2ml 에탄올 중 약 100mg 장입)를 통해서 분리시켜 목적하는 제 2 용리 거울상이성질체(4.50g, 48.8%)를 점성 황색 오일로서 제공하였다. 용리된 제1 거울상이성질체는 4.0분의 체류 시간을 가졌다. 용리된 제2 거울상이성질체는 5.3분의 체류 시간을 가졌다. 제2 용리 거울상이성질체: C₁₀H₁₀BrF₃NO₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 312.0, 314.0; 확인치: 312.0, 314.0.

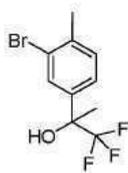
[0965] 단계 5. 3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올

[0966] 다이옥산(6ml) 중 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드(라세미 혼합물, 350mg, 1.17 mmol)의 용액을 비스(피나콜라토)다이보론(350mg, 1.37 mmol) 및 인산칼륨(370mg, 3.78 mmol)으로 처리하고 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)클로라이드(0.048g, 0.069 mmol)로 처리하고, 5분 동안 탈기시키고, 100℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(5ml)로 희석시키고, CELITE® 위에서 여과시키고, 추가의 에틸 아세테이트(10ml)로 행구었다. 여과액을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 갈색 발포물로 농축시켰다. 헥산(30% 내지 100%) 중 MTBE를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(300mg, 0.87 mmol, 63%)을 걸쭉한 황색 발포물로서 제공하였다. C₁₆H₂₄BF₃NO₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 346.2; 확인치: 346.2.

[0967] 실시예 1. 2-(3-(4-아미노-2-(트라이플루오로메틸)이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올

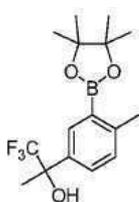


[0968] ...
[0969] 단계 1. 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올



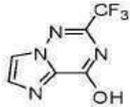
[0970] ...
[0971] 0℃에서 테트라하이드로퓨란(22.5ml) 중 1-(3-브로모-4-메틸페닐)에탄-1-온(1.20g, 5.63 mmol)[Aldrich, 579734]의 용액을 트라이메틸(트라이플루오로메틸)실란(1.00ml, 6.76 mmol)[Aldrich, 488712]로 처리하고, 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 테트라하이드로퓨란 중 1.0M 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(0.282ml, 0.282 mmol)로 0℃에서 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 테트라하이드로퓨란 중 추가의 1.0M 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(6.76ml, 6.76 mmol)로 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100ml)로 희석시키고, 염수(2×75ml)로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 잔사를 제공하였다. 헥산(0% - 30%) 중 에틸 아세테이트를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(1.54g, 96.7%)을 황색 오일로서 제공하였다. C₁₀H₉BrF₃에 대한 LCMS (M-OH)⁺: m/z = 265.0, 267.0; 확인치: 264.9, 267.0.

[0972] 단계 2. 1,1,1-트라이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올



[0974] 테트라하이드로퓨란(4.95ml) 중 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올(0.252g, 0.890 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(0.294g, 1.16 mmol) 및 인산칼륨(0.288g, 2.94 mmol)의 혼합물을 질소 5분 동안 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 트라이페닐포스핀 팔라듐 클로라이드(0.025g, 0.036 mmol)로 처리하고, 질소로 5분 동안 탈기시키고, 전자레인지(microwave)에서 135°C에서 20분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 행군 0.5 마이크로미터 카트리지를 통과해서 여과시켰다. 여과액을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 잔사를 제공하였다. 헥산(0% - 50%) 중 에터를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(272mg, 92.5%)을 무색 오일로서 제공하였다. $C_{16}H_{23}BF_3O_3$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 331.2; 확인치: 331.2.

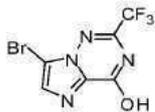
[0975] 단계 3. 2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-올



[0976]

[0977] EtOH(86ml) 중 에틸 1-아미노-1H-이미다졸-2-카복실레이트(3.22g, 20.8 mmol)(실시예 2, 단계 1) 및 트리플루오로아세트아미딘(9.36ml, 125 mmol, Oakwood)을 95°C에 유지된 오일욕 속에서 96시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 백색 고체 생성물은 여과에 의해 단리시켰다(1.42g, 34%). $C_6H_4F_3N_4O$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 205.0; 확인치 205.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77(s, 1H), 7.49 (s, 1H).

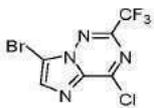
[0978] 단계 4. 7-브로모-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-올



[0979]

[0980] DMF(25ml) 중 2-(트리플루오로메틸)이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-올(1.46g, 7.19 mmol)의 용액을 N-브로모석신이미드(NBS, 1.41g, 7.91 mmol)로 1시간 동안 처리하였다. 이 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, 1N HCl을 이용해서 pH = 2로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(EtOAc)로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(3×100ml) 및 염수(100ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 백색 고체(1.92g, 95%)를 제공하였다. $C_6H_3BrF_3N_4O$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 282.9, 284.9; 확인치 283.0, 285.0. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.67(s, 1H).

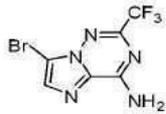
[0981] 단계 5. 7-브로모-4-클로로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-f][1,2,4]트리아진



[0982]

[0983] 7-브로모-2-(트리플루오로메틸)이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-올(1.92g, 6.80 mmol)을 POC₁₃(20.0ml, 215 mmol) 중에서 110°C에서 30분 동안 가열하였다. 실온까지 냉각 시, POC₁₃를 진공 중 제거하였다. 잔사를 빙수의 혼합물에 부었다. 이 수성 혼합물들은 포화 NaHCO₃ 용액(수성)의 첨가에 의해 염기성으로 되었고, 이 혼합물을 EtOAc(3×)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성물은 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용되었다(2.0g, 98%). $C_6H_2BrClF_3N_4$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 300.9, 302.9; 확인치 301.0, 303.0.

[0984] 단계 6. 7-브로모-2-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-아민



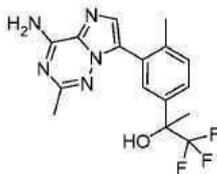
[0985]

[0986] 수산화암모늄(23ml, 330 mmol, 14.8M NH₄OH) 중 7-브로모-4-클로로-2-(트라이플루오로메틸)이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진(2.0g, 6.6 mmol)의 현탁액을 오일욕 속에서 45분 동안 80°C로 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 물을 첨가하고 이 혼합물을 EtOAc(3×)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 희백색 고체(1.7g, 92%)를 제공하였다. C₆H₄BrF₃N₅에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 282.0, 284.0; 확인치 282.0, 284.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.46 (br s, 1H).

[0987] 단계 7. 2-(3-(4-아미노-2-(트라이플루오로메틸)이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올

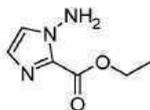
[0988] 테트라하이드로퓨란(0.735ml) 중 7-브로모-2-(트라이플루오로메틸)이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (0.014g, 0.050 mmol) 및 1,1,1-트라이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올(실시예 1, 단계 2; 0.020g, 0.060 mmol)의 혼합물에 수중 1.0M 탄산칼륨(0.125ml, 0.125 mmol)으로 처리되고, 질소로 5분 동안 탈기시키고, 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(6.12mg, 7.50 μmol)로 처리하고, 추가로 5분 동안 질소로 탈기시키고, 80°C에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 행군 0.5 마이크로미터 카트리지를 통과해서 여과시켰다. 여과액을 농축시켜 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것을 분취 LCMS(XBridge® C18 칼럼, 아세트나이트릴/물 0.1% 수산화암모늄의 구배로 용리, 60 ml/분의 유량에서)를 통해 정제시켜 목적하는 생성물(3.90mg, 19.2%)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.68 (s, 3H). C₁₆H₁₄F₆N₅O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 406.1; 확인치: 406.1.

[0989] 실시예 2. 2-(3-(4-아미노-2-메틸이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올



[0990]

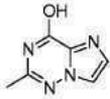
[0991] 단계 1. 에틸 1-아미노-1H-이미다졸-2-카복실레이트



[0992]

[0993] N,N-다이메틸폼아마이드(357ml) 중 에틸 1H-이미다졸-2-카복실레이트(10.0g, 71.4 mmol)[Combi-Blocks, SS-7811]의 용액을 칼륨 tert-부톡사이드(74.9ml, 74.9 mmol, 테트라하이드로퓨란 중 1.0M)로 적가 처리하고 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 N,N-다이메틸폼아마이드(120ml) 중 0-(4-나이트로벤조일)하이드록실아민(13.7g, 74.9 mmol)의 용액으로 투입 끝때기를 통해서 적가 처리하고, 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 고체를 아세트나이트릴로 세척하였다. 여과액을 증발시켜 조질의 생성물을 약간 유성의 적색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 사용되었다.

[0994] 단계 2. 2-메틸이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-올



[0995]

[0996] 환류 응축기가 장비된 3-구 둥근 바닥 플라스크에 아세트나이트릴(179ml) 중 에틸 1-아미노-1H-이미다졸-2-카복실레이트(11.1g, 71.4 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, HCl 기체로 10분 동안 버블링시켰다. 이어서, 이 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 고체를 다이에틸 에터로 혼입시켜 조질의 중간체 아미딘을 제공하였으며, 이것은 즉시 추가의 정제 없이 사용되었다. 다이옥산 중 조질의 중간체 아미딘의 용액(179ml)을 수중 1.0M 중탄산나트륨(71.4ml, 71.4 mmol)으로 주의해서 처리하고, 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 고체를 아세트나이트릴로 희석시키고, 여과시켜 목적하는 생성물(15.1 g)을 회백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용되었다. C₆H₇N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 151.1; 확인치: 151.0.

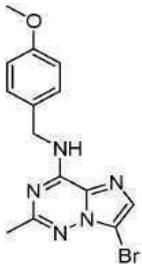
[0997] 단계 3. 7-브로모-2-메틸이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-올



[0998]

[0999] DMF(238ml) 중 2-메틸이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-올(10.7g, 71.4 mmol)의 현탁액을 N-브로모석신이미드(15.3g, 86.0 mmol)로 처리하고 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 DCM으로 희석시키고, 여과시키고, 추가의 DCM으로 세척하고, 건조시켜 목적하는 생성물(14.7 g)을 백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 사용되었다. C₆H₆BrN₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 229.0, 231.0; 확인치: 229.0, 230.9.

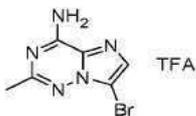
[1000] 단계 4. 7-브로모-N-(4-메톡시벤질)-2-메틸이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민



[1001]

[1002] DCE(203ml) 중 7-브로모-2-메틸이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-올(9.30g, 40.6 mmol)과 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(다이메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(31.1g, 70.2 mmol)의 이중 혼합물을 4-메톡시벤질아민(23.1ml, 177 mmol) 및 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU, 4.41ml, 29.2 mmol)으로 처리하고, 20℃에서 20.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 N,N-다이아이소프로필에틸아민(6.84ml, 39.3 mmol)으로 처리하고, 20℃에서 67시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, DCM으로 세척하였다. 여과액을 농축시켜 조질의 오렌지색 오일을 제공하였다. 헥산(0% - 30%) 중 에틸 아세테이트를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(4.80g, 33.9%)을 황색 고체로서 제공하였다. C₁₄H₁₅BrN₅O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 348.0, 350.0; 확인치: 348.0, 350.0.

[1003] 단계 5. 7-브로모-2-메틸이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 2,2,2-트리플루오로아세테이트



[1004]

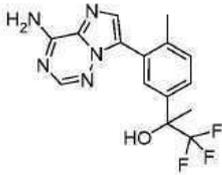
[1005] TFA(12.4ml, 161 mmol) 중 7-브로모-N-(4-메톡시벤질)-2-메틸이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민(8.52g,

24.5 mmol)의 용액을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 추가의 TFA(12.4ml, 161 mmol)로 처리하고, 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 이어서 톨루엔으로 희석시키고, 재농축시켜(3×) 13.7g의 조질의 녹색 고체를 제공하였다. 조질의 물질을 에틸 아세테이트(82ml)로 희석시키고, 80℃에서 45분 동안 교반하였다. 이 물질은 완전히 용해되지 않았다. 이 혼합물을 20℃까지 냉각시키고, 헥산(82 ml)으로 5분에 걸쳐서 희석시키고, 하룻밤 교반하였다. 고체를 여과시키고, 헥산으로 세척하여 목적하는 생성물(8.43g, >99%)을 녹색 고체로서 제공하였다. C₆H₇BrN₅에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 228.0, 230.0; 확인치: 228.0, 230.0.

[1006] 단계 6. 2-(3-(4-아미노-2-메틸이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올

[1007] 목적하는 화합물은, 출발 물질로서, 7-브로모-2-메틸이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 2,2,2-트리플루오로아세테이트를 사용해서, 실시예 1, 단계 7의 절차에 따라서 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.68 - 7.47(m, 3H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.69 (s, 3H). C₁₆H₁₇F₃N₅O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 352.1; 확인치: 352.1.

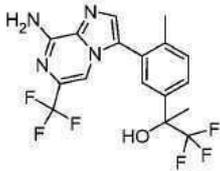
[1008] 실시예 3. 2-(3-(4-아미노이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올



[1009]

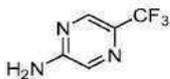
[1010] 목적하는 화합물은 단계 7에서 출발 물질로서 7-브로모이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민[Synthonix, A8092]을 사용해서, 실시예 1의 절차에 따라서 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.68 (s, 3H). C₁₅H₁₅F₃N₅O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 338.1; 확인치: 338.1.

[1011] 실시예 4. 2-(3-(8-아미노-6-(트리플루오로메틸)피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올(이성질체의 혼합물)



[1012]

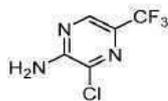
[1013] 단계 1. 5-(트리플루오로메틸)피라진-2-아민



[1014]

[1015] 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피라진(5.0g, 27 mmol)(Oakwood Products, 075803)을 농축된 수산화암모늄(190 ml, 2.7 mol)에서 교반하고, 밀봉된 가압 용기에서 80℃까지 3.5시간 동안 가열하였다. 실온(rt)으로 냉각 후, 수성 혼합물을 DCM(4×)으로 추출하였다. 추출물을 합하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(4.0g, 90%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.01 (br s, 2H). C₅H₅F₃N₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 164.0; 확인치 164.1.

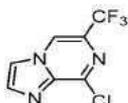
[1016] 단계 2. 3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-아민



[1017]

[1018] 5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-아민(4.56g, 28.0 mmol)을 *N*-메틸-2-피롤리돈(NMP, 135ml, 1400 mmol)에서 교반하고 *N*-클로로석신이미드(3.73g, 28.0 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 rt에서 6시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 티오황산나트륨(100ml)에 붓고, 물(500ml)로 희석시켰다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(4×200ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(3×)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 실리카겔 칼럼(0-35% EtOAc/헥산)을 통한 정제는 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(2.32g, 42.0%). C₅H₄ClF₃N₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 198.0; 확인치 198.0.

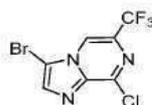
[1019] 단계 3. 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피라진



[1020]

[1021] EtOH(84ml) 중 3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-아민(2.32g, 11.7 mmol)의 용액에 클로로아세트알데하이드(37.3ml, 294 mmol, H₂O 중 50%)를 서서히 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 7개의 20-ml 마이크로파 바이알에 나누어넣고, 이어서, 각각을 마이크로파 반응기에서 150℃에서 20분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 합하여 농축시키고, 잔사를 DCM로 희석시키고, 트라이에틸아민을 첨가하여 pH≥7을 조절하였다. 실리카겔 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헥산)를 통한 정제는 표제의 화합물을 갈색 오일로서 제공하였다(1.93g, 74.2%). C₇H₄ClF₃N₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 222.0; 확인치 221.9.

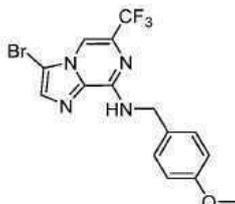
[1022] 단계 4. 3-브로모-8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피라진



[1023]

[1024] DMF(11ml) 중 8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피라진 (0.37g, 1.7 mmol)의 용액에 *N*-브로모석신이미드(0.30g, 1.7 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고 40% 포화 Na₂S₂O₃(50ml)에 부었다. 이어서, 수성 혼합물을 DCM(3×40ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(75ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(10-40% EtOAc/헥산)를 통한 정제는 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(0.41g, 82%). C₇H₃BrClF₃N₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 299.9, 301.9; 확인치 299.9, 301.8.

[1025] 단계 5. 3-브로모-*N*-(4-메톡시벤질)-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피라진-8-아민

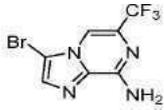


[1026]

[1027] *i*PrOH(5.0ml) 중 3-브로모-8-클로로-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피라진 (0.35g, 1.2 mmol), *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(0.40ml, 2.3 mmol), 및 4-메톡시벤질아민(0.17ml, 1.3 mmol)의 혼합물을 전자레인지에서 110℃에서 15분 동안 가열하였다. 얻어진 백색 현탁액을 여과시키고, 물(3×)로 세척하였다. 얻어진 백색 고체를 진공중 하룻밤 건조시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(0.53g, >99%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6

Hz, 2H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -66.99. C₁₅H₁₃BrF₃N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 401.0, 403.0; 확인치 401.0, 403.0.

[1028] 단계 6. 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민



[1029]

[1030] TFA(2.9ml) 중 3-브로모-N-(4-메톡시벤질)-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(0.53g, 1.2 mmol)의 용액을 55°C에서 1시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 이어서 물(3.0ml)로 희석시켰다. 0°C 욕 내의 반응 바이알에서, 수성 혼합물을 1.0M NaOH(7.5ml)로 염기성화시켰다. 욕을 제거하고, 수성 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 얻어진 백색 석출물을 여과를 통해서 수집하고, 물(2×10ml)로 세척하고, 건조시켜 조질의 생성물을 백색 고체(0.440g로서 제공하였다). 실리카겔 크로마토그래피(5-40% EtOAc/DCM)를 통한 정제는 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(0.25g, 77%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (br s, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -66.77. C₇H₅BrF₃N₄에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 281.0, 283.0; 확인치 280.9, 282.9.

[1031] 단계 7. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올

[1032] 목적하는 화합물은 단계 7에서 출발 물질로서 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민을 사용해서 실시예 1의 절차에 따라서 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77(s, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.47(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.70 (s, 3H). C₁₇H₁₅F₆N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 405.1; 확인치: 405.1.

[1033] 실시예 5 내지 6. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(거울상이성질체 1-2)



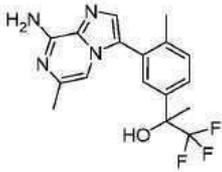
[1034]

[1035] 실시예 4, (2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올)의 라세미 혼합물을 분취 카이럴 HPLC(Phenomenex Lux Amylose-1[21.2×250mm, 5 마이크론], 헥산 중 10% 에탄올로 용리, 18 ml/분의 유량에서, 900μl 에탄올 중 대략 9mg 장입)를 통해서 분리시켰다. 용리된 제1 피크(실시예 5)는 18.2분의 체류 시간을 가졌다. 용리된 제2 피크(실시예 6)는 23.0분의 체류 시간을 가졌다.

[1036] 실시예 5 (거울상이성질체 1): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77(s, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.47(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.70 (s, 3H). C₁₇H₁₅F₆N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 405.1; 확인치: 405.1.

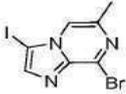
[1037] 실시예 6 (거울상이성질체 2): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77(s, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.47(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.70 (s, 3H). C₁₇H₁₅F₆N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 405.1; 확인치: 405.1.

[1038] 실시예 7. 2-(3-(8-아미노-6-메틸이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올



[1039]

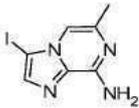
[1040] 단계 1. 8-브로모-3-아이오도-6-메틸이미다조[1,2-a]피라진



[1041]

[1042] DMF(27.7mℓ) 중 8-브로모-6-메틸이미다조[1,2-a]피라진(0.881g, 4.15 mmol) [Frontier, B12886]의 용액을 N-아이오도석신이미드(1.03g, 4.57 mmol)로 처리하고, 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고, 50% 포화 Na₂S₂O₃(50mℓ)에 부었다. 수성 혼합물을 DCM(3×50mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물(100 mℓ)로, 이어서 염수와 포화 Na₂S₂O₃의 1:1 혼합물(100mℓ)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 목적하는 생성물(1.30g, 93%)을 갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 사용되었다. C₇H₆BrIN₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 337.9, 339.9; 확인치 337.9, 339.9.

[1043] 단계 2. 3-아이오도-6-메틸이미다조[1,2-a]피라진-8-아민



[1044]

[1045] 수중 14.5M 수산화암모늄(40 mmol) (진한 NH₄OH) 중 8-브로모-3-아이오도-6-메틸이미다조[1,2-a]피라진(107mg, 0.317 mmol)의 현탁액을 전자레인지에서 150℃에서 15분 동안 가열하였다. 0℃로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 냉수로 희석시키고, 여과시켰다. 이어서 수집한 고체를 냉수로 세척하여, 목적하는 생성물(65.1mg, 75%)을 희백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 사용되었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 2.23 (s, 3H). C₇H₈IN₄에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 275.0; 확인치 275.0.

[1046] 단계 3. 2-(3-(8-아미노-6-메틸이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올

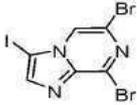
[1047] 목적하는 화합물은 단계 7에서 출발 물질로서 3-아이오도-6-메틸이미다조[1,2-a]피라진-8-아민을 사용해서 실시예 1의 절차에 따라서 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.63 (br s, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.70 (s, 3H). C₁₇H₁₈F₃N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 351.1; 확인치: 351.2.

[1048] 실시예 8. 메틸 8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트



[1049]

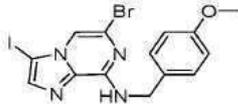
[1050] 단계 1. 6,8-다이브로모-3-아이오도이미다조[1,2-a]피라진



[1051]

[1052] DMF(12ml) 중 6,8-다이브로모이미다조[1,2-a]피라진 (0.50g, 1.8 mmol)[Combi-Blocks, OR-7964]의 용액에 N-아이오도석신이미드(0.45g, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 60℃에서 15.5시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공중 농축시켰다. 얻어진 고체를 다이클로로메탄(DCM)에 장입하였다. 유기층을 물 및 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (수성)로 순차 세척하였다. 이어서, 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제의 화합물을 연황색 고체로서 제공하였다(0.64g, 88%). $\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}_2\text{IN}_3$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 401.8, 403.8, 405.8; 확인치 401.8, 403.7, 405.6.

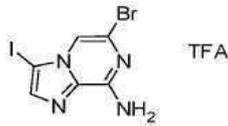
[1053] 단계 2. 6-브로모-3-아이오도-N-(4-메톡시벤질)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민



[1054]

[1055] iPrOH(11.9ml) 중 6,8-다이브로모-3-아이오도이미다조[1,2-a]피라진(1.67g, 3.57 mmol), N,N-다이아이소프로필 에틸아민(1.24ml, 7.13 mmol) 및 (4-메톡시페닐)메탄아민(0.512ml, 3.92 mmol)의 용액에 전자레인지에서 110℃에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 고형화된 반응 혼합물을 아이소프로판올(75ml) 및 물(19ml)로 희석시키고, 10분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 목적하는 생성물(1.41g, 86.1%)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 사용되었다. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrIN}_4\text{O}$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 458.9, 460.9; 확인치 459.0, 461.0.

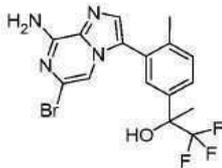
[1056] 단계 3. 6-브로모-3-아이오도이미다조[1,2-a]피라진-8-아민 트라이플루오로아세트레이트



[1057]

[1058] 트라이플루오로아세트산(TFA, 14.8ml) 중 6-브로모-3-아이오도-N-(4-메톡시벤질)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민 (2.72g, 5.92 mmol)의 용액을 55℃에서 5.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 아세트나이트릴 (2×)로 희석 후 재농축시켰다. 고체를 에틸 아세테이트(12ml)로 희석시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 슬러리를 헥산(12ml)으로 적가 희석시키고, 실온에서 75분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 목적하는 생성물(2.03g, 75.7%)을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 사용되었다. $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrIN}_4$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 338.9, 340.9; 확인치 338.8, 340.8.

[1059] 단계 4. 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올



[1060]

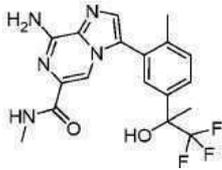
[1061] 에탄올(12.6ml) 중 6-브로모-3-아이오도이미다조[1,2-a]피라진-8-아민 트라이플루오로아세트레이트(0.855g, 1.89 mmol), 1,1,1-트라이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올(실시예 1, 단계 2; 0.623g, 1.89 mmol), 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.131g, 0.113 mmol)의 혼합물을 수중 2.0M 탄산나트륨(1.89ml, 3.77 mmol)으로 처리하고, 질소로 5분 동안 탈기시키고, 마이크로파 반응기에서 130℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 부분적으로 농축시켜 에탄올을 제거하고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액의 수성층을 분리시키고, 에틸 아세테이트(2×)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질

의 잔사를 제공하였다. 다이클로로메탄(0% - 2%) 중 메탄올을 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(610mg, 77.8%)을 백색 발포물로서 제공하였다. C₁₆H₁₅BrF₃N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 415.0, 417.0; 확인치: 415.0, 417.0.

[1062] 단계 5. 메틸 8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트

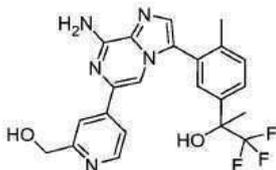
[1063] 메탄올(16.1ml) 중 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(실시예 8, 단계 4; 0.250g, 0.602 mmol)의 용액을 트라이에틸아민(0.336ml, 2.41 mmol)으로 처리하고, 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 Pd(dppf)₂CH₂Cl₂(0.049g, 0.060 mmol)로 처리하고, 질소로 더욱 5분 동안 탈기시키고, 반응 하부표면을 통해서 3분 동안 기체를 버블링시켜서 CO로 포화시키고, 60°C에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 적색 오일을 에틸 아세테이트, 물 및 포화 중탄산나트륨으로 희석시켰다. 수층을 분리시키고, re-에틸 아세테이트(2×)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 갈색 오일로 농축시켰다. 다이클로로메탄(0% - 4%) 중 메탄올을 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(158mg, 66.5%)을 호박색 유성 고체로서 제공하였다. C₁₈H₁₈F₃N₄O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 395.1; 확인치: 395.1.

[1064] 실시예 9. 8-아미노-N-메틸-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드



[1065] 밀봉 가능한 튜브 내의 테트라하이드로퓨란(0.423ml) 중 메틸 8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트(실시예 8, 0.010g, 0.025 mmol)의 용액을 메탄아민(0.127ml, 0.254 mmol)(THF 2.0M)에 이어서 트라이메틸알루미늄(0.063ml, 0.127 mmol)(톨루엔 2M)으로 처리하고, 밀봉된 튜브 내에서 80°C에서 하룻밤 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 실온에서 90분 동안 교반하고 나서, 0.45µm 필터를 통과시켰다. 여과액을 농축시켜 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것을 분취 LCMS(XBridge® C18 칼럼, 아세토나이트릴/물 0.1% 수산화암모늄의 구배로 용리, 60 ml/분의 유량에서)를 통해서 정제시켜 목적하는 생성물(2.20mg, 22.1%)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 3H), 7.57(s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 2.78 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.70 (s, 3H). C₁₈H₁₉F₃N₅O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 394.1; 확인치: 394.1.

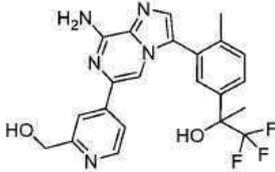
[1067] 실시예 10. 2-(3-(8-아미노-6-(2-(하이드록시메틸)피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(이성질체의 혼합물)



[1068] 밀봉 가능한 튜브에서 테트라하이드로퓨란(0.694ml) 중 2-(하이드록시메틸)피리딘-4-일)보론산(10.6mg, 0.069 mmol)[Combi-Blocks, FA-5835] 및 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(실시예 8, 단계 4; 0.020g, 0.035 mmol)의 용액을 5분 동안 교반하고, 수중 1.0M 탄산칼륨(0.104ml, 0.104 mmol)으로 처리하고, 질소로 5분 동안 탈기시키고, 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(5.66mg, 6.94 µmol)로 처리하고, 질소로 더욱 5분 동안 탈기시키고, 밀봉된 튜브에서 80°C에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 평균 0.5 마이크로미터 카트리지를 통과해서 여과시켰다. 여

과액을 농축시키고, 분취 LCMS(XBridge® C18 칼럼, 아세트나이트릴/물 0.1% 수산화암모늄의 구배로 용리, 60 ml/분의 유량에서)를 통해서 정제시켜 목적하는 생성물(2.70mg, 17.6%)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 4H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.39 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.57(d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). C₂₂H₂₁F₃N₅O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 444.2; 확인치: 444.1.

[1070] 실시예 11 내지 12. 2-(3-(8-아미노-6-(2-(하이드록시메틸)피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(거울상이성질체 1-2)



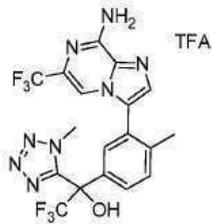
[1071]

[1072] 실시예 10, 2-(3-(8-아미노-6-(2-(하이드록시메틸)피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올의 라세미 혼합물을 분취 카이럴 HPLC(Phenomenex Lux Amylose-1[21.2×250mm, 5 마이크론], hexan 중 20% 에탄올로 용리, 18 ml/분의 유량에서, 900μl 에탄올 중 대략 3.6mg 장입)를 통해서 분리시켰다. 용리된 제1 피크는 (실시예 11)는 7.8분의 체류 시간을 가졌다. 용리된 제2 피크는 (실시예 12)는 12.6분의 체류 시간을 가졌다.

[1073] 실시예 11 (거울상이성질체 1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 - 7.57(m, 4H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.39 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.57(d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). C₂₂H₂₁F₃N₅O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 444.2; 확인치: 444.1.

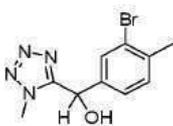
[1074] 실시예 12 (거울상이성질체 2): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 - 7.57(m, 4H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.39 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57(d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). C₂₂H₂₁F₃N₅O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 444.2; 확인치: 444.1.

[1075] 실시예 13. 1-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로-1-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)에탄-1-올 트라이플루오로아세테이트



[1076]

[1077] 단계 1. (3-브로모-4-메틸페닐)(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)메탄올

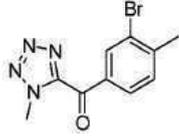


[1078]

[1079] -78℃에서 테트라하이드로퓨란(3.0ml) 중 1-메틸-1H-테트라졸(0.110g, 1.31 mmol)[TCI, M2451]의 용액을 hexan 중 1.6M n-부틸리튬(0.785ml, 1.26 mmol)으로 적가 처리하고 10분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 테트라하이드로퓨란(1.0ml) 중 3-브로모-4-메틸벤즈알데하이드(0.20g, 1.01 mmol)[Combi-Blocks, HC-3454]의 용액에 적가 처리하고 -78℃에서 15분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 포화 염화암모늄으로 반

응 중지시켰다. 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2×)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 조질의 잔사로 농축시켰다. 다이클로로메탄(0% - 5%) 중 메탄올을 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(137mg, 48.2%)을 호박색 유성 고체로서 제공하였다. C₁₀H₁₂BrN₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 283.0, 285.0; 확인치: 283.0, 285.0.

[1080] 단계 2. (3-브로모-4-메틸페닐)(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)메탄온



[1081]

[1082] 0℃에서 다이클로로메탄(1.65ml) 중 (3-브로모-4-메틸페닐)(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)메탄올(0.117g, 0.413 mmol)의 용액을 데스-마틴 페리옥시디안(0.263g, 0.62 mmol)으로 처리하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨, 에틸 아세테이트 및 물로 희석시켰다. 이 혼합물을 여과시켜 고체를 제거하였다. 여과액의 수성층을 분리시키고 에틸 아세테이트(2×)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨(2×) 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 목적하는 생성물(113mg, 97.4%)을 백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 사용되었다. C₁₀H₁₀BrN₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 281.0, 283.0; 확인치: 280.9, 282.9.

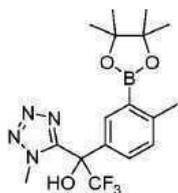
[1083] 단계 3. 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로-1-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)에탄-1-올



[1084]

[1085] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 (3-브로모-4-메틸페닐)(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)메탄올을 사용해서 실시예 1, 단계 1의 절차에 따라서 제조하였다. C₁₁H₁₁BrF₃N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 351.0, 353.0; 확인치: 350.9, 352.9.

[1086] 단계 4. 2,2,2-트라이플루오로-1-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-1-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)에탄-1-올



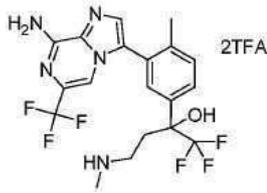
[1087]

[1088] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로-1-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)에탄-1-올을 사용해서 실시예 1, 단계 2의 절차에 따라서 제조하였다. C₁₇H₂₃BF₃N₄O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 399.2; 확인치: 399.1.

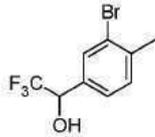
[1089] 단계 5. 1-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로-1-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)에탄-1-올, TFA

[1090] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 2,2,2-트라이플루오로-1-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-1-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)에탄-1-올 및 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(실시예 4, 단계 6)을 사용해서 실시예 1, 단계 7의 절차에 따라서 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (br s, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 3.77(s, 3H), 2.24 (s, 3H). C₁₈H₁₅F₆N₈O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 473.1; 확인치: 473.1.

[1091] 실시예 14. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로-4-(메틸아미노)부탄-2-올 비스(2,2,2-트라이플루오로아세트이트)(이성질체의 혼합물)



[1092] [1093] 단계 1. 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올



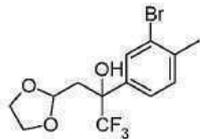
[1094] [1095] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 3-브로모-4-메틸벤즈알데하이드[Aldrich, 750573]를 사용해서 실시예 1, 단계 1의 절차에 따라서 제조하였다. $C_9H_7BrF_3$ 에 대한 LCMS (M-OH)⁺: m/z = 251.0, 253.0; 확인치: 250.9, 252.9.

[1096] 단계 2. 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-온



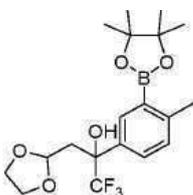
[1097] [1098] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올을 사용해서 실시예 13, 단계 2의 절차에 따라서 제조하였다. $C_9H_7BrF_3O$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 267.0, 269.0; 확인치: 266.9, 268.9.

[1099] 단계 3. 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3-(1,3-다이옥솔란-2-일)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올



[1100] [1101] 오븐 건조된 플라스크 내 테트라하이드로퓨란(1.95ml) 중 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올(0.520g, 1.95 mmol)의 용액을 (1,3-다이옥솔란-2-일메틸)마그네슘 브로마이드(THF 중 0.5M)(9.74ml, 4.87 mmol)[Aldrich, 472611]로 적가 처리하고, 60°C에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 염화암모늄(20ml) 및 에틸 아세트레이트(50ml)로 반응 중지시켰다. 소량의 물을 첨가하여 모든 고체를 용해시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 잔사를 제공하였다. 헥산(0% - 40%) 중 MTBE를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(0.528g, 76.3%)을 백색 고체로서 제공하였다. $C_{13}H_{18}BrF_3NO_3$ 에 대한 LCMS (M+NH₄)⁺: m/z = 372.0, 374.0; 확인치: 372.1, 374.1.

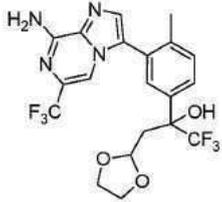
[1102] 단계 4. 3-(1,3-다이옥솔란-2-일)-1,1,1-트라이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올



[1103]

[1104] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3-(1,3-다이옥솔란-2-일)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올을 사용해서 실시예 1, 단계 2의 절차에 따라서 제조하였다. $C_{19}H_{30}BF_3NO_5$ 에 대한 LCMS $(M+NH_4)^+$: $m/z = 420.2$; 확인치: 420.2.

[1105] 단계 5. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3-(1,3-다이옥솔란-2-일)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올



[1106] -

[1107] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 3-(1,3-다이옥솔란-2-일)-1,1,1-트라이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올 및 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(실시예 4, 단계 6)을 사용해서 실시예 1, 단계 7의 절차에 따라서 제조하였다. $C_{20}H_{19}F_6N_4O_3$ 에 대한 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 477.1$; 확인치: 477.1.

[1108] 단계 6. 3-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로-3-하이드록시부탄알



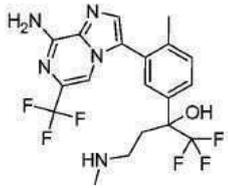
[1109] -

[1110] 테트라하이드로퓨란(2.90ml) 중 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3-(1,3-다이옥솔란-2-일)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(0.207g, 0.435 mmol)의 용액을 수중 6.0M 염화수소(1.45ml, 8.69 mmol)로 적가 처리하고, 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 빙랭 포화 중탄산나트륨 용액(25ml)에 적가하고 에틸 아세테이트(50ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 목적하는 생성물(207mg, 정량적)을 백색 발포물로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 사용되었다. $C_{18}H_{15}F_6N_4O_2$ 에 대한 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 433.1$; 확인치: 433.1.

[1111] 단계 7. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로-4-(메틸아미노)부탄-2-올 비스(2,2,2-트라이플루오로아세트레이트)

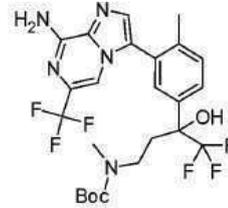
[1112] 메탄올(1.04ml) 중 3-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로-3-하이드록시부탄알(22.5mg, 0.052 mmol)의 용액을 메틸아민(THF 중 2M)(0.156ml, 0.312 mmol)로 처리하고, 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 나트륨 사이아노보로하이드라이드(6.54mg, 0.104 mmol)로 처리하고, 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 조질의 잔사를 분취 LCMS(XBridge® C18 칼럼, 0.1% 트라이플루오로아세트산과 함께 수중 아세트나이트릴의 구배로 용리, 60 ml/분의 유량에서)를 통해 정제시켜 목적하는 생성물(7.30mg, 20.8%)을 백색 고체로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (br s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.73 - 7.47(m, 5H), 7.07(s, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.69 - 2.51 (m, 5H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.24 (s, 3H). $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ 에 대한 LCMS $(M+H)^+$: $m/z = 448.1$; 확인치: 448.1.

[1113] 실시예 15-16. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로-4-(메틸아미노)부탄-2-올(거울상이성질체 1-2)



[1114]

[1115] 단계 1. tert-부틸 (3-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로-3-하이드록시부틸)(메틸)카바메이트



[1116]

[1117] 에탄올(5.59ml) 중 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로-4-(메틸아미노)부탄-2-올(실시예 14, 0.375g, 0.838 mmol)의 용액을 다이-tert-부틸다이카보네이트(0.231ml, 1.01 mmol)로 처리하고, 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 조절의 잔사로 농축시켰다. 헥산(0% - 70%) 중 에틸 아세테이트를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(0.453g, 98.7%)을 백색 발포물로서 제공하였다. C₂₄H₂₈F₆N₅O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 548.2; 확인치: 548.2.

[1118] 단계 2. tert-부틸 (3-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로-3-하이드록시부틸)(메틸)카바메이트(거울상이성질체 1-2)

[1119] tert-부틸 (3-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로-3-하이드록시부틸)(메틸)카바메이트의 라세미 혼합물을 분취 카이럴 HPLC(Phenomenex Lux Amylose-1[21.2 × 250mm, 5 마이크론], 헥산 중 10% 에탄올로 용리, 18 ml/분의 유량에서, 1800μl 에탄올 중 대략 90mg 장입)를 통해서 분리시켰다. 용리된 제1 피크는 6.0분의 체류 시간을 가졌다(거울상이성질체 1). 용리된 제2 피크는 12.4분의 체류 시간을 가졌다(거울상이성질체 2).

[1120] **피크 1 (거울상이성질체 1):** C₂₄H₂₈F₆N₅O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 548.2; 확인치: 548.2.

[1121] **피크 2 (거울상이성질체 2):** C₂₄H₂₈F₆N₅O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 548.2; 확인치: 548.2.

[1122] 단계 3. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로-4-(메틸아미노)부탄-2-올(실시예 15; 거울상이성질체 1)

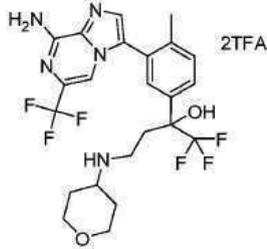
[1123] 다이클로로메탄(2.48ml) 중 tert-부틸 (3-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로-3-하이드록시부틸)(메틸)카바메이트(0.204g, 0.373 mmol)(단계 2로부터의 피크 1)의 용액을 트라이플루오로아세트산(2.50ml, 32.4 mmol)으로 처리하고 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 다이클로로메탄(2×)로부터 점성 오일로 재농축시켰다. 이 오일을 0℃로 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨으로 처리하고, 다이클로로메탄(3×30ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 무색 발포물을 제공하였다. 이 발포물을 최소량의 아세트나이트릴 및 물에 용해시키고, 동결건조시켜 목적하는 생성물(147mg, 88.0%)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 - 2.17(m, 1H), 2.16 (s, 3H). C₁₉H₂₀F₆N₅O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 448.1; 확인치: 448.1.

[1124] 단계 4. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로-4-(메틸아미노)부탄-2-올(실시예 16; 거울상이성질체 2)

[1125] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 단계 2로부터의 피크 2를 사용해서 단계 3의 절차에 따라서 제조하였다. ¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 2.17(m, 1H), 2.16 (s, 3H). C₁₉H₂₀F₆N₅O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 448.1; 확인치: 448.1.

[1126] 실시예 17. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)부탄-2-올 비스(2,2,2-트라이플루오로아세트레이트)



[1127]

[1128] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 테트라하이드로-2H-피란-4-아민[Combi-Blocks, AM-1004]을 사용해서 실시예 14, 단계 7의 절차에 따라서 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (br s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.34 - 3.10 (m, 3H), 3.11 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.88 - 1.64 (m, 2H), 1.60 - 1.26 (m, 2H). C₂₃H₂₆F₆N₅O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 518.2; 확인치: 518.2.

[1129] 실시예 18. 3-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로부탄-1,3-다이올



[1130]

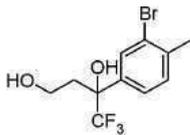
[1131] 단계 1. 3-(3-브로모-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로-3-하이드록시부탄알



[1132]

[1133] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3-(1,3-다이옥솔란-2-일)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(실시예 14, 단계 3)을 사용해서 실시예 14, 단계 6의 절차에 따라서 제조하였다. C₁₁H₁₀BrF₃O₂에 대한 LCMS (M)⁺: m/z = 310.0, 312.0; 확인치: 310.0, 312.0.

[1134] 단계 2. 3-(3-브로모-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로부탄-1,3-다이올

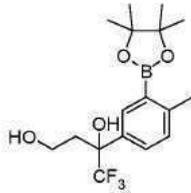


[1135]

[1136] 0°C에서 메탄올(5.16ml) 중 조질의 3-(3-브로모-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로-3-하이드록시부탄알(0.280g, 0.774 mmol)의 용액을 나트륨 테트라하이드로보레이트(0.062ml, 1.55 mmol)로 처리하고, 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C에서 물로 반응 중지시키고, rt로 가온시키고, 포화 중탄산나트륨(20ml)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(30ml)로 추출하였다. 수성층을 분리시키고, 추가의 에틸 아세테이트(30ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 오일을 제공하였다. 헥산(0% - 80%) 중 메틸 tert-부틸 에터(MTBE)를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제

는 목적하는 생성물(0.209g, 86.4%)을 무색 오일로서 제공하였다. $C_{11}H_{12}BrF_3O_2Na$ 에 대한 LCMS (M+Na)⁺: m/z = 335.0, 337.0; 확인치: 334.9, 336.9.

[1137] 단계 3. 4,4,4-트라이플루오로-3-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)부탄-1,3-다이올



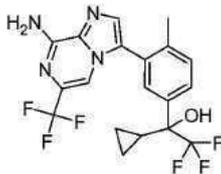
[1138]

[1139] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 3-(3-브로모-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로부탄-1,3-다이올을 사용해서 실시예 1, 단계 2의 절차에 따라서 제조하였다. $C_{17}H_{28}BF_3NO_4$ 에 대한 LCMS (M+NH₄)⁺: m/z = 378.2; 확인치: 378.2.

[1140] 단계 4. 3-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로부탄-1,3-다이올

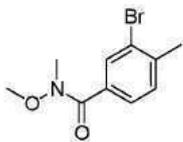
[1141] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 4,4,4-트라이플루오로-3-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)부탄-1,3-다이올 및 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(실시예 4, 단계 6)을 사용해서 실시예 1, 단계 7의 절차에 따라서 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 5H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.59 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.40 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.22 (s, 3H). $C_{18}H_{17}F_6N_4O_2$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 435.1; 확인치: 435.1.

[1142] 실시예 19. 1-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1-사이클로프로필-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올



[1143]

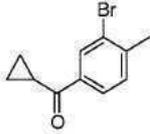
[1144] 단계 1. 3-브로모-N-메톡시-N,4-다이메틸벤즈아마이드



[1145]

[1146] 0°C에서 N,N-다이메틸폼아마이드(11.6ml) 중 3-브로모-4-메틸벤조산(2.50g, 11.6 mmol)[Combi-Blocks, CA-5008]의 용액을 트라이에틸아민(4.86ml, 34.9 mmol)으로 처리하고 이어서 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(5.29g, 14.0 mmol)로 처리하고, 5분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 N,O-다이메틸하이드록실아민 염산염(1.35ml, 15.1 mmol)으로 처리하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨(75ml)과 물(75ml)의 혼합물에 붓고 에틸 아세테이트(200ml)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 1M HCl(150ml) 및 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 황갈색 오일을 제공하였다. 헥산(0% - 40%) 중 에틸 아세테이트를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(2.80g, 93.3%)을 무색 오일로서 제공하였다. $C_{10}H_{13}BrNO_2$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 258.0, 260.0; 확인치: 258.0, 260.0.

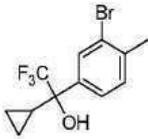
[1147] 단계 2. (3-브로모-4-메틸페닐)(사이클로프로필)메탄온



[1148]

[1149] 0℃에서 테트라하이드로퓨란(5.47ml) 중 3-브로모-N-메톡시-N,4-다이메틸벤즈아마이드(0.353g, 1.37 mmol)의 용액을 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(8.21ml, 4.10 mmol)(THF 중 0.5M)로 적가 처리하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화 염화암모늄(20ml)으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(50ml)로 추출하였다(몇 방울의 물을 첨가하여 모든 고체를 용해시켰다). 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 황색 오일을 제공하였다. 헥산(0% - 30%) 중 MTBE를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(0.313g, 95.7%)을 무색 오일로서 제공하였다. C₁₁H₁₂BrO에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 239.0, 241.0; 확인치: 239.0, 241.0.

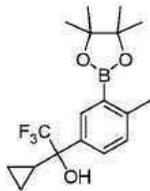
[1150] 단계 3. 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-1-사이클로프로필-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올



[1151]

[1152] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 (3-브로모-4-메틸페닐)(사이클로프로필)메탄온을 사용해서 실시예 1, 단계 1의 절차에 따라서 제조하였다. C₁₂H₁₁BrF₃에 대한 LCMS (M-OH)⁺: m/z = 291.0, 293.0; 확인치: 291.0, 293.0.

[1153] 단계 4. 1-사이클로프로필-2,2,2-트라이플루오로-1-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)에탄-1-올



[1154]

[1155] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-1-사이클로프로필-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올을 사용해서 실시예 1, 단계 2의 절차에 따라서 제조하였다. C₁₈H₂₅BF₃O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 357.2; 확인치: 357.1.

[1156] 단계 5. 1-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1-사이클로프로필-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올

[1157] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 1-사이클로프로필-2,2,2-트라이플루오로-1-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)에탄-1-올 및 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(실시예 4, 단계 6)을 사용해서 실시예 1, 단계 7의 절차에 따라서 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.82 - 1.62 (m, 1H), 0.89 - 0.72 (m, 1H), 0.65 - 0.48 (m, 1H), 0.44 - 0.31 (m, 1H), 0.31 - 0.17(m, 1H). C₁₉H₁₇F₆N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 431.1; 확인치: 431.1.

[1158] 실시예 20 내지 21.

[1159] 표 1에 열거된 실시예 20 내지 21은 실시예 10의 합성과 유사한 절차에 따라서 합성하였다.

표 1



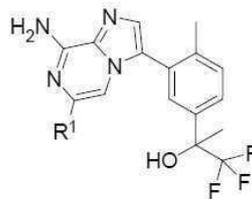
실시예 번호	명칭	R ¹	LCMS [M+H] ⁺	NMR 스펙트럼
20	2-(3-(8-아미노-6-(2-사이클로프로필티아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올, TFA		460.1	
21	2-(3-(8-아미노-6-(5-메톡시티아졸-2-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올, TFA		450.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 6.64 (br s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.71 (s, 3H).

[1160]

[1161] 실시예 22.

[1162] 표 2에 열거된 실시예 22는 실시예 9의 합성과 유사한 절차에 따라서 합성하였다.

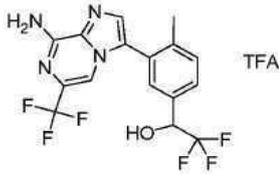
표 2



실시예 번호	명칭	R ¹	LCMS [M+H] ⁺	NMR 스펙트럼
22	8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-N-((3-메틸아이소옥사졸-5-일)메틸)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복스아마이드, TFA		475.2	

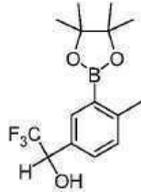
[1163]

[1164] 실시예 23. 1-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올 트라이플루오로아세테이트염



[1165]

[1166] 단계 1. 2,2,2-트라이플루오로-1-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)에탄-1-올



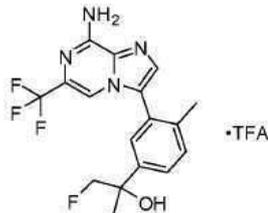
[1167]

[1168] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올(실시예 14, 단계 1)을 사용해서 실시예 1, 단계 2의 절차에 따라서 제조하였다. $C_{15}H_{21}BF_3O_3$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 317.1; 확인치: 317.1.

[1169] 단계 2. 1-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올 트라이플루오로아세테이트염

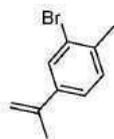
[1170] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 2,2,2-트라이플루오로-1-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)에탄-1-올 및 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(실시예 4, 단계 6)을 사용해서 실시예 1, 단계 7의 절차에 따라서 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (s, 1H), 7.66 (br s, 2H), 7.59 - 7.41 (m, 5H), 5.40 - 5.02 (m, 1H), 2.22 (s, 3H). $C_{16}H_{13}F_6N_4O$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 391.1; 확인치: 391.1.

[1171] 실시예 24. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1-플루오로프로판-2-올 트라이플루오로아세테이트염(이성질체의 라세미 혼합물)



[1172]

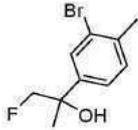
[1173] 단계 1. 2-브로모-1-메틸-4-(프로프-1-엔-2-일)벤젠



[1174]

[1175] 칼륨 tert-부톡사이드 용액(1.0M, 5.6ml, 5.6 mmol)을 무수 에터(20ml)중 메틸트라이페닐포스포늄 브로마이드(2.0g, 5.6 mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 황색 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 그 후, 무수 에터(10.0ml) 중 1-(3-브로모-4-메틸페닐)에탄-1-올(1.0g, 4.7 mmol, Combi-Blocks)의 용액을 적가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하고, Celite®의 패드를 통과시키고, 헥산으로 세척하였다. 용매를 감압하에 여과액으로부터 제거하였다. 생성물을 용리액으로서 헥산으로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 생성물을 무색 오일로서 제공하였다(0.50g, 51%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.37(s, 1H), 5.10 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

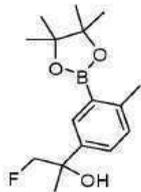
[1176] 단계 2. 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1-플루오로프로판-2-올(이성질체의 라세미 혼합물)



[1177]

[1178] MeCN(10ml) 중 2-브로모-1-메틸-4-(프로프-1-엔-2-일)벤젠 (0.170g, 0.805 mmol)의 용액에 물(2.0ml) 및 Selectfluor[®](0.342g, 0.966 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 전자레인지에서 80℃까지 5분 동안 가열하였다. 아세트나이트릴을 진공 중 제거하고 조질의 반응 혼합물을 DCM과 물 간에 분배시켰다. 유기층을, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성물을 헥산 중 0-30% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제시켜 생성물을 무색 오일로서 제공하였다(170mg, 87%). C₁₀H₁₁BrF에 대해서 계산된 LCMS(M-H₂O+H)⁺: m/z = 229.0, 확인치: 229.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.56 - 4.30 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.59 (d, J = 2.0 Hz, 3H).

[1179] 단계 3. 1-플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올(이성질체의 라세미 혼합물)



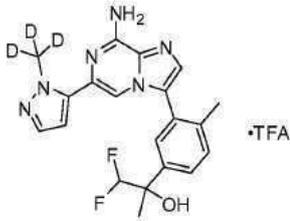
[1180]

[1181] 밀봉식 바이알에 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1-플루오로프로판-2-올(168mg, 0.680 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(207mg, 0.816 mmol) 및 인산칼륨(0.220g, 2.24 mmol)을 주입하고, 바이알 내의 분위기를 질소로 교체하였다. 테트라하이드로퓨란(2.5ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(19mg, 0.027 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 5분 동안 재차 탈기시켰다. 이어서, 이 반응 혼합물을 120℃에서 유지된 오일욕 속에서 1.5시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc 및 탈이온수로 희석시키고, 이어서 Celite[®]를 통해 여과시켰다. 여과액의 층을 분리시키고, 수성층을 재차 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 생성물을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용되었다. C₁₆H₂₃BF₂O에 대해서 계산된 LCMS(M-H₂O+H)⁺: m/z = 277.2, 확인치: 277.1.

[1182] 단계 4. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1-플루오로프로판-2-올 트라이플루오로아세테이트염(제조된 라세미 혼합물)

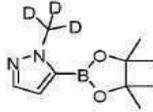
[1183] 마이크로파 바이알에 1-플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올(0.050g, 0.10 mmol), 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(실시예 4, 단계 6; 43.0mg, 0.153 mmol), THF(2.0ml) 및 K₂CO₃ 용액(1.0M, 0.41ml, 0.41 mmol)을 주입하였다. 이 반응 혼합물을 N₂로 탈기시키고, 전자레인지에서 120℃까지 20분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 MeCN 및 MeOH로 희석시키고, 여과시켰다. 생성물을 분취 HPLC-MS(pH = 2)에 의해 정제시키고, 용리액을 냉동시키고 동결건조시켜, 생성물을 백색 고체로서 제공하였다(14mg, 28%). C₁₇H₁₇F₄N₄O에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 369.1, 확인치: 369.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 47.9 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.47(d, J = 1.8 Hz, 3H).

[1184] 실시예 25. 2-(3-(8-아미노-6-(1-(메틸-d₃)-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 트라이플루오로아세테이트염(단일 거울상이성질체)



[1185]

[1186] 단계 1. 1-(메틸-d₃)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)-1H-피라졸



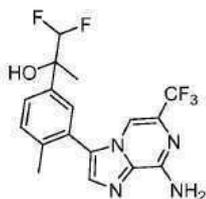
[1187]

[1188] 표제의 생성물은 1H-피라졸 및 아이오도메탄-d₃가 출발 물질로서 사용된 변형과 함께 문헌[J. Label Compd. Radiopharm 2012, 55, 467-469]에 기재된 방법을 통해서 제조하였다. n-부틸리튬(헥산 중 1.6M, 8.08ml, 12.9 mmol)을 0℃에서 질소 하에 THF(23.5ml) 중 1H-피라졸(0.800g, 11.8 mmol, Aldrich)의 교반된 혼합물에 2분에 걸쳐서 첨가하였다. 이어서, 아이오도메탄-d₃(1.87g, 12.9 mmol, Aldrich)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 23시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, n-부틸리튬(헥산 중 1.6M, 8.81ml, 14.1 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 실온으로 가온시키고, 이어서 -78℃로 냉각시켰다. 2-아이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란(3.59ml, 17.6 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하고, 이어서 실온으로 가온시키고, 하룻밤 교반하였다. 포화 NH₄Cl(90ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 DCM(350ml 및 2×100ml)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 목적하는 생성물을 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용되었다.

[1189] 단계 2. 2-(3-(8-아미노-6-(1-(메틸-d₃)-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 트라이플루오로아세트이트염(단일 거울상이성질체)

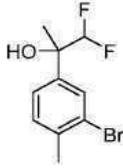
[1190] 바이알에 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올의 단일 이성질체(0.100g, 0.252 mmol, 실시예 29, 단계 3으로부터), 1-(메틸-d₃)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)-1H-피라졸(159mg, 0.755 mmol) 및 THF(2.0ml)를 주입하였다. 이 혼합물을 탈기시키고, 1.0M K₂CO₃ 용액(0.63ml, 0.63 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 재차 탈기시키고, 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(0.041g, 0.050 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 90℃까지 4시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시켰다. 생성물을 분취 HPLC-MS(pH = 2)에 의해 정제시켰다. C₂₀H₁₈D₃F₂N₆O에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 402.2, 확인치: 402.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.98 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆) δ -74.66 (s), -129.27(dd, J = 56.1, 30.1 Hz).

[1191] 실시예 26 및 27. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(거울상이성질체 1-2)



[1192]

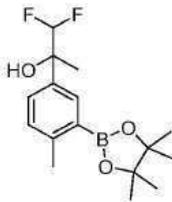
[1193] 단계 1. 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올



[1194]

[1195] 건식 아세트나이트릴(15ml) 중 1-(3-브로모-4-메틸페닐)에탄-1-온(3.1g, 15 mmol)의 용액에 (브로모다이플루오로메틸)트라이메틸실란(5.1ml)(Combi-Blocks, QC-0668) 및 트라이페닐포스핀(4.6g, 17 mmol)을 순차 첨가하였다. 이어서, 1,3-다이메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1*H*)-피리미딘온(3.5ml, 29 mmol)을 적가하였다. 이 반응 혼합물을 rt에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 플라스크를 rt 수욕에 넣고, 수성 KOH(15ml, 45 mmol, 3.0M)를 적가하였다. 용을 제거하고, 이 반응 혼합물을 2시간 동안 신속하게 교반하였다. rt 수욕에 재차 반응 플라스크를 이용하여, 수성 HCl(15ml, 30 mmol, 2.0M)을 첨가하였다. 이 혼합물을 MTBE(3×30ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(5-25% MTBE/헥산)를 통한 정제는 표제의 화합물을 황색 오일로서 제공하였다(3.2g, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.67(t, *J* = 56 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 1.63 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -129.39 (dd, *J* = 280, 56 Hz, 1F), -130.48 (dd, *J* = 280, 57 Hz, 1F).

[1196] 단계 2. 1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올



[1197]

[1198] THF(7.2ml) 중 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(0.50g, 1.8 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(0.55g, 2.2 mmol), 인산칼륨(0.59g, 6.0 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(51mg, 0.072 mmol)의 혼합물을 5분 동안 N₂로 탈기시켰다. 이 혼합물을 전자레인지에서 135°C에서 20분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, Celite[®]를 통해 여과시키고, EtOAc로 헹구었다. 여과액을 물로, 이어서 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(10-34% MTBE/헥산)를 통한 정제는 표제의 화합물을 투명한 오일로서 제공하였다(0.63g, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.75 (t, *J* = 57 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.27(s 1H), 1.65 (s, 3H), 1.34 (s, 12H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -129.71 (dd, *J* = 280, 56 Hz, 1F), -130.76 (dd, *J* = 280, 57 Hz, 1F). C₁₆H₂₂BF₂O₂에 대한 LCMS (M-OH)⁺: 계산치 m/z = 295.2; 확인치 295.1.

[1199] 단계 3. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(이성질체 1-2)

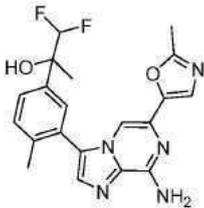
[1200] 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(실시예 4, 단계 6; 0.13g, 0.46 mmol), 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(76mg, 0.093 mmol), 1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올(0.19g, 0.51 mmol), THF(7.8ml), 및 1.0M K₂CO₃(수성)(0.93ml, 0.93 mmol)의 혼합물을 N₂로 5분 동안 탈기시키고, 이어서 80°C까지 4시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석시키고, EtOAc(3×8ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. C-18 칼럼 상의 분취 HPLC(pH = 10, 5분에 걸쳐서 32-52% MeCN/0.1% NH₄OH(수성), 60 ml/분)를 통한 정제는 라세미 생성물(65mg)을 제공하였다. AD

칼럼상의 카이럴 HPLC(30% 헥산/iPrOH(0.1% Et₂NH), 17 ml/분)를 통한 정제는 실시예 26을 백색 고체(제1 용리 이성질체, t_R = 25.0분, 24mg, 13%)로서 그리고 실시예 27을 회백색 고체(제2 용리 이성질체, t_R = 28.2분, 28 mg, 16%)로서 제공하였다.

[1201] **실시예 26 (이성질체 1):** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77(s, 1H), 7.66 (br s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.57(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 1 H) 5.98 (t, J = 56 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -66.87(s, 3F), -128.74 (dd, J = 270, 56 Hz, 1F), -129.82 (dd, J = 270, 56 Hz, 1F). C₁₇H₁₆F₅N₄O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 387.1; 확인치 387.1.

[1202] **실시예 27(이성질체 2):** ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77(s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.59 - 7.56 (m, 2H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.98 (t, J = 56 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆) δ -66.87(s, 3F), -129.04 (dd, J = 270, 56 Hz, 1F), -129.72 (dd, J = 270, 56 Hz, 1F). C₁₇H₁₆F₅N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 387.1; 확인치 387.1.

[1203] **실시예 28. 2-(3-(8-아미노-6-(2-메틸옥사졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올**



[1204]

[1205] **단계 1. 6-브로모-3-아이오도이미다조[1,2-a]피라진-8-아민**



[1206]

[1207] 진한 NH₄OH(수성)(10ml) 중 6,8-다이브로모-3-아이오도이미다조[1,2-a]피라진 (539mg, 1.34 mmol)의 현탁액을 진 자레인지에서 150℃까지 15분 가열하였다. 0℃로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 냉수로 희석시키고, 여과시켰다. 이어서 수집된 고체를 냉수로 세척하여 표제의 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다(356mg, 79%). C₆H₅BrIN₄에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 338.9, 340.9; 확인치 338.8, 340.9.

[1208] **단계 2. 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올**



[1209]

[1210] 6-브로모-3-아이오도이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(0.12g, 0.35 mmol), 1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올(0.13g, 0.35 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(24mg, 0.021 mmol), EtOH(5.0ml) 및 2.0M Na₂CO₃(수성)(0.35ml, 0.70 mmol)의 혼합물을 5분 동안 N₂로 탈기시켰다. 이어서, 이 반응 혼합물을 마이크로파 반응기에서 130℃에서 2×30분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고

농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(20-80% EtOAc/DCM)를 통한 정제는 표제의 화합물을 황색 고체로서 제공하였다(0.14g). $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 397.0, 399.0; 확인치 397.0, 399.0.

[1211] 단계 3. 2-(3-(8-아미노-6-(2-메틸옥사졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올

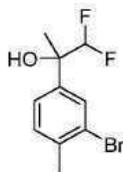
[1212] 1-드램 바이알에 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(8mg, 0.02 mmol), 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(3mg, 4 μ mol), 및 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)옥사졸(13mg, 0.060 mmol)를 주입하였다. THF(0.4ml) 및 이어서 1.0M K_2CO_3 (수성)(50 μ l, 0.050 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 N_2 로 간단히 탈기시키고, 이어서 80°C에서 12시간 동안 가열하였다. 가열을 중단하고, 이 반응 혼합물을 2일 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 Celite[®]의 패드 및 Na_2SO_4 를 통해서 여과시키고, 이어서 농축시켰다. C-18 칼럼 상의 분취 HPLC(pH = 10, 5분에 걸쳐서 26-46% MeCN/0.1% NH_4OH (수성), 60 ml/분)를 통한 정제는 표제의 화합물을 회백색 고체(2.4mg, 30%)로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (br s, 2H), 7.27(s, 1H), 5.99 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.55 (s, 3H). $C_{20}H_{20}F_2N_5O_2$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 400.2; 확인치 400.2.

[1213] 실시예 29. 2-(3-(8-아미노-6-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 1.2 트라이플루오로아세트이트염(이성질체 1)



[1214] ..

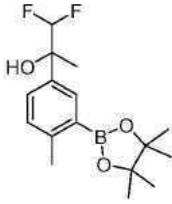
[1215] 단계 1. 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(제1 용리 이성질체)



[1216] ..

[1217] 건조 아세트나이트릴(70ml) 중 1-(3-브로모-4-메틸페닐)에탄-1-올(15g, 70 mmol)(Combi-Blocks, SH-5880)의 용액에 (브로모다이플루오로메틸)트라이메틸실란(17ml)(Combi-Blocks, QC-0668) 및 트라이페닐포스핀(22g, 85 mmol)을 순차로 첨가하였다. 이어서, 1,3-다이메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미딘온(3.5ml, 29 mmol)을 적가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 플라스크를 rt 수욕에 놓고, 수성 KOH(70ml, 210 mmol, 3.0M)를 투입 깔때기를 통해서 적가하였다. 옥을 제거하고, 이 반응 혼합물을 1.5시간 동안 신속하게 교반하였다. 이 반응 플라스크를 rt 수욕에 재차 놓고, 수성 HCl(70ml, 140 mmol, 2.0M)을 투입 깔때기를 통해서 서서히 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 MTBE(3 \times 125ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(단계 구매: 5%, 이어서 19% MTBE/헥산)를 통한 정제는 라세미 화합물을 황색 오일로서 제공하였다(17g). Phenomenx Lux Amylose-1 칼럼 상의 카이럴 분취 HPLC(5% EtOH/헥산, 18 ml/분)를 통한 정제는 표제의 화합물을 제공하였으며, 이것은 연황색 오일로서의 제1 용리 거울상이성질체(t_R = 8.9분)였다(7.1g, 38%). ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.67(t, J = 56 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.63 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129.40 (dd, J = 280, 56 Hz, 1F), -130.49 (dd, J = 280, 57 Hz, 1F).

[1218] 단계 2. 1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올(이성질체 1)



[1219]

[1220] THF(2.5ml) 중 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(제1 용리 이성질체)(0.50g, 1.8 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(0.55g, 2.2 mmol), 인산칼륨(0.58g, 5.9 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(50mg, 0.072 mmol)의 혼합물을 5분 동안 N₂로 탈기시켰다. 이 혼합물을 전자레인지에서 135°C에서 20분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, Celite[®]을 통해 여과시키고, EtOAc로 헹구었다. 여과액을 물로, 이어서 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(1-5% EtOAc/헥산)를 통한 정제는 표제의 화합물을 투명한 오일로서 제공하였다(0.53g, 79%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.74 (t, J = 56 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.34 (s, 12H). C₁₆H₂₂BF₂O₂에 대한 LCMS (M-OH)⁺: 계산치 m/z = 295.2; 확인치 295.1.

[1221] 단계 3. 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(이성질체 1)



[1222]

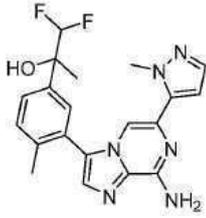
[1223] 6-브로모-3-아이오도이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(1.21g, 3.56 mmol), 1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올(이성질체 1)(1.10g, 3.56 mmol), THF(17.8ml), 및 1.0M K₂CO₃(수성)(10.7ml, 10.7 mmol)의 혼합물을 5분 동안 N₂로 탈기시키고 나서, 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(581mg, 0.711 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 2분 동안 N₂로 재차 탈기시켰다. 이어서, 이 반응 혼합물을 밀봉된 바이알에서 80°C에서 하룻밤 가열하였다. 수성층을 제거하고 유기층을 농축시켰다. 실리카겔(50-100% EtOAc/헥산)를 통한 정제는 표제의 화합물(1.15g, 81%)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (s, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 7.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.97(t, J = 56 Hz, 1H), 2.17(s, 3H), 1.53 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -129.26 (dd, J = 280, 56 Hz, 1F), -130.28 (dd, J = 280, 57 Hz, 1F). C₁₆H₁₆BrF₂N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 397.0, 399.0; 확인치 397.0, 399.0.

[1224] 단계 4. 2-(3-(8-아미노-6-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올, 1.2TFA(이성질체 1)

[1225] 바이알에 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(이성질체 1)(0.87g, 2.2 mmol), 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(0.36g, 0.44 mmol) 및 1-메틸-1H-피라졸-5-보론산 피나콜 에스터(1.4g, 6.6 mmol)를 주입하였다. THF(5.0ml), 이어서 1.0M K₂CO₃(수성)(5.5ml, 5.5 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 N₂로 간단히 탈기시키고, 이어서 80°C에서 12시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 Celite[®] 및 Na₂SO₄를 통해 여과시키고, 이어서 농축시켰다.

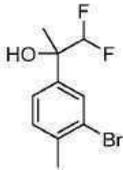
C-18 칼럼 상의 분취 HPLC(pH = 2, 5분에 걸쳐서 12-30% MeCN/0.1% TFA(수성), 60 ml/분)를 통한 정제는 표제의 화합물(0.46g, 40%)을 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (s, 1H), 7.67(br s, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.97(t, J = 56 Hz, 1H), 5.97(s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆) δ -74.56 (s), -128.94 (dd, J = 270, 56 Hz), -129.58 (dd, J = 270, 56 Hz). C₂₀H₂₁F₂N₆O에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 399.2; 확인치 399.1.

[1226] 실시예 30. 2-(3-(8-아미노-6-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(이성질체 2)



[1227]

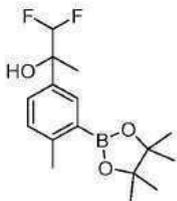
[1228] 단계 1. 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(이성질체 2)



[1229]

[1230] 표제의 화합물은 실시예 29, 단계 1의 합성과 유사한 실험 절차에 따라서 합성하였다. Phenomenx Lux Amylose-1 칼럼 상에서의 카이럴 분취 HPLC(5% EtOH/헥산, 18 ml/분)를 통한 라세미 혼합물의 정제는 제2 용리 거울상이성질체(t_R = 11.6분; 이성질체 2)인 표제의 화합물을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.67(t, J = 56 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27(s, 1H), 1.63 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -129.39 (dd, J = 280, 56 Hz), -130.48 (dd, J = 280, 57 Hz).

[1231] 단계 2. 1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올(이성질체 2)



[1232]

[1233] 표제의 화합물은, 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(이성질체 1) 대신에 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(이성질체 2)로 치환하여, 실시예 29, 단계 2와 유사한 실험 절차에 따라서 합성하였다. C₁₆H₂₂BF₂O₂에 대한 LCMS (M-OH)⁺: 계산치 m/z = 295.2; 확인치 295.1.

[1234] 단계 3. 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(이성질체 2)



[1235]

[1236]

표제의 화합물은, 1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올(이성질체 1) 대신에 1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올(이성질체 2)로 치환하여, 실시예 28, 단계 2와 유사한 실험 절차에 따라서 합성하였다. $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 397.0, 399.0; 확인치 397.0, 399.0.

[1237]

단계 4. 2-(3-(8-아미노-6-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(이성질체 2)

[1238]

표제의 화합물은, 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(이성질체 1) 대신에 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(이성질체 2)로 치환하여, 실시예 29, 단계 4와 유사한 실험 절차에 따라서 합성하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (br s, 2H), 6.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.97(t, J = 56 Hz, 1H), 5.97(s, 1H) 4.04 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). $C_{20}H_{21}F_2N_6O$ 에 대한 LCMS(M+H)⁺: 계산치 m/z = 399.2; 확인치 399.2.

[1239]

실시예 31 내지 48, 100, 106 및 108.

[1240]

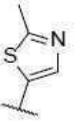
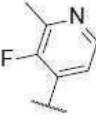
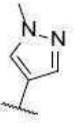
실시예 31 내지 48, 100, 106 및 108은 실시예 28, 단계 3(방법 A); 실시예 29, 단계 4(방법 B); 또는 실시예 30, 단계 4(방법 C)에 제시된 것과 유사한 절차에 따라서 합성하였다. 데이터는 표 3에 열거되어 있다.

표 3

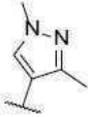
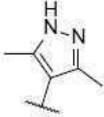
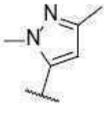


실시예 번호	명칭	R ¹	방법	LCMS [M+H] ⁺	NMR 스펙트럼
31	3-(8-아미노-3-(5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)-4-플루오로벤즈아마이드		A	456.1	
32	2-(3-(8-아미노-6-(피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올		A	397.1	
33	2-(3-(8-아미노-6-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올		A	426.1	

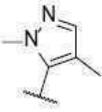
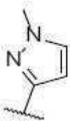
[1241]

실시예 번호	명칭	R ¹	방법	LCMS [M+H] ⁺	NMR 스펙트럼
34	2-(3-(8-아미노-6-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올		A	416.2	
35	2-(3-(8-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올		A	428.3	
36	2-(3-(8-아미노-6-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 (이성질체 1)		B	413.1	
37	2-(3-(8-아미노-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 (이성질체 1)		B	399.1	

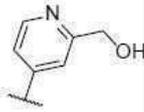
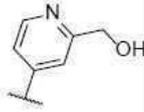
[1242]

실시예 번호	명칭	R ¹	방법	LCMS [M+H] ⁺	NMR 스펙트럼
38	2-(3-(8-아미노-6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 (이성질체 1)		B	413.2	
39	2-(3-(8-아미노-6-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 (이성질체 1)		B	413.1	
40	2-(3-(8-아미노-6-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 (이성질체 1)		B	385.1	
41	2-(3-(8-아미노-6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 (이성질체 1)		B	413.2	

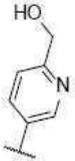
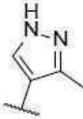
[1243]

실시예 번호	명칭	R ¹	방법	LCMS [M+H] ⁺	NMR 스펙트럼
42	2-(3-(8-아미노-6-(1,4-다이메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 (이성질체 1)		B	413.1	
43	2-(3-(8-아미노-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 (이성질체 1)		B	399.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.68 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.59 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.99 (t, <i>J</i> = 55.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

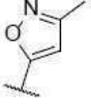
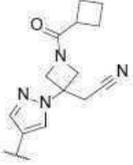
[1244]

실시예 번호	명칭	R ¹	방법	LCMS [M+H] ⁺	NMR 스펙트럼
44	2-(3-(8-아미노-6-(2-(하이드록시메틸)피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 (이성질체 1)		B	426.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.57 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.00 (t, <i>J</i> = 56 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).
45	2-(3-(8-아미노-6-(2-(하이드록시메틸)피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 (이성질체 2)		C	426.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (명백한 s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.00 (t, <i>J</i> = 56.0 Hz, 2H), 5.98 (br s, 1H) 5.41 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

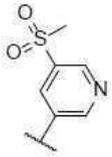
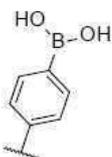
[1245]

실시예 번호	명칭	R ¹	방법	LCMS [M+H] ⁺	NMR 스펙트럼
46	2-(3-(8-아미노-6-(6-(하이드록시메틸)피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 트라이플루오로아세테이트 (이성질체 1)		B	426.5	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.46 (명백한 d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 3H), 5.99 (t, <i>J</i> = 56 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).
47	2-(3-(8-아미노-6-(3-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올, 1.2TFA (이성질체 1)		B	399.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.83 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.97 (t, <i>J</i> = 56.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (470 MHz, DMSO-d ₆) δ -74.10 (s), -128.91 (dd, <i>J</i> = 270, 56 Hz), -129.58 (dd, <i>J</i> = 270, 56 Hz).

[1246]

실시예 번호	명칭	R ¹	방법	LCMS [M+H] ⁺	NMR 스펙트럼
48	2-(3-(8-아미노-6-(3-메틸아이소옥사졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 트라이플루오로아세테이트 (이성질체 1)		B	400.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.70 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (br s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.98 (t, <i>J</i> = 56 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).
100	2-(3-(4-(8-아미노-3-(5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(사이클로부탄카보닐)아제티딘-3-일)아세트나이트릴		B*	561.2	

[1247]

실시예 번호	명칭	R ¹	방법	LCMS [M+H] ⁺	NMR 스펙트럼
106	2-(3-(8-아미노-6-(5-(메틸설포닐)피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올		B	474.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.75 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (br s, 2H), 5.99 (t, J = 56 Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.56 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (470 MHz, DMSO-d ₆) δ -73.4, -129.25 (명백한 d, J = 56 Hz), -129.27 (명백한 d, J = 56 Hz).
108	(4-(8-아미노-3-(5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐)보론산 트라이플루오로아세테이트염 (1.3TFA:1 분자 실시예 108)		B	439.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (명백한 d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 6.00 (t, J = 56 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.56 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (470 MHz, DMSO-d ₆) δ -74.31 (s), -128.9 (dd, J = 270, 57 Hz), -129.6 (dd, J = 270, 56 Hz)

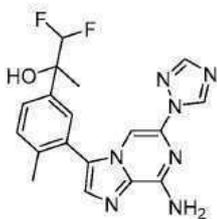
B*는 기재된 스킴키 커플링(산 클로라이드 HE는 설포닐 클로라이드에 의한

탈보호 및/또는 캐핑) 후의 추가의 유도체화를 나타낸다.

[1248]

[1249]

실시예 49. 2-(3-(8-아미노-6-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올



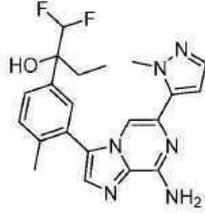
[1250]

[1251]

NMP(62μl) 중 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(실시예 28, 단계 1로부터)(9mg, 0.02 mmol), 1,2,4-트리아졸(5mg, 0.07 mmol) 및 Cs₂CO₃(22mg, 0.07 mmol)의 혼합물을 110°C에서 2시간 동안 가열하고, 이어서 120°C에서 3.5시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 여과시켰다. C-18 칼럼 상의 분취 HPLC(pH = 10, 5분에 걸쳐서 30-41% MeCN/0.1% NH₄OH(수성), 60

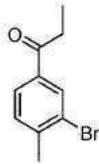
mL/분)를 통한 정제는 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(1mg, 10%). C₁₈H₁₈F₂N₇O에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 386.2; 확인치 386.1.

[1252] 실시예 50. 2-(3-(8-아미노-6-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로부탄-2-올 트라이플루오로아세테이트



[1253]

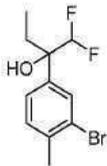
[1254] 단계 1. 1-(3-브로모-4-메틸페닐)프로판-1-온



[1255]

[1256] 0°C에서 THF(5.6mL) 중 3-브로모-N-메톡시-N,4-다이메틸벤즈아마이드(0.36g, 1.4 mmol)의 용액에, THF 중 에틸마그네슘 브로마이드(4.2mL, 4.2 mmol, 1.0M)를 적가하였다. 0°C 욕을 제거하고 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C로 재차 한번 냉각시키고, 반응은 포화 NH₄Cl로 반응 중지시켰다. 이 혼합물을 EtOAc(3×)로 추출하였다. 합한 유기층을MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(1-15% EtOAc/헥산)를 통한 정제는 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(0.29g, 92%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.96 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

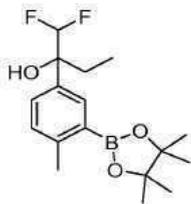
[1257] 단계 2. 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로부탄-2-올



[1258]

[1259] 표제의 화합물은, 1-(3-브로모-4-메틸페닐)에탄-1-온 대신에 1-(3-브로모-4-메틸페닐)프로판-1-온으로 치환하여, 실시예 26 및 27, 단계 1과 유사한 실험 절차에 따라서 합성하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 5.70 (t, J = 56 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 2.09 - 1.89 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -129.89 (dd, J = 280, 56 Hz), -131.16 (dd, J = 280, 56 Hz).

[1260] 단계 3. 1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)부탄-2-올



[1261]

[1262] 표제의 화합물은, 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 대신에 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로부탄-2-올로 치환하여, 실시예 26 내지 27, 단계 2와 유사한 실험 절차에 따라서 합성하였다.

C₁₇H₂₄BF₂O₂에 대한 LCMS (M-OH)⁺: 계산치 m/z = 309.2; 확인치 309.2.

[1263] 단계 4. 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로부탄-2-올



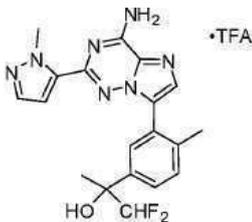
[1264]

[1265] 표제의 화합물은, 1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올 대신에 1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)부탄-2-올로 치환하여, 실시예 28, 단계 2와 유사한 실험 절차에 따라서 합성하였다. C₁₇H₁₈BrF₂N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 411.1, 413.1; 확인치 411.0, 413.1.

[1266] 단계 5. 2-(3-(8-아미노-6-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로부탄-2-올 트라이플루오로아세테이트

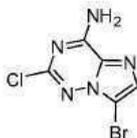
[1267] 표제의 화합물은, 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(이성질체 1) 대신에 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로부탄-2-올로 치환하여, 실시예 29, 단계 4와 유사한 실험 절차에 따라서 합성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 0.71 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74.29 (s), -128.57(dd, J = 270, 56 Hz), -130.62 (dd, J = 270, 56 Hz). C₂₁H₂₃F₂N₆O에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 413.2; 확인치 413.2.

[1268] 실시예 51. 2-(3-(4-아미노-2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 트라이플루오로아세테이트염(단일 거울상이성질체)



[1269]

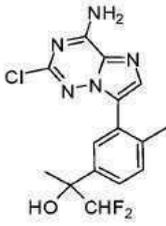
[1270] 단계 1. 7-브로모-2-클로로이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민



[1271]

[1272] 암모니아(2M/EtOH)(3ml, 6.00 mmol) 및 THF(2ml) 중 7-브로모-2,4-다이클로로이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진 (96mg, 0.358 mmol, WO2016183094에 기재된 바와 같이 제조됨)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 진공중 제거하였다. 잔사를 에터로 세척하고, 여과시키고, 공기 건조시켜 표제의 화합물을 자색 고체로서 수득하였다(79mg, 89%). C₅H₄BrClN₅에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 247.9, 확인치: 247.9.

[1273] 단계 2. 2-(3-(4-아미노-2-클로로이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올



[1274]

[1275]

다이옥산(3ml) 중 7-브로모-2-클로로이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민(55mg, 0.22 mmol), 1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올(이성질체 1)(실시예 29, 단계 2로부터)(90mg, 0.29 mmol), PdCl₂(dppf)(24.3mg, 33 μmol) 및 탄산칼륨(1M/H₂O, 0.55ml, 0.55 mmol)의 혼합물에 N₂를 5분 동안 살포하고, 80℃까지 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 물과 EtOAc 간에 분배시키고, 층들을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(45mg, 58%). C₁₅H₁₅ClF₂N₅O에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 354.1, 확인치: 354.0.

[1276]

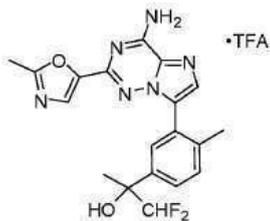
단계 3. 2-(3-(4-아미노-2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 트라이플루오로아세테이트염(이성질체 1)

[1277]

다이옥산(3.0ml) 중 2-(3-(4-아미노-2-클로로이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(45mg, 0.13 mmol), 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)-1H-피라졸(79 mg, 0.38 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가체(20.8mg, 25 μmol) 및 탄산나트륨(1M/H₂O, 0.38ml, 0.38 mmol)의 혼합물에 N₂를 5분 동안 살포하고, 전자레인지에서 130℃까지 1시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, celite®의 패드를 통해서 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 분취 HPLC(pH = 2)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(15mg, 30%)을 제공하였다. C₁₉H₂₀F₂N₇O에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 400.2, 확인치: 400.2.

[1278]

실시예 52. 2-(3-(4-아미노-2-(2-메틸옥사졸-5-일)이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 트라이플루오로아세테이트염(단일 거울상이성질체)



[1279]

[1280]

이 화합물은, 단계 3에서의 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)옥사졸을 이용해서 실시예 51에 대해서 기재된 절차에 따라서 합성하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.42 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.99 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.56 (s, 3H). C₁₉H₁₉F₂N₆O₂에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 401.2, 확인치: 401.1.

[1281]

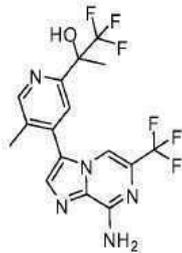
실시예 53. 2-(5-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)피라진-3-일)-2-플루오로-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올

세테이트(15ml)로 희석시키고, Celite®의 패드를 통해서 여과시켰다. 무기물을 에틸 아세테이트로 철저히 세척하고, 여과액을 진공 중 농축시켰다. 조질의 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.0 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.0 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 12H).

[1292] 단계 4. 2-(5-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-2-플루오로-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올

[1293] 1,4-다이옥산(0.6ml) 및 물(0.06ml) 중 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(실시예 4, 단계 6; 30mg, 0.11 mmol), (4-플루오로-2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)보론산(40mg, 0.15 mmol), 탄산칼륨(44.3mg, 0.320 mmol) 및 Pd(Ph₃P)₄(16mg, 14 μmol)의 혼합물을 탈기시키고, N₂(g)로 여러 번 퍼지시키고 나서 밀봉된 바이알에서 마이크로파 조사를 통해서 130°C에서 하룻밤 가열하였다. (4-플루오로-2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)보론산(40mg, 0.15 mmol) 및 Pd(Ph₃P)₄(8mg, 7 μmol)의 제2 분취액을 첨가하고 130°C에서 1.5시간 동안 교반을 계속하였다. 주위 온도로의 냉각 시, 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(15ml)로 희석시키고, Celite®의 패드를 통해서 여과시켰다. 무기물을 에틸 아세테이트로 철저히 세척하고, 조질의 생성물을 CombiFlash 크로마토그래피(12g 실리카겔 칼럼, 0-20% 메탄올/다이클로로메탄으로 용리)에 의해 정제시키고 나서 C-18 칼럼 상의 분취 HPLC(pH = 2, 33-51% MeCN/0.1% TFA(수성) 12분에 걸쳐서, 60 ml/분)를 통한 정제에 의해 표제의 화합물을 제공하였다. C₁₇H₁₃F₇N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 423.3; 확인치 423.3.

[1294] 실시예 54. 2-(4-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-5-메틸피리딘-2-일)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올



[1295]

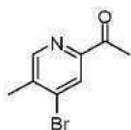
[1296] 단계 1. 4-브로모-N-메톡시-N,5-다이메틸피롤린아마이드



[1297]

[1298] DCE(10ml) 중 4-브로모-5-메틸피롤린산(368mg, 1.70 mmol), HATU(712mg, 1.87 mmol), DIEA(0.59ml, 3.4 mmol) 및 N,O-다이메틸하이드록실아민 염산염(199mg, 2.04 mmol)의 용액을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 조질의 생성물을 CombiFlash 크로마토그래피(40g 실리카겔 칼럼, 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(345mg, 78% 수율)을 제공하였다. C₉H₁₁BrN₂O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 259.1/261.1; 확인치 259.1/261.1.

[1299] 단계 2. 1-(4-브로모-5-메틸피리딘-2-일)에탄-1-온



[1300]

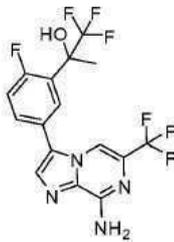
[1301] THF(6ml) 중 4-브로모-N-메톡시-N,5-다이메틸피롤린아마이드(345mg, 1.33 mmol)의 0°C 용액에 3M 메틸마그네슘 브로마이드(0.6ml, 1.8 mmol)를 적가하고, 얻어진 용액을 하룻밤 교반하면서 서서히 주위 온도로 가온시켰다. 이

반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 나서 포화 염화암모늄(수성)으로 반응 중지시켰다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20ml) 및 물(3ml)로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 유기층을 물(2×3ml)로 세척하고, 합한 수성상을 에틸 아세테이트(5ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 조질의 생성물을 CombiFlash 크로마토그래피(40g 실리카겔 칼럼, 0-60% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(155mg, 54% 수율)을 제공하였다. C₈H₈BrNO에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 214.1/216.1; 확인치 214.0/216.0.

[1302] 단계 3. 2-(4-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-5-메틸피리딘-2-일)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올

[1303] 케톤으로서 1-(4-브로모-5-메틸피리딘-2-일)에탄-1-온을 치환하여, 실시예 53 단계 2 내지 4에 대해서 기재된 것과 유사한 절차를 사용해서 표제의 화합물을 얻었다. C₁₆H₁₃F₆N₅O에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 406.3; 확인치 406.1.

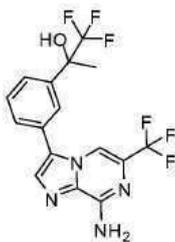
[1304] 실시예 55. 2-(5-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-2-플루오로페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올



[1305]

[1306] 케톤으로서 1-(5-브로모-2-플루오로페닐)에탄-1-온을 치환하여, 실시예 53 단계 2 내지 4에 대해서 기재된 것과 유사한 절차를 사용해서 표제의 화합물을 얻었다. C₁₆H₁₁F₇N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 409.3; 확인치 409.1.

[1307] 실시예 56. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올



[1308]

[1309] 단계 1. 1-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)페닐)에탄-1-온



[1310]

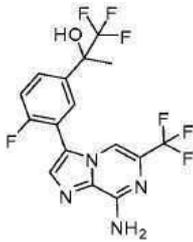
[1311] 1,4-다이옥산(2ml) 및 물(0.20ml) 중 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(실시예 4, 단계 6; 50mg, 0.18 mmol), 1-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)에탄-1-온(88mg, 0.36 mmol), 탄산칼륨(74mg, 0.53 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(25mg, 0.021 mmol)의 혼합물을 탈기시키고, N₂(g)로 여러 번 퍼지시키고 나서, 밀봉된 바이알에서 120℃에서 2시간 동안 가열하였다. 주위 온도로의 냉각 시, 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(15ml)로 희석시키고, Celite®의 패드를 통해서 여과시켰다. 무기물을 에틸 아세테이트로 철저히

게 세척하고, 조질의 생성물을 CombiFlash 크로마토그래피(12g 실리카겔 칼럼, 0-15% 메탄올/다이클로로메탄로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(66mg, 57mg으로서 처리됨)을 제공하였다. $C_{15}H_{11}F_3N_4O$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 321.3; 확인치 321.1.

[1312] 단계 2. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올

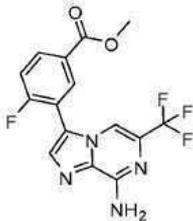
[1313] 케톤으로서 1-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)페닐)에탄-1-온을 치환하여, 실시예 53 단계 2와 유사한 절차를 사용하였다. 조질의 반응 혼합물을 CombiFlash 크로마토그래피(12g 실리카겔 칼럼, 0-15% 메탄올/다이클로로메탄로 용리)에 이어서, C-18 칼럼 상의 분취 HPLC 상에서의 제2 정제(pH = 2, 30-48% MeCN/0.1% TFA(수성) 12분에 걸쳐서, 60 ml/분)에 의해 목적하는 생성물을 제공하였다. $C_{16}H_{12}F_6N_4O$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 391.3; 확인치 391.1.

[1314] 실시예 57. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-플루오로페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올



[1315]

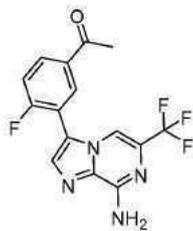
[1316] 단계 1. 메틸 3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-플루오로벤조에이트



[1317]

[1318] 보론산으로서 (2-플루오로-5-(메톡시카보닐)페닐)보론산을 치환하여, 실시예 56 단계 1과 유사한 절차를 사용해서 목적하는 생성물(41mg, 65% 수율)을 얻었다. $C_{15}H_{10}F_4N_4O_2$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 355.3; 확인치 355.1.

[1319] 단계 2. 1-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-플루오로페닐)에탄-1-온



[1320]

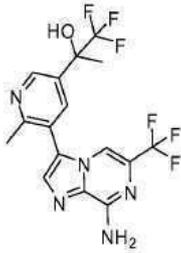
[1321] THF(0.8ml) 중 에틸 3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-플루오로벤조에이트(41 mg, 0.11 mmol) 및 *O,N*-다이메틸하이드록실아민 염산염(11.1mg, 0.114 mmol)의 0°C 용액에 다이에틸 에터 중 3.0M 메틸마그네슘 브로마이드(0.2ml, 0.6 mmol)를 첨가하고, 이 용액을 4시간 동안 교반하면서 주위 온도로 저차로 가온시켰다. 이 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 나서 포화 염화암모늄(수성)으로 반응 중지시켰다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20ml) 및 물(3ml)로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 유기층을 물(2×3ml)로 세척하고, 합한 수성상을 에틸 아세테이트(5ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 진공중 농축시켰다. 조질의 생성물을 CombiFlash 크로마토그래피(12g 실리카겔 칼럼, 0-15% 메탄올

/다이클로로메탄으로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(24mg, 75% 수율)을 제공하였다. C₁₅H₁₀F₄N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 339.3; 확인치 339.0.

[1322] 단계 3. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-플루오로페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올

[1323] 케톤으로서 1-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-플루오로페닐)에탄-1-온을 치환하여, 실시예 56, 단계 2와 유사한 절차를 사용해서 표제의 화합물을 얻었다. C₁₆H₁₁F₇N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 409.3; 확인치 409.1.

[1324] 실시예 58. 2-(5-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-6-메틸피리딘-3-일)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올



[1325]

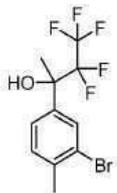
[1326] 출발 카복실산으로서 5-브로모-6-메틸니코틴산을 치환하여, 실시예 54, 단계 1 내지 3과 유사한 절차를 사용해서 표제의 화합물을 얻었다. C₁₆H₁₃F₆N₅O에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 406.3; 확인치 406.1.

[1327] 실시예 59-60. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-올(거울상이성질체 1-2)



[1328]

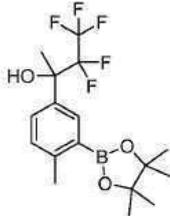
[1329] 단계 1. 2-(3-(브로모-4-메틸페닐)-3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-올



[1330]

[1331] 0°C에서 THF(0.47mℓ) 중 1-(3-(브로모-4-메틸페닐)에탄-1-온(0.10g, 0.47 mmol) 및 (펜타플루오로에틸)트라이메틸실란(0.098mℓ)(TCI, T3011)의 혼합물에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(4μℓ, 4 μmol, THF 중 1.0M)를 첨가하였다. 0°C욕을 제거하고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 재차 0°C로 냉각시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 추가의 부분(0.47mℓ, 0.47 mmol, THF 중 1.0M)을 첨가하였다. 0°C욕을 제거하고, 이 반응 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고, Et₂O(3×)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(2-20% EtOAc/헥산)를 통한 정제는 표제의 화합물(78mg, 50%)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.37(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37(s, 1H), 1.78 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -77.84 (s, 3F), -121.37(d, J = 280 Hz, 1F), -123.02 (d, J = 280 Hz, 1F).

[1332] 단계 2. 3,3,4,4,4-펜타플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)부탄-2-올



[1333]

[1334] 표제의 화합물은, 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올 대신에 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-올로 치환하여, 실시예 26 내지 27, 단계 2와 유사한 실험 절차에 따라서 합성하였다. $C_{17}H_{23}BF_5O_3$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 381.2; 확인치 381.1.

[1335] 단계 3. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-올(라세미 혼합물)

[1336] THF(0.90ml) 및 1.0M K_2CO_3 (수성)(100 μ l, 0.11 mmol) 중 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(실시예 4, 단계 6; 15mg, 0.053 mmol), 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(8.7mg, 10.7 μ mol), 3,3,4,4,4-펜타플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)부탄-2-올(30mg, 0.080 mmol)의 혼합물을 N_2 로 5분 동안 탈기시키고, 이어서 80°C에서 16 시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 Celite[®]를 통해서 여과시키고, MeOH로 행구었다. C-18 칼럼 상의 분취 HPLC(pH = 10, 5분에 걸쳐서 33-53% MeCN/0.1% NH_4OH (수성), 60 ml/분)를 통한 정제는 라세미 화합물(14mg)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.66 (br s, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.53 (s 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.73 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -67.17(s, 3F), -77.12 (s, 3F), -120.31 (d, J = 270 Hz, 1F), -122.20 (d, J = 270 Hz, 1F). $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 455.1; 확인치 455.1.

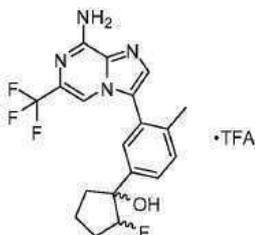
[1337] 단계 4. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-올(거울상이성질체 1-2)

[1338] AM-1 칼럼 상의 카이럴 HPLC(10% 헥산/EtOH, 18 ml/분)를 통해서 단계 3의 라세미 화합물의 일부의 정제는 실시예 59를 투명한 잔사로서(거울상이성질체 1; 제1 용리 거울상이성질체, t_R = 9.96분, 3.4mg) 그리고 실시예 60을 투명한 잔사로서(거울상이성질체 2; 제2 용리 거울상이성질체, t_R = 15.7분, 3.5mg) 제공하였다.

[1339] 실시예 59 (거울상이성질체 1): $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 455.1; 확인치 455.2.

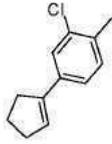
[1340] 실시예 60 (거울상이성질체 2): $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 455.1; 확인치 455.2.

[1341] 실시예 61. 1-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-2-플루오로사이클로펜탄-1-올 트라이플루오로아세트이트염(4가지 이성질체의 혼합물)



[1342]

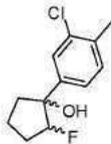
[1343] 단계 1. 2-클로로-4-(사이클로펜트-1-엔-1-일)-1-메틸벤젠



[1344]

[1345] MeCN(5ml) 중 4-브로모-2-클로로-1-메틸벤젠(0.600g, 2.92 mmol, Aldrich 528889), 2-(사이클로펜트-1-엔-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란(0.680g, 3.50 mmol, Combi-Blocks, PN-2510), Na₂CO₃(2.0M 용액, 4.4ml, 8.8 mmol) 및 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스포피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드 착물(162mg, 0.198 mmol)의 탈기된 혼합물을 밀봉된 바이알에서 오일욕 속에서 110℃까지 3시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc와 물 간에 분배시켰다. 유기층을 물로 세척하고, 이어서 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성물을 헥산 중 0-50% EtOAc로부터의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제시켰다(520mg, 92%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.17(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.20 - 6.16 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.10 - 1.96 (m, 2H).

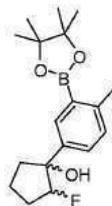
[1346] 단계 2. 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-2-플루오로사이클로펜탄-1-올(4가지 이성질체의 혼합물)



[1347]

[1348] MeCN(3ml) 중 2-클로로-4-(사이클로펜트-1-엔-1-일)-1-메틸벤젠(0.050g, 0.26 mmol)의 용액에 H₂O(0.8ml) 및 Selectfluor[®](0.110g, 0.311 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 전자레인지에서 80℃까지 5분 동안 가열하였다. 아세트나이트릴을 진공중 제거하고, 이 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성물을 헥산 중 0-30% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물을 무색 오일로서 제공하였다(0.040g, 67%).

[1349] 단계 3. 2-플루오로-1-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)사이클로펜탄-1-올(4가지 이성질체의 혼합물)



[1350]

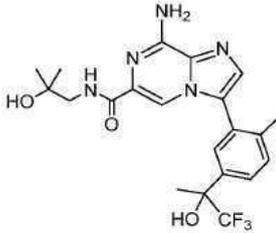
[1351] 다이옥산(1.16ml) 중 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-2-플루오로사이클로펜탄-1-올(0.040g, 0.18 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(89mg, 0.350 mmol), 인산칼륨(57mg, 0.58 mmol), 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(0)(3.2mg, 3.5 μmol) 및 2-다이사이클로헥실포스포피노-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-바이페닐(6.7mg, 0.014 mmol)의 탈기된 혼합물을 밀봉된 바이알에서 120℃까지 1.5시간 동안 가열하였다. 동등한 양의 각 시약을 첨가하고 추가로 2시간 동안 120℃에서 가열을 계속하였다. 실온까지 냉각 시, 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 0.5 마이크로미터 카트리지를 통해서 여과시키고, 추가의 EtOAc로 행구었다. 여과액을 물로 세척하고, 이어서 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성물은 추가의 정제 없이 사용되었다.

[1352] 단계 4. 1-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-2-플루오로사이클로펜탄-1-올 트라이플루오로아세트레이트염(4가지 이성질체의 혼합물)

[1353] 마이크로 바이알에 2-플루오로-1-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)사이클로펜탄-1-올(0.056g, 0.18 mmol), 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(실시예 4, 단계 6;

0.049g, 0.18 mmol, AFFINITY, ARI-0167) 및 THF(3ml)을 주입하고 나서, K₂CO₃ 용액(1.0M, 0.525ml, 0.525 mmol), 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(0.029g, 0.035 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물에 N₂를 살포함으로써 탈기시키고, 90℃에서 유지된 오일욕 속에서 3시간 동안 가열하였다. 추가의 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(실시예 4, 단계 6; 0.024g, 0.086 mmol), K₂CO₃ 용액 (1.0M, 0.2ml, 0.2 mmol), 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(0.011g, 0.013 mmol)를 첨가하고, 이 반응을 90℃에서 1시간 동안 계속하였다. 실온까지 냉각 시, 이 반응물을 Celite®를 통해 여과시키고, 여과액을 물과 EtOAc 간에 분배시켰다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조질의 잔사를 MeCN 및 H₂O로 희석시키고, 여과시키고, 분취 HPLC-MS(pH = 2)에 의해 정제시키고, 동결건조시켜 생성물을 TFA 염으로서 제공하였다(7mg, 7%). C₁₉H₁₉F₄N₄O에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 395.1, 확인치: 395.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.57(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.77(m, J_{H-F} = 52.0 Hz, 1H), 2.37 - 2.11 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.01 - 1.75 (m, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -66.8 (s), -73.7(s), -172.6 - -173.1 (m).

[1354] 실시예 62-63. 8-아미노-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사아마이드(거울상이성질체 1-2)

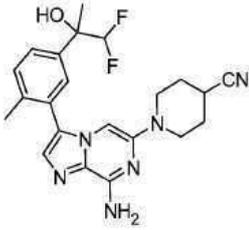


[1355] THF(3.38ml) 중 메틸 8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트(실시예 8, 0.080g, 0.203 mmol)의 용액을 1-아미노-2-메틸프로판-2-올(0.181g, 2.03 mmol)로 처리하고 나서 트라이메틸알루미늄(0.507ml, 1.01 mmol)(톨루엔 중 2M)으로 처리하고, 80℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 추가의 트라이메틸알루미늄(0.70ml, 1.40 mmol)(톨루엔 중 2M)으로 처리하고 80℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 메탄올로 희석시키고, Celite의 패드 위에서 여과시켰다. MeOH(2×)로 행군 후, 여과액을 호박색 오일로 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM)를 통한 정제는 표제의 화합물을 유성 고체로서 제공하였으며(26mg, 28%), 이것은 거울상이성질체의 혼합물이었다. 라세미 혼합물을 분취 카이럴 HPLC(Phenomenex Lux Amylose-1[21.2×250mm, 5 마이크론], 헥산 중 12% 에탄올로 용리, 18 ml/분의 유량에서, 800μl 에탄올 중 대략 8mg 장입)를 통해서 분리시켰다. 용리된 제1 피크는 11.9분의 체류 시간을 가졌다(실시예 62; 거울상이성질체 1). 용리된 제2 피크는 16.1분의 체류 시간을 가졌다(실시예 63, 거울상이성질체 2).

[1357] 실시예 62 (거울상이성질체 1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.22 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.09 (s, 6H). C₂₁H₂₅F₃N₅O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 452.2; 확인치: 452.1.

[1358] 실시예 63 (거울상이성질체 2): ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.22 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.09 (s, 6H). C₂₁H₂₅F₃N₅O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 452.2; 확인치: 452.2.

[1359] 실시예 64. 1-(8-아미노-3-(5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)피페리딘-4-카보나이트릴



[1360]

[1361] 단계 1. 6-브로모-3-(5-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)-1,1-다이플루오로프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조 [1,2-*a*]피라진-8-아민



[1362]

[1363] 무수 DMF(3ml) 중 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-*a*]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(406mg, 1.02 mmol)의 용액에 2,6-루티딘(0.59ml, 5.1 mmol) 및 *tert*-부틸다이메틸실릴 트라이플루오로메탄-실실포네이트(0.70ml, 3.0 mmol)를 순차 첨가하고, 얻어진 용액을 밀봉된 바이알에서 60°C에서 4시간 동안 교반 하였다. 조절의 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 염화암모늄(수성)의 첨가에 의해 반응 중지시켰다. 이 반응 혼합물을 EtOAc(30ml)로 희석시키고, 물(2×4ml), 5% LiCl(수성)(3×4ml), 50% 염수/물(2×4ml) 및 염수 (2×4ml)로 순차 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고 진공중 농축시켰다. 조절의 생성물을 CombiFlash 크로마토그래피(40g 실리카겔 칼럼, 0-60% 에틸 아세이트/헥산으로 용리)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 제공하였다. C₂₂H₃₀BrF₂N₄OSi에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 511.1, 513.1; 확인치 511.1, 513.1.

[1364] 단계 2. 다이-*tert*-부틸 (6-브로모-3-(5-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)-1,1-다이플루오로프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-*a*]피라진-8-일)카바메이트



[1365]

[1366] DCM(4ml) 중 6-브로모-3-(5-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)-1,1-다이플루오로프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-*a*]피라진-8-아민(523mg, 1.02 mmol), 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(0.71ml, 3.1 mmol) 및 DMAP(18mg, 0.15 mmol)의 용액을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트의 제2 분취액(300μl, 1.3 mmol) 및 DMAP(9mg, 0.07 mmol)를 첨가하고, 5시간 동안 교반을 계속하였다. 조절의 생성물을 CombiFlash 크로마토그래피(40g 실리카겔 칼럼, 0-40% 에틸 아세이트/헥산으로 용리)에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 제공하였다. C₂₇H₃₈BrF₂N₄O₃Si에 대한 LCMS (M-Boc+2H)⁺: 계산치 m/z = 611.2, 613.2; 확인치 611.3, 613.3.

[1367] 단계 3. 1-(8-아미노-3-(5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-*a*]피라진-6-일)피페리딘-4-카보나이트릴

[1368] 다이옥산(0.57ml) 중 다이-*tert*-부틸 (6-브로모-3-(5-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)-1,1-다이플루오로프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-*a*]피라진-8-일)카바메이트(19mg, 0.031 mmol), 피페리딘-4-카보나이트릴(10. mg, 0.093 mmol), 나트륨 *tert*-부톡사이드(11.9mg, 0.124 mmol) 및 *t*BuXPhos Pd G3(Aldrich, 76229, CAS

[1142811-12-8](3.7mg, 4.7 μmol)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 여러 번 퍼지시키고 나서, 100°C에서 밀봉된 바이알에서 하룻밤 가열하였다. 주위 온도로의 냉각 시, 조질의 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(15ml)로 희석시키고, 셀라이트의 페드를 통해 여과시키고 여과액을 진공중 농축시켰다. 잔사를 DCM(2ml)에 용해시키고, TFA(1 ml)로 처리하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공중 제거하고, 조질의 생성물을 MeOH에 재용해시키고, C-18 칼럼 상의 분취 HPLC(pH 2, 10-28% MeCN/0.1% TFA(수성) 12분에 걸쳐서, 60 ml/분)를 통해 정제시켜 표제의 화합물을 제공하였다. C₂₂H₂₅F₂N₆O에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 427.2; 확인치 427.3.

[1369] 실시예 65. 1-(8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)피페리딘-4-올



[1370]

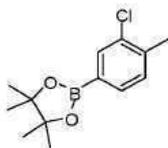
[1371] 출발 물질이 단계 1에서 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올이고 아민이 단계 3에서 피페리딘-4-올인 것을 제외하고, 실시예 64에서 위에서 기재된 것과 유사한 절차를 사용하였다. C₂₁H₂₅F₃N₅O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 436.2; 확인치 436.3.

[1372] 실시예 66. 2-(3-(8-아미노-6-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올 (이성질체 1)



[1373]

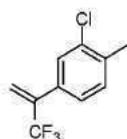
[1374] 단계 1. 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란



[1375]

[1376] 다이옥산(120ml) 중 4-브로모-2-클로로-1-메틸벤젠(12.0g, 58.4 mmol, Aldrich), KOAc(17.2g, 175 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(16.3g, 64.2 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가체(2.39g, 2.92 mmol)의 탈기된 혼합물을 80 °C까지 5시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각 시, 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성물을 헥산 중 0-5% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제시켜, 생성물을 회백색 고체로서 제공하였다(12.2g, 82%). C₁₃H₁₉BClO₂에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 253.1, 확인치: 253.0.

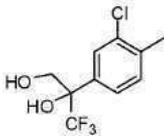
[1377] 단계 2. 2-클로로-1-메틸-4-(3,3,3-트라이플루오로프로판-1-엔-2-일)벤젠



[1378]

[1379] THF(300ml) 중 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란(12.2g, 48.1 mmol), 2-브로모-3,3,3-트라이플루오로프로프-1-엔(11.8g, 67.4 mmol, Aldrich), K₂CO₃(수중 1.0M, 144ml, 144 mmol), 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(1.69g, 2.41 mmol)의 탈기된 혼합물을 환류 응축기가 장착된 1ℓ 둥근바닥 플라스크에서 N₂ 하에 65℃까지 5시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각 시, 이 반응 혼합물을 EtOAc와 물 간에 분배시켰다. 유기층을 물로 세척하고, 이어서 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성물을 100% 헥산으로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해 정제시켜 생성물을 연황색 오일로서 제공하였다(9.75g, 92%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47(s, 1H), 7.27(s, 2H), 5.98 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 5.79 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -64.93 (s).

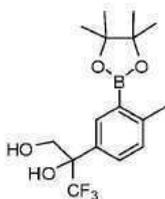
[1380] 단계 3. 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올



[1381]

[1382] 아세톤(75ml) 및 물(75ml) 중 2-클로로-1-메틸-4-(3,3,3-트라이플루오로프로프-1-엔-2-일)벤젠 (8.10g, 36.7 mmol)의 용액에 NMO(5.59g, 47.7 mmol) 및 OsO₄(수중 4%, 14.0ml, 2.20 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 여과시키고, 진공중 농축시켜 아세톤을 제거하였다. 수성 혼합물을 세 부분의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 생성물을 헥산 중 0-50% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해 정제시켰다(7.02g, 75%). C₁₀H₁₁ClF₃O₂에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 255.0, 확인치: 255.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 - 7.57(m, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.29 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 3.87(dd, J = 10.6, 7.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.92 (t, J = 6.6 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -77.25 (s).

[1383] 단계 4. 3,3,3-트라이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-1,2-다이올



[1384]

[1385] 다이옥산(40ml) 중 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올(1.00g, 3.93 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(2.99g, 11.8 mmol), KOAc(2.31g, 23.6 mmol), Pd₂(dba)₃(0.180g, 0.196 mmol) 및 2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필바이페닐(0.374g, 0.785 mmol)의 탈기된 혼합물을 밀봉된 바이알에서 1.5시간 동안 120℃까지 가열하였다. 실온까지 냉각 시, 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, Celite[®]를 통해서 여과시키고, 농축시켰다. 생성물을 헥산 중 0-40% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해 정제시켰다(1.16g, 85%).

[1386] 단계 5. 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올



[1387]

[1388]

에탄올(10ml) 및 Na₂CO₃(수중 2.0M, 1.77ml, 3.54 mmol) 중 6-브로모-3-아이오도이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(480.mg, 1.42 mmol, 실시예 28, 단계 1로부터), 3,3,3-트라이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-1,2-다이올(490.mg, 1.42 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(98mg, 0.085 mmol)의 탈기된 혼합물을 마이크로파 반응기에서 35분 동안 130℃까지 가열하였다. 실온까지 냉각 시, 이 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성물을 DCM 중 0-8% MeOH의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해 정제시켜 생성물을 연황색 고체로서 제공하였다(0.37g, 61%). C₁₆H₁₅BrF₃N₄O₂에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 431.0, 확인치: 431.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 2.23 (s, 3H).

[1389]

거울상이성질체는 카이럴 HPLC(Phenomenex Lux Amylose-1, 21.2×250mm, 5 μM, 장입: 300 μl EtOH 중 22.5mg, 20 ml/분에서 hexan 중 30% EtOH로 용리)를 통해서 분리시켰다. 피크 1 체류 시간: 12.0분, 피크 2 체류 시간: 13.6분. 피크 1은 단계 6에서 사용되었다.

[1390]

단계 6. 2-(3-(8-아미노-6-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올 (이성질체 1)

[1391]

THF(1.0ml) 및 K₂CO₃(1.0M, 0.29ml, 0.29 mmol) 중 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올(50.0mg, 0.116 mmol, 단계 5로부터의 피크 1), 1-(메틸-d3)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)-1H-피라졸(73mg, 0.35 mmol, 문헌[*Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 55(13), 467-469]에서 발견되는 절차에 따라서 제조됨; 2012), 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가체(19mg, 0.023 mmol)의 탈기된 혼합물을 95℃까지 2시간 동안 가열하였다. 생성물을 DCM 중 0-8% MeOH의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제시켰다. 생성물 함유 분획을 모아서 용매를 진공중 제거하였다. 잔사를 MeCN/H₂O의 혼합물에 용해시키고, 냉동시키고, 동결건조시켜 생성물을 회백색 고체로서 제공하였다(39mg, 69%). C₂₀H₁₇D₃F₃N₆O₂에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 436.2, 확인치: 436.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27(s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.97(dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 2.27(s, 3H). ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ -75.72 (s).

[1392]

실시예 67. 2-(3-(8-아미노-6-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올 트라이플루오로아세테이트염(이성질체 2)



[1393]

[1394]

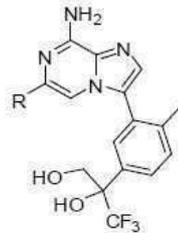
표제의 화합물은 실시예 66, 단계 5로부터의 피크 2를 사용해서 실시예 66, 단계 6의 절차에 따라서 제조하였다. 생성물을 LC-MS(pH = 2)에 의해 정제시켰다. C₂₀H₁₇D₃F₃N₆O₂에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 436.2, 확인치: 436.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.53 (s, 1H),

7.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.97(d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.27(s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -74.71 (s), -75.72 (s).

[1395] 실시예 68.

[1396] 표 4에서의 화합물은 단계 5로부터의 피크 1 및 단계 6에서 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)옥사졸(Ark Pharm)을 사용해서 실시예 66의 절차에 따라서 제조하였다.

표 4



실시예 번호	명칭	R	LCMS [M+H] ⁺	NMR 스펙트럼
68	2-(3-(8-아미노-6-(2-메틸옥사졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올 (제조된 단일 거울상이성질체)		434.1	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.67 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.20 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 11.6, 5.8$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.6, 5.7$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-d6) δ -75.81 (s)

[1397]

[1398] 실시예 69 내지 71.

[1399] 표 5에서의 실시예 69 내지 71은 단계 5로부터의 라세미 혼합물 및 단계 6에서 적절하게 치환된 보론산 에스터 또는 산을 사용해서 실시예 66의 절차에 따라서 제조하였다. 생성물은 분취 LC-MS(pH = 2)를 통해 정제되었다.

표 5



실시예 번호	명칭	R	LCMS [M+H] ⁺	NMR 스펙트럼
69	2-(3-(8-아미노-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올 트라이플루오로아세테이트염 (라세미 혼합물)		433.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -74.41 (s), -75.67 (s)
70	2-(3-(8-아미노-6-(2-메틸티아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올 트라이플루오로아세테이트염 (라세미 혼합물)		450.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -74.81 (s), -75.68 (s)

[1400]

실시예 번호	명칭	R	LCMS [M+H] ⁺	NMR 스펙트럼
71	2-(3-(8-아미노-6-(옥사졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올 트라이플루오로아세테이트염 (라세미 혼합물)		420.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.98 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -74.63 (s), -75.77 (s)

[1401]

[1402]

실시예 72-73. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이

플루오로프로판-1,2-다이올(이성질체 1-2)



[1403]

[1404]

THF(30ml) 및 K_2CO_3 (1.0M, 8.67ml, 8.67 mmol) 중 3,3,3-트라이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-1,2-다이올(1.00g, 2.89 mmol, 실시예 66, 단계 4로부터), 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(0.812g, 2.89 mmol, 실시예 4, 단계 6으로부터), 및 다이클로로로[1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(0.472g, 0.578 mmol)의 탈기된 혼합물을 밀봉된 바이알에서 90°C까지 5시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 이 혼합물을 EtOAc와 물 간에 분배시켰다. 수성층을 EtOAc의 2개의 추가의 부분으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여가시키고, 농축시켰다. 생성물을 0-8% MeOH/DCM의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해 정제시켰다.

[1405]

거울상이성질체는 카이럴 HPLC(Phenomenex Lux Amylose-1, 21.2×250 mm, 5 μ M, 장입: 1.8ml 중 54mg, 30분에 걸쳐서 20 ml/분에서 hexan 중 15% EtOH로 용리)를 통해 분리시켰다. 피크 1 체류 시간: 16.0분, 피크 2 체류 시간: 21.9분.

[1406]

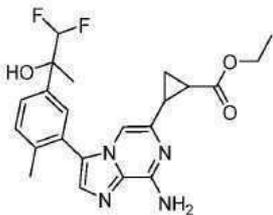
피크 1 (실시예 72): (2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올; 이성질체 1): (0.20g, 34%). $C_{17}H_{15}F_6N_4O_2$ 에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 421.1, 확인치: 421.1. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 7.79 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.17(t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.97(dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-d6) δ -66.89 (s), -75.89 (s).

[1407]

피크 2 (실시예 73): (2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올; 이성질체 2): $C_{17}H_{15}F_6N_4O_2$ 에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 421.1, 확인치: 421.1.

[1408]

실시예 74-75. 에틸 2-(8-아미노-3-(5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)사이클로프로판-1-카복실레이트 트라이플루오로아세트레이트염(이성질체 1 및 2)



[1409]

[1410]

단계 1. 2-(3-(8-아미노-6-비닐이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올



[1411]

[1412]

마이크로 바이알에 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(이성질체 1)(0.20g, 0.50 mmol)(실시예 29, 단계 3으로부터), 칼륨 비닐트라이플루오로보레이트(0.19g, 1.4

실온에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃로 냉각 시, 0.5M HCl(330μl, 0.16 mmol)를 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 CHCl₃(3×0.5ml)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄의 플러그를 통해서 여과시키고, 합하여 농축시켜 표제의 화합물을 황색 잔사로서 제공하였다(6.6mg). C₂₀H₂₁F₂N₄O₃에 대한 LCMS (M+)[†]: 계산치 m/z = 403.2; 확인치 403.1.

[1422] 단계 2. 2-(8-아미노-3-(5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)-N-메틸사이클로프로판-1-카복사마이드

[1423] DMF(400μl) 중 메틸아민(20μl, 0.05 mmol, THF 2.0M), 2-(8-아미노-3-(5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)사이클로프로판-1-카복실산(6mg, 0.02 mmol) 및 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 핵사플루오로포스페이트(8mg, 0.02 mmol)의 혼합물에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(5μl, 0.03 mmol)을 적가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고, C-18 칼럼 상의 분취 HPLC(pH = 10, 5분에 걸쳐서 27-41% MeCN/0.1% NH₄OH(수성), 60 ml/분)를 통해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(2.3mg, 37%). C₂₁H₂₄F₂N₅O₂에 대한 LCMS (M+)[†]: 계산치 m/z = 416.2; 확인치 416.3.

[1424] 실시예 77 내지 78.

[1425] 실시예 77 내지 78은, 메틸아민 대신에 1-메틸피페라진(실시예 77) 또는 2-아미노-2-메틸-1-프로판올(실시예 78)로 치환하여, 실시예 76, 단계 2의 절차와 유사한 절차에 따라서 합성하였다. 데이터는 표 6에 열거되어 있다.

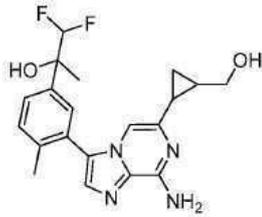
표 6



실시예 번호	명칭	-NR ² R ³	LCMS [M+] [†]
77	(2-(8-아미노-3-(5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)사이클로프로필)(4-메틸피페라진-1-일)메탄올 트라이플루오로아세테이트염		485.2
78	2-(8-아미노-3-(5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)사이클로프로판-1-카복사마이드		474.2

[1426]

[1427] 실시예 79. 2-(3-(8-아미노-6-(2-(하이드록시메틸)사이클로프로필)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(이성질체 2)



[1428]

[1429]

0℃에서 THF(0.25ml) 중 에틸 2-(8-아미노-3-(5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)사이클로프로판-1-카복실레이트 트라이플루오로아세테이트염(2.6mg, 4.8 μmol; 실시예 74 내지 75, 단계 2로부터의 이성질체 2)의 용액에 수소화알루미늄리튬(9.6μl, 9.6 μmol, THF 중 1.0M)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 이 반응물을 1.0M NaOH(50μl)에 이어서 Na₂SO₄를 첨가하여 반응 중지시켰다. 5분 동안 교반하고 실온으로 가온 시, 얻어진 슬러리를 MeOH로 희석시키고, Celite의 플러그를 통해 여과시켰다. (pH = 2, 5분에 걸쳐서 18-38% MeCN/0.1% TFA(수성), 60 ml/분)를 통한 정제는 백색 고체(2.1mg)를 제공하였다. 이 물질을 EtOAc에 용해시키고, 1M NaOH의 첨가에 의해 중화시켰다. 25분 동안 교반 후, 유기층을 제거하고, 수성층을 EtOAc(2×)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄의 플러그를 통해서 여과시키고, 합하여 농축시켜 표제의 화합물을 투명한 잔사로서 제공하였다(1.2mg, 65%). C₂₀H₂₃F₂N₄O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 389.2; 확인치 389.2.

[1430]

실시예 80. 2-(3-(8-아미노-6-(2-(하이드록시메틸)사이클로프로필)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(이성질체 1)



[1431]

[1432]

표제의 화합물은, 에틸 2-(8-아미노-3-(5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)사이클로프로판-1-카복실레이트 트라이플루오로아세테이트염(실시예 74 내지 75, 단계 2로부터의 이성질체 2)대신에 에틸 2-(8-아미노-3-(5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)사이클로프로판-1-카복실레이트 트라이플루오로아세테이트염(실시예 74 내지 75, 단계 2로부터의 이성질체 1)로 치환하여, 실시예 79와 유사한 실험 절차에 따라서 합성하였다. C₂₀H₂₃F₂N₄O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 389.2; 확인치 389.3.

[1433]

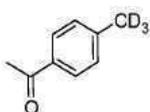
실시예 81. 8-아미노-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드



[1434]

[1435]

단계 1. 1-(4-(메틸-d₃)페닐)에탄-1-온



[1436]

[1437]

DMF(10.2ml) 및 물(2.03ml) 중 (4-아세틸페닐)보론산(1.00g, 6.10 mmol)[Aldrich, 470821], 비스(다이-tert-부

틸(4-다이메틸아미노페닐)포스핀)다이클로로팔라듐(II)(0.108g, 0.152 mmol) 및 플루오린화세슘(3.24g, 21.4 mmol)의 용액을 질소로 10분 동안 탈기시키고, 아이오도메탄-d₃(1.44ml, 23.2 mmol)로 처리하고, 45°C에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 수성층을 분리시키고, 에틸 아세테이트(2×)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜(60-70 Torr, 25°C 욕), 목적하는 생성물(546mg, 65.3%)을 황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 사용되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H). C₉H₈D₃O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 138.1; 확인치: 138.1.

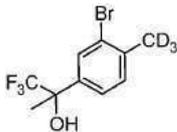
[1438] 단계 2. 1-(3-브로모-4-(메틸-d₃)페닐)에탄-1-온



[1439]

[1440] 다이클로로메탄(24ml) 중 염화알루미늄(13.6g, 102 mmol) 현탁액을 1-(4-(메틸-d₃)페닐)에탄-1-온(6.35g, 46.3 mmol)으로 시린지를 통해서 5분에 걸쳐서 적가 처리하였다. 시린지 내의 잔류 물질을 다이클로로메탄(7.0ml)로 행구고, 반응 혼합물에 적가하였다. 초기 발열 후, 이 반응 혼합물을 3분 동안 rt로 냉각시키고, 35°C에서 5분 동안 교반하고, 브로민(2.38ml, 46.3 mmol)으로 5분에 걸쳐서 적가 처리하였다. 이 반응 혼합물을 25분 동안 교반하고, 이어서 다이클로로메탄(50ml), 1N HCl(100ml) 및 얼음의 혼합물에 서서히 첨가하였다. 잔류 반응 혼합물을 추가의 다이클로로메탄과 함께 다이클로로메탄/HCl/얼음 혼합물로 행구었다. 이 혼합물을 실온(rt)으로 가온시키고 층들을 분리시켰다. 수성층을 다이클로로메탄(2×75ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 중탄산나트륨 및 염수 세척액이 생성물을 함유하였으며, 이들을 합하여, 1M HCl로 산성화시키고, 다이클로로메탄(2×50ml)으로 추출하였다. 유기층을 모두 합하여, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 황색 오일로 농축시켰다. 헥산(0% - 15%) 중 에틸 아세테이트를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(9.08g, 90.8%)을 연황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.57(s, 3H). C₉H₇D₃BrO에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 216.0, 218.0; 확인치: 216.0, 218.0.

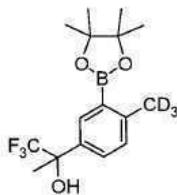
[1441] 단계 3. 2-(3-브로모-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올



[1442]

[1443] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 1-(3-브로모-4-(메틸-d₃)페닐)에탄-1-온을 사용해서 실시예 1, 단계 1의 절차에 따라서 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 2.41 (br s, 1H), 1.76 (s, 3H).

[1444] 단계 4. 1,1,1-트라이플루오로-2-(4-(메틸-d₃)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올



[1445]

[1446] 다이옥산(24ml) 중 비스(피나콜라토)다이보론(12.8g, 50.2 mmol) 및 인산칼륨(8.63ml, 138 mmol)의 현탁액을 2-(3-브로모-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(13.3g, 41.8 mmol)로 처리하였다. 잔류 2-(3-브로

모-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올을 다이옥산(106ml)으로 행구어, 반응 혼합물에 첨가하고 질소 10분 동안 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(1.16g, 1.67 mmol)으로 처리하고, 더욱 10분 동안 질소로 탈기시키고, 100℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, 질소로 5분 동안 탈기시키고, 추가의 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(1.16g, 1.67 mmol)로 처리하고, 더욱 5분 동안 질소로 탈기시키고, 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 Celite 위에서 여과시키고, THF 및 에틸 아세테이트로 행구었다. 여과액을 1:1 물/염수(300ml)로 세척하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 재추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 갈색 오일로 농축시켰다. 헥산(0% - 20%) 중 MTBE를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(14.4g, 84.7%)을 담황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.43 (br s, 1H), 1.77(s, 3H), 1.34 (s, 12H). C₁₆H₂₀D₃BF₃O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 334.2; 확인치: 334.3.

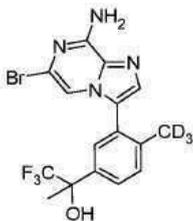
[1447] 단계 5. 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올(라세미 혼합물)



[1448]

[1449] 다이옥산(178ml) 중 1,1,1-트리플루오로-2-(4-(메틸-d₃)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올(14.5g, 35.6 mmol)의 용액을 6-브로모-3-아이오도이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(12.1g, 35.6 mmol), 질소로 5분 동안 탈기시키고, 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(5.81g, 7.11 mmol)로 처리하고, 질소로 더욱 5분 동안 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 수중 1.0M 탄산칼륨(107ml, 107 mmol)으로 처리하고, 질소로 5분 동안 탈기시키고, 80℃에서 하룻밤 여과시켰다. 이 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고, Celite위에서 여과시켰다. Celite를 에틸 아세테이트 및 물로 행구었다. 여과액을 물(150ml)로 희석시키고 에틸 아세테이트(3×100ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 암흑색 오일로 농축시켰다. 다이클로로메탄(0% - 5%) 중 메탄올을 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 및 헥산(0% - 100%) 중 에틸 아세테이트를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 재정제는 목적하는 생성물(13.8g, 92.8%)을 제공하였다. C₁₆H₁₂D₃BrF₃N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 418.1, 420.1; 확인치: 418.0, 420.0.

[1450] 단계 6. 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올의 제2 용리 거울상이성질체



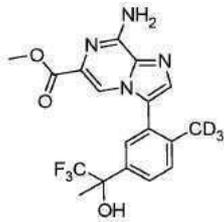
[1451]

[1452] 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올의 라세미 혼합물을 분취 카이럴 HPLC(Phenomenex Lux Amylose-1[21.2×250mm, 5 마이크론], 헥산 중 20% 에탄올로 용리, 20 ml/분의 유량에서, 4ml 에탄올 중 대략 200mg 장입)를 통해서 분리시켰다. 용리된 제1 피크는 9.6분의 체류 시간을 가졌다. 용리된 제2 피크는 14.6분의 체류 시간을 가졌다.

[1453] 피크 2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz,

1H), 7.25 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 1.71 (s, 3H). C₁₆H₁₂D₃BrF₃N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 418.1, 420.1; 확인치: 418.0, 420.0.

[1454] 단계 7. 메틸 8-아미노-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트(제조된 단일 거울상이성질체)



[1455]

[1456] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(단계 6으로부터의 피크 2)을 사용해서 실시예 8, 단계 5의 절차에 따라서 제조하였다. C₁₈H₁₅D₃F₃N₄O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 398.1; 확인치: 398.3.

[1457] 단계 8. 8-아미노-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실산(제조된 단일 거울상이성질체)



[1458]

[1459] 메탄올(113ml) 중 메틸 8-아미노-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트(4.49g, 11.3 mmol)(단계 7로부터의 단일 거울상이성질체)의 용액을 1.0M 수산화나트륨(56.5ml, 56.5 mmol)으로 처리하고, 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시켜 메탄올을 제거하고, 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml, 이어서 20ml)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트층을 추가의 1.0M 수산화나트륨(3×20ml)로 추출하였다. 합한 염기성 수성층을 시트르산(7.6g)으로 pH 대략 5로 조정하였다. 수성층을 다이클로로메탄(2×150ml)으로 추출하였다. 수성층을 염수로 희석시키고, 에틸 아세테이트(150ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시켜 목적하는 생성물(4.06g, 93.8%)을 황갈색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 사용되었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.66 (s, 1H), 1.71 (s, 3H). C₁₇H₁₃D₃F₃N₄O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 384.1; 확인치: 384.2.

[1460] 단계 9. 8-아미노-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드

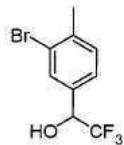
[1461] DMF(106ml) 중 8-아미노-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실산(4.06g, 10.6 mmol)(단계 8로부터의 단일 거울상이성질체)의 용액을 1-아미노-2-메틸프로판-2-올(1.44g, 16.2 mmol)[Ark Pharm, AK-37803] 및 HATU(6.16g, 16.2 mmol)로 처리하고, 15분 동안 교반하고, 트라이에틸아민(4.43ml, 31.8 mmol)으로 처리하고, rt에서 3.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(500ml) 및 염수(100ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×150ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 염화암모늄(150ml), 11% 탄산나트륨(150ml) 및 염수(100ml)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 호박색 오일로서 농축시켰다. 다이클로로메탄(0% - 5%) 중 메탄올을 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(4.28g, 89.0%)을 발포물로서 제공하였다. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 - 8.05 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.50 (dd, J =

8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.67(s, 1H), 4.67(s, 1H), 3.23 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.10 (s, 6H). $C_{21}H_{22}D_3F_3N_5O_3$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 455.2; 확인치: 455.2.

[1462] 실시예 82. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드

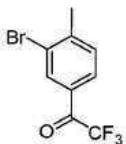


[1463] 단계 1. 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올



[1465] 테트라하이드로퓨란(65.4ml) 중 3-브로모-4-메틸벤즈알데하이드(6.51g, 32.7 mmol)[Aldrich, 565334]의 용액을 0℃로 냉각시키고, 트라이메틸(트라이플루오로메틸)실란(6.28ml, 42.5 mmol)으로 처리하였다. 이 황색 혼합물을 테트라하이드로퓨란 중 1.0M 테트라부틸암모늄 플루오라이드(0.654ml, 0.654 mmol)로 0℃에서 처리하고, 수 분 동안 0℃에서 교반하였다. 빙욕을 제거하고 얻어진 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃로 도로 냉각시키고 물(6.48ml, 360 mmol) 및 테트라하이드로퓨란 중 1.0M 테트라부틸암모늄 플루오라이드(6.54ml, 6.54 mmol)로 처리하였다. 빙욕을 제거하고 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이 황색 반응 혼합물을 염수(150ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(200ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 염화암모늄(100ml)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 황갈색 오일을 제공하였다. 헥산(0% 내지 50%) 중 메틸 tert-부틸 에터(MTBE)를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(8.42g, 95.7%)을 황색 오일로서 제공하였다. $C_9H_7BrF_3$ 에 대한 LCMS (M-OH)⁺: m/z = 251.0, 253.0; 확인치: 250.9, 252.8.

[1467] 단계 2. 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올



[1468] 0℃에서 다이클로로메탄(125ml) 중 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올(8.41g, 31.3 mmol)의 혼합물을 데스-마틴 페리오디난(19.9g, 46.9 mmol)으로 처리하고, RT에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 (30℃로 설정된 수욕에서 회전 증발에 의해) 유성 고체로 농축시키고, 이것을 다이에틸 에터(200ml)로 희석시켰으며, 이것은 더욱 고체를 석출시켰다. 이 혼합물을 Celite® 위에서 여과시키고, Celite®를 추가의 다이에틸 에터(200ml)로 행구었다. 여과액을 포화 중탄산나트륨 용액(3×200ml) 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 유성 고체를 제공하였다. 유성 고체를 다이에틸 에터(150ml)와 물(100ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 포화 중탄산나트륨 용액(2×75ml) 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 목적하는 생성물(7.93g, 95.0%)을 오일로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 사용되었다. $C_9H_7BrF_3O$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 267.0, 269.0; 확인치: 267.1, 268.9.

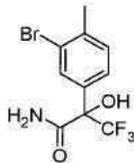
[1470] 단계 3. 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판나이트릴



[1471]

[1472] 다이클로로메탄(29.7ml) 중 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-온(7.92g, 29.7 mmol)의 용액을 트라이메틸실릴 사이아나이드(8.70ml, 65.2 mmol), 칼륨 사이아나이드(0.290g, 4.45 mmol) 및 18-크라운-6(0.290g, 1.10 mmol)으로 처리하고, 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 18-크라운-6의 첨가 후에 발열로 인해 병용으로 냉각시켰다. 이 반응 혼합물을 (28℃로 설정된 수욕을 이용해서 회전 증발기에 의해) 녹빛 고체로 농축시켰다. 고체를 THF(29.6ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, 1.8M HCl(10.9ml, 19.6 mmol)로 처리하고, 실온(rt)에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(75ml)로 희석시키고 다이에틸 에터(3×75ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 헥산으로부터의 재농축은 목적하는 생성물(8.70g, 99.8%)을 오렌지색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 사용되었다. C₉H₇BrF₃O에 대한 LCMS (M-CN)⁺: m/z = 267.0, 269.0; 확인치: 266.9, 269.0.

[1473] 단계 4. 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아מיד(제2 용리 거울상이성질체)



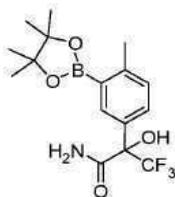
[1474]

[1475] 0℃에서 1,4-다이옥산(59.2ml) 중 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판나이트릴(8.70g, 29.6 mmol)의 용액을 병용에서 사전 냉각된 진한 HCl(9.00ml, 108 mmol)로 처리하였다. 0℃에서 교반하면서, 이 반응 혼합물을 HCl 기체로 45분 동안 버블링시켰다. 냉각욕을 제거하고, 이 반응 혼합물을 rt에서 61시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 질소로 10분 동안 버블링시켜 HCl의 일부를 제거시키고, 0℃로 냉각시키고, 염수(200ml), 물(50ml) 및 에틸 아세테이트(200ml)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 물(100ml)로 희석시켜 남아 있는 고체를 용해시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 갈색 오일을 제공하였다. 헥산(0% 내지 60%) 중 MTBE를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 라세미 생성물을 황색 유성 고체로서 제공하였다. 라세미 혼합물을 분취 카이럴 HPLC(Phenomenex Lux Amylose-1[21.2×250mm, 5 마이크론], 헥산 중 95% 에탄올로 용리, 18 ml/분의 유량에서, 2ml 에탄올 중 약 100mg 장입)를 통해 분리시켜 목적하는 제2 용리 거울상이성질체(4.50g, 48.8%)를 점성 황색 오일로서 제공하였다. 용리된 제1 거울상이성질체는 4.0분의 체류 시간을 가졌다. 용리된 제2 거울상이성질체는 5.3분의 체류 시간을 가졌다.

[1476] 제2 용리 거울상이성질체: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). C₁₀H₁₀BrF₃NO₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 312.0, 314.0; 확인치: 312.0, 314.0.

[1477]

단계 5. 3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보톨란-2-일)페닐)프로판아מיד



[1478]

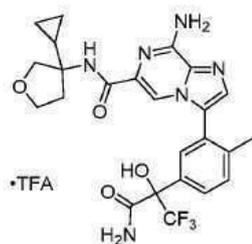
[1479] 1,4-다이옥산(57.2ml) 중 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아מיד(3.57g,

11.5 mmol)(실시예 1, 단계 4, 제2 용리 거울상이성질체)의 용액을 비스(피나콜라토)다이보론(3.49g, 13.7 mmol) 및 인산칼륨(3.71g, 37.8 mmol)으로 처리하고, 질소로 5분 동안 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)클로라이드(0.482g, 0.687 mmol)로 처리하고, 5분 동안 탈기시키고, 100℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50ml)로 희석시키고, Celite® 위에서 여과시키고, 추가의 에틸 아세테이트(100ml)로 행구었다. 여과액을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 갈색 발포물로 농축시켰다. 헥산(0% 내지 100%) 중 MTBE를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(3.35g, 81.5%)을 걸쭉한 황색 발포물로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.30 (s, 12H). C₁₆H₂₂BF₃N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 360.2; 확인치: 360.1.

[1480] 단계 6. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드

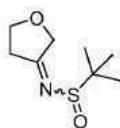
[1481] 1,4-다이옥산(133ml) 중 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(7.50g, 26.7 mmol) 및 3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판아마이드(10.5g, 29.4 mmol, 실시예 82, 단계 5)의 용액을 수중 1.0M 탄산칼륨(53.4ml, 53.4 mmol)로 처리하고, 질소로 5분 탈기시키고, 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(3.27g, 4.00 mmol)로 처리하고, 질소로 추가의 5분 동안 탈기시키고, 100℃에서 19시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(200ml) 및 염수(50ml)로 처리하고, Celite 위에서 여과시키고, Celite를 추가의 에틸 아세테이트로 행구었다. 여과액으로부터의 수성층을 분리시키고 에틸 아세테이트(200ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 갈색 발포물로 농축시켰다. 다이클로로메탄(0% 내지 10%) 중 MeOH를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물을 완전하게 순수하지 않은 적색/갈색 발포물로서 제공하였다. 이 물질을 다이클로로메탄(0% 내지 15%) 중 MeOH를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 재정제시켜, 목적하는 생성물을 오렌지/갈색 발포물로서 제공하였으며, 이것은 여전히 완전히 순수하지 않았다. 이 물질을 헥산(0% 내지 100%) 중 에틸 아세테이트(5% MeOH 함유)를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 재정제시켜 목적하는 생성물을 백색 발포물로서 제공하였으며, 이것은 여전히 불순물을 함유하였다. 이 물질을 다이클로로메탄(0% 내지 100%) 중 아세트나이트릴(5% MeOH 함유)을 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 재정제시켜 목적하는 생성물(4.67g, 40.4%)을 백색 발포물로서 제공하였다. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 4H), 7.61 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). C₁₇H₁₄F₆N₅O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 434.1; 확인치: 434.1.

[1482] 실시예 83. 8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)-N-(3-사이클로프로필테트라하이드로퓨란-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사아마이드 트라이플루오로아세테이트 염



[1483] .

[1484] 단계 1. N-(다이하이드로퓨란-3(2H)-일리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드

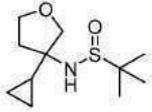


[1485] .

[1486] THF(5ml) 중 다이하이드로퓨란-3(2H)-온(300mg, 3.48 mmol), 2-메틸프로판-2-설피나마이드(422mg, 3.48 mmol), 및 티타늄(IV) 아이소프로폭사이드(1.07ml, 3.66 mmol)의 용액을 60℃까지 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을

실온까지 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 염수에 부었다. 현탁액을 여과시키고, 층들을 분리시켰다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사는 정제 없이 사용되었다. C₈H₁₆NO₂S에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 190.1, 확인치: 190.1.

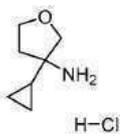
[1487] 단계 2. N-(3-사이클로프로필테트라하이드로퓨란-3-일)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드



[1488]

[1489] -78°C에서 톨루엔(1ml) 중 N-(다이하이드로퓨란-3(2H)-일리텐)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(40mg, 0.21 mmol)의 용액에 트라이메틸알루미늄(0.12ml, 0.23 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 별도의 반응 용기에, -78°C에서 Et₂O(1.0ml) 중 브로모사이클로프로판(60μl, 0.75 mmol)의 용액을 sec-부틸리튬(0.54ml, 0.75 mmol)으로 처리하고, 이 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 설펜아마이드 착물을 함유하는 용액을 캐놀라를 통해서 Et₂O(1ml) 중 사이클로프로필리튬(0.85ml, 0.63 mmol)의 새롭게 제조된 용액에 적가 방식으로 옮겼다. 이 반응 혼합물을 실온까지 하룻밤 가온시켰다. 이 반응물은 포화 NH₄Cl로 반응 중 지시키고, EtOAc로 추출하였다. 층들을 분리시키고, 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사는 정제없이 사용되었다. C₁₁H₂₂NO₂S에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 232.1, 확인치: 232.2.

[1490] 단계 3. 3-사이클로프로필테트라하이드로퓨란-3-아민 염산염



[1491]

[1492] N-(3-사이클로프로필테트라하이드로퓨란-3-일)-2-메틸프로판-2-설펜아마이드(49mg, 0.21 mmol)를 HCl(4M/다이옥산)(2ml)/MeOH(2ml)에서 30분 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류 고체는 에터와 혼화하고 정제 없이 사용되었다. 정량적인 수율이 가정되었고 분석 데이터는 수집되지 않았다.

[1493] 단계 4. 8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)-N-(3-사이클로프로필테트라하이드로퓨란-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복스아마이드, 트라이플루오로아세트레이트

[1494] DMF(1.0ml) 중 8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실산(10mg, 24 μmol), 3-사이클로프로필테트라하이드로퓨란-3-아민 염산염(10mg, 73 μmol), 및 HATU(11mg, 29 μmol)의 용액에 DIPEA(13μl, 73 μmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고 분취 HPLC(pH 2)에 의해 정제시켰다. C₂₄H₂₆F₃N₆O₄에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 519.2, 확인치: 519.2.

[1495] 실시예 84 내지 85.

[1496] 이들 화합물은, 단계 4에서 적절한 상업적으로 입수 가능한 아민을 이용해서, 실시예 83에 개요된 절차에 따라서 합성하였다.

표 7



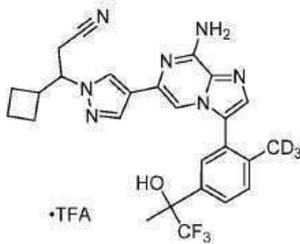
[1497]

실시예 번호	명칭	R	LCMS [M+H] ⁺
84	8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)-N(2,3-다이메틸테트라하이드로피란-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드, 트라이플루오로아세테이트 (부분입체이성질체의 혼합물)		507.2
85	8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)-N(4-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로-2H-피란-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드, 트라이플루오로아세테이트		561.2

[1498]

[1499]

실시예 86. 3-(4-(8-아미노-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로부틸프로판나이트릴, 트라이플루오로아세테이트



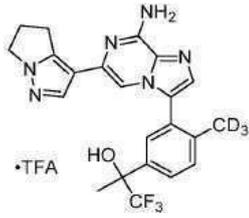
[1500]

[1501]

다이옥산(1ml) 및 물(0.5ml) 중 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올[실시예 81, 단계 5](10mg, 24 μmol), 3-사이클로부틸-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판나이트릴(10.8mg, 36 μmol, WO2009064835에 기재된 바와 같음), 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가체(2mg, 2.4 μmol)의 용액에 탄산나트륨(7.6mg, 72 μmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물에 N₂를 살포하고, 100 °C까지 2시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 여과시키고, 분취 HPLC(pH 2)에 의해 정제시켰다. C₂₆H₂₄D₃F₃N₇O에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 513.2, 확인치: 513.3.

[1502]

실시예 87. 2-(3-(8-아미노-6-(5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올, 트라이플루오로아세테이트



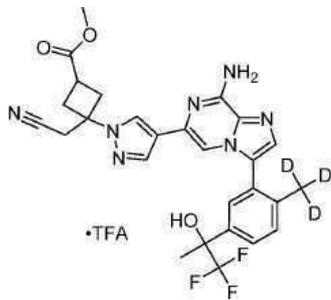
[1503]

[1504]

이 화합물은 3-사이클로부틸-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로판나이트릴 대신에 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸 (Aurum Pharmatech)을 이용해서, 실시예 86에 기재된 것과 동일한 절차에 따라 제조하였다. $C_{22}H_{19}D_3F_3N_6O$ 에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 446.2, 확인치: 446.1.

[1505]

실시예 88. 메틸 3-(4-(8-아미노-3-(2-(메틸-d3)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(사이아노메틸)사이클로부탄-1-카복실레이트, 트라이플루오로아세트레이트



[1506]

[1507]

단계 1. 2-(3-(8-아미노-6-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(메틸-d3)페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올



[1508]

[1509]

다이옥산(2ml) 및 물(0.5ml) 중 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(메틸-d3)페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(150mg, 0.36 mmol), *tert*-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-카복실레이트(158mg, 0.54 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가체(14.6mg, 0.018 mmol), 및 탄산나트륨(114mg, 1.08 mmol)의 혼합물에 N₂를 살포하고, 100°C까지 3시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 물과 EtOAc 간에 분배시키고, 층들을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산에 이어서 0-25% MeOH/DCM)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(정량적인 수율 추정됨)을 제공하였다. $C_{19}H_{15}D_3F_3N_6O$ 에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 406.2, 확인치: 406.2.

[1510]

단계 2. 메틸 3-(4-(8-아미노-3-(2-(메틸-d3)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(사이아노메틸)사이클로부탄-1-카복실레이트, 트라이플루오로아세트레이트

[1511]

아세트나이트릴(1ml) 중 2-(3-(8-아미노-6-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(메틸-d3)페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(20mg, 49 μmol)의 용액에 메틸 3-(사이아노메틸)사이클로부탄-1-카복실레이트(37mg, 0.25 mmol) 및 DBU(37μl, 0.25 mmol, WO2009114512에 기재된 바와 같음)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 60°C에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 MeCN으로 희석시키고, 여과시키고, 분취 HPLC(pH 2)에 의해

정제시켰다. C₂₇H₂₄D₃F₃N₇O₃에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 557.2, 확인치: 557.2.

[1512] 실시예 P1 내지 P6.

[1513] 이하의 실시예 P1 내지 P6에서, X-선 분말 회절 분석은 이하의 파라미터를 가진 Bruker D8 Advance ECO X-선 분말 회절계(XRPD) 기기 상에서 수행되었다: 방사선원은 1.5418 Å에서의 Cu, LYNXEYETM 검출기 및 40 KV, 25mA의 X-선 파워이다. 샘플 분말은 제로-배경 샘플 홀더 상에 확산시켰다. 일반적 측정 조건은 다음과 같았다: 개시 각도 - 3° ; 스캔 각도 - 30° ; 샘플링 - 0.015 deg.; 및 스캔 속도 - 2 deg/분.

[1514] 시차주사 열량측정법(DSC)은 오토샘플러를 구비한 TA 인스트루먼트(TA Instrument) 시차주사 열량측정계인 Discovery DSC2500 상에서 수행하였다. 일반적인 실험 조건은 다음과 같았다: 10°C/분에서 20 내지 300°C, 50 ml/분에서의 질소 기체 유량, 알루미늄 샘플 팬 사용.

[1515] 열중량 분석(TGA)은, 이하의 조건에서 오토샘플러를 구비한 TA 인스트루먼트(TA Instrument) 열중량 분석기인 TGA5500 상에서 수행하였다: 10°C/분에서의 램프(Ramp). 25°C 내지 600°C; 25 ml/분 밸런스 퍼지 유량에서의 질소 기체; 및 백금 샘플 팬.

[1516] 실시예 P1. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드, 결정질 형태 I(유리 염기)의 제조 및 특성규명



[1517]

[1518] 바이알에 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드(0.050g, 0.115 mmol)를 주입하고, 80°C에서 교반하면서 아이소프로필 아세테이트(0.676ml)/헵탄(1.34ml)의 1:2 사전 혼합된 용액을 적가하였다. 2ml가 첨가된 후에, 고체는 완전히 용해되지 않았고, 바이알의 바닥에 일부 남아있었다. 고체의 거의 대부분이 용해된 후에, 새로운 고체가 바이알의 벽에 형성되고 있었다. 80°C에서 2시간 동안 교반 후에 더 많은 고체가 형성되었다. 주위 온도로 냉각 후에, 고체를 여과시키고, 헵탄으로 세척하였다. 고체를 수집하고 감압하에 30분 동안 건조시켜 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드(형태 I)(33.2mg, 66.4%)을 백색 고체로서 제공하였다.

[1519] 형태 I은 XRPD 분석에 따라 결정질 고체로서 확인되었다. 형태 I의 XRPD 패턴은 도 1에 도시되어 있고 피크 데이터는 이하의 표 8에 부여되어 있다.

표 8

형태 I에 대한 XRPD 피크 데이터.

2-세타 (°)	상대 강도 (%)
8.2	0.9
8.6	21.5
9.5	34.3
10.3	92.1
10.8	1.0
12.8	1.1
13.0	5.0
13.6	7.8
14.2	4.1
14.9	100
16.5	2.3
17.3	43.8
17.8	22.6
18.1	1.3
19.0	29.9
19.2	49.7
19.5	8.1
19.9	1.6
20.1	25.4
20.4	15.1
20.6	39.6
21.2	16.8
21.5	6.6
21.8	0.6
22.2	26.6
22.5	4.0
23.0	0.8
23.6	3.2
24.0	42.4
24.3	8.2
24.6	4.2
25.6	7.4
25.8	7.6
26.3	4.3
26.8	12.9
27.4	9.9
27.9	4.4
28.2	1.7
28.7	37.4
29.6	1.3

[1520]

[1521] 형태 I의 DSC 분석은 191.9°C의 개시온도 및 193.2°C에서의 최대치를 갖는 하나의 피크를 나타내었다. DSC 온도 기록도는 도 2에 제공된다.

[1522] 형태 I의 TGA 분석은 샘플의 분해로 인해 200°C 초과에서 상당한 중량 손실을 나타내었다. TGA 온도기록도는 도 3에 제공된다.

[1523] 형태 I은 무수의 비-가용화 결정질 형태로서 확인되었다.

[1524] 실시예 P2. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드, 결정질 형태 II(유리 염기)의 제조 및 특성규명



[1525]

[1526]

대략 100mg의 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드 유리 염기를 4ml 투명 유리 바이알에서 1ml의 아이소프로필 아세테이트에 용해시켰다. 이 용액에, 2ml의 헵탄을 주위 온도에서 교반하면서 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 교반하면서 80℃에서 가열하였다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 공기 건조시켜 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드(형태 II)를 제공하였다.

[1527]

형태 II는 XRPD 분석에 따라 결정질 고체로서 확인되었다. 형태 II의 XRPD 패턴은 도 4에 도시되어 있고 피크 데이터는 이하의 표 9에 부여되어 있다.

표 9

형태 II에 대한 XRPD 피크 데이터.

2-세타 (°)	상대 강도 (%)
9.1	29.8
10.0	2.2
11.1	38.6
12.6	77.6
13.5	24.8
14.1	5.6
15.4	3.6
16.1	24.0
16.9	41.4
18.0	75.7
18.4	35.0
19.0	77.5
19.7	25.5
19.9	19.5
20.1	40.9
20.5	58.2
21.0	1.1
21.4	2.1
21.6	1.3
21.9	100
23.7	29.4
23.8	39.7
25.1	22.5
25.3	33.1
25.8	33.9
26.3	13.6
26.4	3.3
27.3	35.5
28.3	13.2
29.6	15.4

[1528]

[1529]

형태 II의 DSC 분석은 177.2℃의 개시온도 및 179.7℃에서의 최대치를 갖는 하나의 피크를 나타내었다. DSC 온도기록도는 도 5에 제공된다.

[1530]

형태 II의 TGA 분석은 샘플의 분해로 인해 200℃ 초과에서 상당한 중량 손실을 나타내었다. TGA 온도기록도는

도 6에 제공된다.

[1531] 형태 II는 무수의 비-가용화 결정질 형태로서 확인되었다.

[1532] 실시예 P3. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드, 결정질 형태 III (유리 염기)의 제조 및 특성규명



[1533]

[1534] 대략 72mg의 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드 유리 염기를 4ml 투명 유리 바이알 내 1ml의 MeOH에 용해시켰다. 이 용액을 주위 온도에서 건조 상태로 증발시켰다. MeOH 용매화물인 얻어진 고체를 진공하 60℃에서 하룻밤 건조시켜 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드(형태 III)를 제공하였다.

[1535] 형태 III은 XRPD 분석에 따라 결정질 고체로서 확인되었다. 형태 III의 XRPD 패턴은 도 7에 도시되어 있고 피크 데이터는 이하의 표 10에 부여되어 있다.

표 10

형태 III에 대한 XRPD 피크 데이터.

2-세타 (°)	상대 강도 (%)
8.1	10.0
10.6	44.4
12.4	5.0
12.8	6.7
13.5	100
14.2	60.9
15.8	3.3
16.4	25.7
17.1	28.3
17.9	29.1
19.8	7.8
20.3	60.6
20.8	15.8
21.6	2.7
22.3	6.5
22.8	10.9
23.5	10.8
24.1	24.6
24.6	15.0
24.8	18.0
25.2	10.0
25.8	10.8
26.6	13.0
27.5	24.0
28.8	6.8
29.2	4.8
29.8	2.1

[1536]

[1537] 형태 III의 DSC 분석은 134.3℃의 개시온도 및 143.0℃에서의 최대치를 갖는 하나의 피크를 나타내었다. DSC 온도기록도는 도 8에 제공된다.

[1538] 형태 II의 TGA 분석은 샘플의 분해로 인해 200°C 초과에서 상당한 중량 손실을 나타내었다. TGA 온도기록도는 도 9에 제공된다.

[1539] 형태 III은 무수의 비-가용화 결정질 형태로서 확인되었다.

[1540] 실시예 P4. 8-아미노-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드, 결정질 형태 I (유리 염기)의 제조 및 특성규명



[1541] =

[1542] 둥근 바닥 플라스크에 80°C에서 가열된 아이소프로필 아세테이트(25.5ml) 및 8-아미노-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드(4.60g, 10.1 mmol)를 주입하였다. 이 혼합물을 80°C에서 교반하자 고체가 5분 이내에 형성되기 시작하였다. 이 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 가열을 중단하고 이 혼합물을 rt까지 냉각시키면서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 35분에 걸쳐서 투입 깔때기로부터 헵탄(25.5ml)을 적가 처리하고, rt에서 40분 동안 교반하였다. 고체를 수집하고, 1:1 아이소프로필 아세테이트/헵탄(10ml)로 세척하고, 감압하에 60°C에서 24시간 동안 건조시켜, 8-아미노-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드(형태 I)(4.16g, 90.4%)를 제공하였다.

[1543] 형태 I은 XRPD 분석에 따라 결정질 고체로서 확인되었다. 형태 I의 XRPD 패턴은 도 10에 도시되어 있고 피크 데이터는 이하의 표 11에 부여되어 있다.

표 11

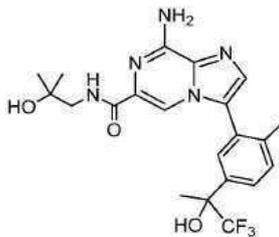
형태 I 에 대한 XRPD 피크 데이터.

2-세타 (°)	상대 강도 (%)
6.2	100
10.4	6.4
11.3	6.0
11.5	3.7
11.9	17.3
12.5	10.1
13.8	3.5
14.4	5.5
15.6	51.0
16.0	55.2
16.7	66.3
16.9	7.5
17.4	2.9
18.3	8.6
18.8	17.1
19.2	1.4
19.9	20.4
20.2	1.4
20.7	24.4
21.0	4.1
21.2	47.0
21.8	3.7
22.3	16.6
23.2	17.0
24.1	12.4
24.4	1.9
24.8	1.7
24.9	0.9
25.3	0.8
25.5	3.9
25.9	1.5
27.0	14.7
27.3	3.4
27.9	5.8
29.1	1.4
29.7	1.2

[1544]

[1545] 형태 I의 DSC 분석은 173.4°C의 개시온도 및 179.0°C에서의 최대치를 갖는 하나의 피크를 나타내었다. DSC 온도 기록도는 도 11에 제공된다. 형태 I은 무수의 비-가용화 결정질 형태로서 확인되었다.

[1546] 실시예 P5. 8-아미노-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드, 결정질 형태 I (유리 염기)의 제조 및 특성규명



[1547]

[1548] 둥근바닥 플라스크에 8-아미노-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드(실시예 2, 단계 8로부터의 거울상이성질체 2; 184g, 408 mmol) 및 아이소프로필 아세테이트(950ml)를 주입하였다. 이 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하고,

실온(RT)까지 냉각시키고, RT에서 하룻밤 교반하였다. 고체를 수집하여 8-아미노-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드(형태 I, 152g, 82.8%)를 제공하였다.

[1549] 형태 I은 XRPD 분석에 따라 결정질 고체로서 확인되었다. 형태 I의 XRPD 패턴은 도 12에 도시되어 있고 피크 데이터는 이하의 표 12에 부여되어 있다.

표 12

형태 I에 대한 XRPD 피크 데이터.

2-세타 (°)	상대 강도 (%)
6.2	31.8
9.6	0.6
10.4	8.8
11.4	12.4
11.6	6.7
12.0	15.6
12.4	4.2
12.6	3.9
13.9	6.0
14.4	10.6
15.1	0.5
15.6	100
16.0	26.8
16.7	49.1
16.9	12.6
17.4	2.9
18.3	9.0
18.9	5.4
19.3	4.3
19.9	19.4
20.2	2.6
20.7	68.4
21.0	4.0
21.3	21.9
21.9	5.2
22.3	10.4
22.9	0.6
23.2	29.4
23.8	0.5
24.1	8.9
24.4	1.3
24.8	1.5
25.0	1.1
25.5	8.2
26.0	2.3
27.1	16.8
27.3	2.2
28.0	7.9
29.1	3.0
29.7	0.4

[1550]

[1551] 형태 I의 DSC 분석은 172.2°C의 개시온도 및 174.2°C에서의 최대치를 갖는 하나의 피크를 나타내었다. DSC 온도 기록도는 도 13에 제공된다. 형태 I은 무수의 비-가용화 결정질 형태로서 확인되었다.

[1552] 실시예 P6. 8-아미노-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드, 결정질 형태 II (유리 염기)의 제조 및 특성 규명



[1553]

[1554]

바이알에 8-아미노-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드(실시예 2, 단계 8로부터의 거울상이성질체 2; 252mg, 0.559 mmol) 및 아이소프로필 아세테이트(1.25ml)을 주입하고 고체를 서서히 용해시켰다. 이 혼합물을 고체가 지속될 때까지 헵탄(0.35ml)으로 처리하였다. 이 혼합물을 80°C에서 30분 동안 가열하고, RT에서 하룻밤 교반하였다. 고체를 수집하여 8-아미노-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드(형태 II, 116mg, 46.0%)를 제공하였다.

[1555]

형태 II는 XRPD 분석에 따라 결정질 고체로서 확인되었다. 형태 II의 XRPD 패턴은 도 14에 도시되어 있고 피크 데이터는 이하의 표 13에 부여되어 있다.

표 13

형태 II에 대한 XRPD 피크 데이터.

2-세타 (°)	상대 강도 (%)
4.3	59.1
6.2	0.5
7.4	100
8.6	7.6
11.3	2.1
13.3	34.1
14.7	10.5
14.9	4.1
15.3	58.1
15.5	47.3
17.0	78.5
17.2	41.1
18.1	34.9
18.8	63.6
19.6	15.1
19.8	10.0
20.1	79.7
20.8	0.6
21.4	32.3
22.4	1.5
22.7	6.9
23.5	36.0
24.1	6.8
25.1	6.3
25.8	28.3
26.2	18.0
26.5	13.9
26.9	1.0
27.3	10.5
27.9	14.6
28.4	3.1
28.6	4.0
29.0	3.9
29.3	3.8
29.6	2.4

[1556]

[1557] 형태 II의 DSC 분석은 161.7°C의 개시온도 및 165.4°C에서의 최대치를 갖는 하나의 피크를 나타내었다. DSC 온도기록도는 도 15에 제공된다. 형태 II는 무수의 비-가용화 결정질 형태로서 확인되었다.

[1558] 실시예 P7. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드 하이드로브로민산(HBr) 염의 제조 및 단결정 특성규명

[1559] 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드 유리 염기(98.81mg)를 4ml 투명 유리 바이알 내 2.5ml의 메탄올에 용해시켰다. 이 용액에, 42.4μl의 6M 수성 HBr 용액(1.2 당량)을 첨가하고 잘 혼합하였다. 이 용액을 실온에서 증발시켜 HBr염 결정을 얻었다.

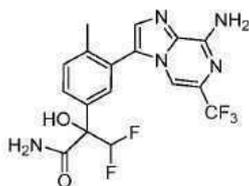
[1560] 결정 데이터: C35 H32 Br2 F12 N10 O5, 메탄올로부터, 무색, 불규칙한 판, 대략 0.450×0.210×0.060mm, 단사정계, C2, a = 20.055(7) Å, b = 10.115(4) Å, c = 21.363(8) Å, 베타 = 94.953(7), Vol = 4318(3) Å³, Z = 4, T = -40°C, 화학식량 = 1060.52, 밀도 = 1.631 g/cm³, μ(Mo) = 1.98mm⁻¹.

[1561] 데이터 수집: 데이터 수집은 Bruker SMART APEX-II CCD 시스템을 이용해서 수행하였다: MoKα 방사선, 표준 포커스 튜브, 애노드 파워 = 50 kV×30mA, 결정 대 플레이트 거리 = 5.0cm, 512×512 화소/프레임, 빔 센터 = (259.19, 253.13), 총 프레임 = 2635, 진동/프레임 = 0.50°, 노출/프레임 = 40.1 sec/프레임, SAINT 적분, hkl 최소치/최대치 = (-26, 26, -12, 13, -27, 27), shelx에 데이터 입력 = 38968, 고유한 데이터 = 9756, 2-세타 범위 = 4.51 내지 55.43°, 2-세타 55.43에 대한 완전성 = 99.60%, R(int-x1) = 0.0672, 적용된 SADABS 보정.

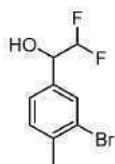
[1562] 솔루션 및 교정(Refinement): 결정 구조는 XS(Shelxtl)를 사용해서 풀었고, shelxtl 소프트웨어 패키지를 사용해서 교정하였다. 교정은 Int. Tab. Vol C 표 4.2.6.8 및 6.1.1.4로부터의 산란계수인 F²에 대한 전체-행렬 최소 제곱, 데이터의 수 = 9756, 규제의 수 = 1, 파라미터의 수 = 584, 데이터/파라미터 비 = 16.71, F2에 대한 적합도 = 1.14, R 지수[I>4시그마(I)] R1 = 0.0648, wR2 = 0.1560, R 지수(모든 데이터) R1 = 0.1004, wR2 = 0.1719, 최대 차이 피크 및 홈 = 1.795 및 -0.642 e/Å³, 교정된 플랙 파라미터(flack parameter) = 0.038(6)에 의해 이루어졌다. 모든 수소 원자는 라이딩 모델(riding model)을 사용해서 이상화되었다.

[1563] 결과: 이 분석은 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드 하이드로브로민산 염의 구조로 확인되었다. 비대칭 단위는, 도 16a 및 도 16b에 도시된 바와 같이, 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드의 2개 분자, 전하를 밸런스를 이루게 하는 2개의 브로마이드, 및 1개의 메탄올 용매 분자를 함유한다. 거울상이성질체성 세팅은 0.038(6)로 교정된 플랙 파라미터(Flack parameter)에 기초하였다. 이 연구는 카이랄 중심 C15 = S- 및 C35 = S-에서의 절대 입체배치를 결정하였다.

[1564] 실시예 89. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3-다이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드



[1565] ...
[1566] 단계 1. 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2-다이플루오로에탄-1-올



[1567] ...
[1568] 0°C에서 건성 DMF(20ml) 중 (다이플루오로메틸)트라이메틸실란(5.1g, 42 mmol)의 용액에 3-브로모-4-메틸벤즈알데하이드(4.1g, 21 mmol)를 첨가하고 나서 플루오린화세슘(0.44g, 2.9 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하고, 얻

어진 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃까지 도로 냉각시키고, 물(2.0ml) 및 테트라하이드로퓨란 중 1.0M 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드(4.2ml, 4.2 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하고 이 혼합물을 30분 동안 rt에서 교반하였다. 이 황색 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, Et₂O(150ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 NH₄Cl 용액(25ml)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 녹색 오일을 제공하였다. 에틸 아세테이트/헥산, 0-60%를 이용하는 실리카겔 상의 정제는 목적하는 화합물을 황색 오일로서 제공하였다(3.6g, 69%). C₉H₈BrF₂에 대해서 계산된 LCMS(M-OH)⁺: m/z = 233.0, 235.0; 확인치: 232.9, 235.1

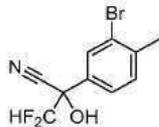
[1569] 단계 2. 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2-다이플루오로에탄-1-온



[1570]

[1571] 0℃에서 다이클로로메탄(57ml) 중 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2-다이플루오로에탄-1-올(3.6g, 14 mmol)의 혼합물을 데스-마틴 페리오디난(9.1g, 22 mmol)으로 처리하였다. 빙욕을 제거하고 이 반응 혼합물을 rt에서 1.0시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 오일로 농축시켰다. Et₂O를 첨가하였으며, 고체가 석출되었다. 이러한 현탁된 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 포화 NaHCO₃ 용액 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시켰다. 이 용액을 황색 오일(2.3g, 64%)로 농축시켰다. C₉H₈BrF₂O(M+H)⁺에 대해 계산된 LCMS (M+H)⁺: m/z = 249.0, 251.0; 확인치: 248.9, 251.0

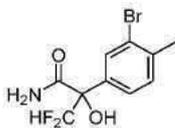
[1572] 단계 3. 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3-다이플루오로-2-하이드록시프로판나이트릴



[1573]

[1574] N₂ 하에 다이클로로메탄(9.0ml) 중 1-(3-브로모-4-메틸페닐)-2,2-다이플루오로에탄-1-올(2.3g, 9.0 mmol)의 용액에 트라이메틸실릴 사이아나이드(2.7ml, 20 mmol), 칼륨 사이아나이드(88mg, 1.4 mmol) 및 18-크라운-6(88mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 질소하에 농축시켰다. 고체를 THF(9.0ml)에 용해시키고 0℃까지 냉각시켰다. 수성 HCl(1.8M, 0.37ml)을 0℃에서 교반하면서 첨가하였다. 빙욕을 제거하고, 이 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물(75ml)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 Et₂O(3×75ml)로 추출하였다. 합한 Et₂O 추출물을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 오렌지색 고체(2.5g, 100%)를 제공하였다.

[1575] 단계 4. 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3-다이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드

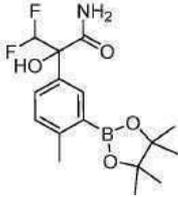


[1576]

[1577] N₂ 하에 0℃에서 다이옥산(156ml) 중 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3-다이플루오로-2-하이드록시프로판나이트릴(21.5g, 78 mmol)의 용액에 HCl(진한)(24ml, 284 mmol)(빙욕에서 사전 냉각됨)을 첨가하였다. 0℃에서 냉각시키면서, 이 반응 혼합물을 HCl 기체로 10분 동안 격렬하게 버블링시켰다. 반응 용기는 타이프하게 뚜껑을 덮었다. 냉각욕을 제거하고, 이 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 냉각시키고, 포화 NH₄Cl 용액(20ml), 물(10ml), 및 EtOAc(250ml)로 희석시켰다. EtOAc층을 분리시키고 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 갈색 오일로 농축시켰다. 이 오일을 CH₂Cl₂에 용해시키고, 실리카겔 칼럼(EtOAc/헥산, 0-60%) 상에서 정제시켰다. 생성물 분획을 황색 오일(17g)로 농축시켰다. 라세미 이 혼합물을 분취 카이럴 HPLC(Phenomenex Lux Amylose-1[21.2×250mm, 5 마이크론], 헥산 중 85% 에탄올로 용리, 20 ml/분의 유량에서, 2

mL 에탄올 중 약 100mg 장입)를 통해 분리시켜 목적하는 제2 용리 거울상이성질체(8.0g, 35%)를 점성 고체로서 제공하였다. 용리된 제1 거울상이성질체는 4.2분의 체류 시간을 가졌다. 용리된 제2 거울상이성질체는 6.4분의 체류 시간을 가졌다. 제2 용리 거울상이성질체: C₁₀H₁₁BrF₂NO₂에 대해서 계산된 LCMS (M+H)⁺ : m/z =294.0, 296.0; 확인치: 294.0, 296.0.

[1578] 단계 5. 3,3-다이플루오로-2-하이드록시-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판아마이드



[1579]

[1580] THF(12mL) 중 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3-다이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드(1.1g, 3.7 mmol)(단계 4, 제2 용리 이성질체), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥소보롤란)(1.2g, 4.5 mmol), 인산칼륨(1.2g, 12.3 mmol), 및 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)(105mg, 0.15 mmol)의 혼합물을 5분 동안 N₂로 탈기시켰다. 이 혼합물을 전자레인저에서 135°C에서 20분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, Celite®를 통해 여과시키고, EtOAc로 행구었다. 여과액을 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(0-100% EtOAc/헥산)를 통한 정제는 목적하는 생성물을 투명한 오일로서 제공하였다. 생성물의 수율은 78%, 1.0g이다. C₁₆H₂₃BF₂NO₄에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺ : m/z = 342.2; 확인치 342.2.

[1581] 단계 6. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3-다이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드

[1582] 바이알에 THF(12.5mL) 중 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(700.0mg, 2.5 mmol), 및 3,3-다이플루오로-2-하이드록시-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판아마이드(1.1g, 3.2 mmol)를 주입하였다. 이 혼합물에 수성 탄산칼륨(5.0mL, 5.0 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 N₂로 5분 동안 버블링시켰다. 이 혼합물에 다이클로로메탄(407mg, 0.50 mmol)과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물을 첨가하고 N₂ 5분 동안 버블링시켰다. 이 반응물을 80°C까지 15시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 rt까지 냉각시키고, 수성층을 분리시켰다. 유기층을 증발시키고, 잔사를 2시간 동안 진공하에 건조시켰다. 조질의 물질을 DCM에 용해시키고, 실리카겔 칼럼(1% 장입)에 장입하였다. 헥산 중 0-100% EtOAc를 사용해서 실리카겔 칼럼 상의 정제. 생성물에 대한 수율은 620mg, 60%이고, C₁₇H₁₅F₅N₅O₂에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺ : m/z =416.1; 확인치 416.2. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77(s, 1H), 7.67(m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.47(m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 2.21 (s, 3H).

[1583] 실시예 112. 2-(3-(4-아미노-2-메틸이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-메틸페닐)-1,1,3,3-테트라플루오로프로판-2-올 트라이플루오로아세테이트염(1.3 TFA:1 분자 실시예 112)



[1584]

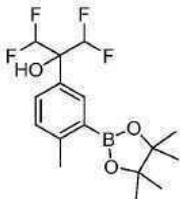
[1585] 단계 1. 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1,1,3,3-테트라플루오로프로판-2-올



[1586]

[1587] CH_2Cl_2 (0.70 ml) 중 3-브로모-4-메틸벤조산 (0.50 g, 2.3 mmol), *N,N*-다이메틸폼아마이드 (9.0 μl , 0.12 mmol)와 염화 옥살릴 (1.6 ml, 3.3 mmol, CH_2Cl_2 중 2.0 M)의 혼합물을 실온 (rt)에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 불활성 분위기에 농축시켰다. 얻어진 황색 고체를 무수 MeCN (2.3 ml)에 용해시켰다. 트라이메틸(브로모다이플루오로메틸)실란 (1.1 ml, 7.0 mmol) (Combi-Blocks, QC-0668), 트라이페닐포스핀 (1.5 g, 5.8 mmol) 및 1,3-다이메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1*H*)-피리미딘 (1.1 ml, 9.3 mmol)을 순차로 첨가하였다. 반응 플라스크에 환류 응축기를 장비하고, 이 반응 혼합물을 rt에서 2.5일 동안 교반하였다. 반응은 수성 피리딘 (2.3 ml, 9.3 mmol, 4.0 M)의 첨가를 통해서 중지시켰다. 이어서, 이 반응 혼합물을 80°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. rt까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물 (10 ml)로 희석시키고, *tert*-부틸 메틸 에터 (3 \times 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (10-50% *tert*-부틸 메틸 에터/헥산)를 통한 정제는 표제의 화합물을 황색 오일로서 제공하였다 (0.57 g, 77%). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.24 - 5.87 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.42 (s, 3H). ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -130.50 - -131.46 (m), -131.74 - -132.68 (m).

[1588] 단계 2. 1,1,3,3-테트라플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올



[1589]

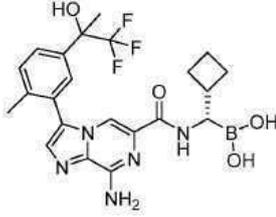
[1590] 테트라하이드로퓨란 (1.0 ml) 중 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1,1,3,3-테트라플루오로프로판-2-올 (78 mg, 0.26 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론 (79 mg, 0.31 mmol), 인산칼륨 (84 mg, 0.86 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드 (7 mg, 10 μmol)의 혼합물을 5분 동안 N_2 로 탈기시켰다. 이 혼합물을 전자레인지에서 135°C에서 20분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 Celite®를 통해서 여과시키고, EtOAc로 행구었다. 여과액을 물로, 이어서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제의 화합물을 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용되었다. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BF}_4\text{O}_3$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 349.2; 확인치 349.1.

[1591] 단계 3. 2-(3-(4-아미노-2-메틸이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-4-메틸페닐)-1,1,3,3-테트라플루오로프로판-2-올 트라이플루오로아세트이트염 (1.3 TFA:1 분자 실시에 112)

[1592] 7-브로모-2-메틸이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 2,2,2-트라이플루오로아세트이트 (17 mg, 0.053 mmol) (실시에 2, 단계 5로부터), 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물 (8.7 mg, 11 μmol), 테트라하이드로퓨란 (1.0 ml) 중 1,1,3,3-테트라플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올 (30 mg, 0.085 mmol) 및 1.0 M K_2CO_3 (110 μl , 0.11 mmol)의 혼합물을 N_2 로 5분 동안 탈기시키고, 이어서 80°C까지 16시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 Na_2SO_4 및 Celite®의 플러그를 통해서 여과시키고, MeOH로 행구었다. C-18 칼럼 상의 분취 HPLC (pH = 2, 5분에 걸쳐서 21-41% MeCN/0.1% TFA(수성), 60 ml/분)를 통한 정제는 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다 (14 mg, 54%). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.43 (명백한 t, J = 53.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s,

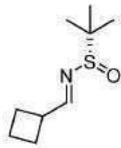
3H). ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆) δ -74.78 (s), -129.06 - -131.20 (m), -131.72 - -133.01 (m). C₁₆H₁₆F₄N₅O에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 370.1; 확인치 370.1.

[1593] 실시예 117. ((1S)-(8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사미도)(사이클로부틸)메틸)보론산



[1594]

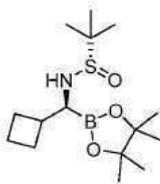
[1595] 단계 1. (S,E)-N-(사이클로부틸메틸렌)-2-메틸프로판-2-설피나마이드



[1596]

[1597] (S)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(0.50g, 4.1 mmol)(Aldrich, 513210), 사이클로부탄카르보알데하이드(0.37ml, 4.1 mmol) 및 티타늄(IV) 에톡사이드(1.7ml, 8.3 mmol)의 혼합물을 70°C에서 전자레인지에서 10분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc(20ml)로 희석시키고 신속하게 교반하면서 염수(1ml)에 부었다. 10분 동안 교반 후, 얻어진 슬러리를 Celite®를 통해서 여과시키고, 필터 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 합한 여과액을 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(15-45% tert-부틸 메틸 에터/헥산)를 통한 정제는 표제의 화합물을 투명한 액체로서 제공하였다(0.64g, 83%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.46 - 3.25 (m, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 4H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.20 (s, 9H). C₉H₁₈NOS에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 188.1; 확인치 188.1.

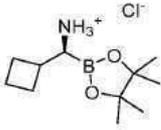
[1598] 단계 2. (S)-N-((S)-사이클로부틸(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나마이드



[1599]

[1600] 트라이사이클로헥실포스핀 테트라플루오로보레이트(1.2mg, 3.2 μmol), 톨루엔(53μl), 수성 황산구리(II)(110μl, 3.2 μmol, 30 mM) 및 벤질아민(1.5μl, 0.013 mmol)의 혼합물을 rt에서 10분 동안 신속하게 교반하였다. 톨루엔(480μl) 중 (S,E)-N-(사이클로부틸메틸렌)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(50mg, 0.27 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 비스(피나콜라토)다이보론(140mg, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 신속하게 교반하였고, 이때 rt로 가온되었다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 비활성화된 실리카겔(100:35 SiO₂/H₂O)의 플러그를 통해서 여과시켰다. 여과액을 조질의 생성물(>95:5 dr)로 농축시켰으며, 이것은 추가의 정제 없이 옹졌다. 이론에 의해 얼마이길 원치 않지만, 카빈아민 입체 화학은 이전의 문헌 보고와 유사하게 배정되었다(예컨대, 문헌[Buesking, A. W.; Bacauanu, V.; Cai, I.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* 2014, 79, 3671] 참조). C₁₅H₃₁BNO₃S에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 316.2; 확인치 316.1.

[1601] 단계 3. (S)-사이클로부틸(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)메탄아민 염산염



[1602]

[1603] 0°C에서 1,4-다이옥산(1.3ml) 및 MeOH(0.10ml) 중 (S)-N((S)-사이클로부틸(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)메틸)-2-메틸프로판-2-설피나마이드(84mg, 0.27 mmol)의 용액에 HCl(70μl, 0.3 mmol, 1,4-다이옥산 중 4.0N HCl)을 적가하였다. 0°C에서 10분 교반 후, 이 반응 혼합물을 rt까지 가온시켰다. 1시간 교반 후, 이 반응 혼합물을 원래의 용적의 약 1/3으로 농축시키고, 2:1 헥산/다이에틸 에터를 첨가하고, 석출물을 여과를 통해 수집하였다. 수집된 백색 고체를 이어서 2:1 헥산/다이에틸 에터(2×)와 혼화시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(55mg, 83%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (br s, 3H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 2.59 - 2.43 (m, 1H), 2.05 - 1.67(m, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).

[1604] 단계 4. 메틸 8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트(단일 이성질체)



[1605]

[1606] 표제의 화합물은, 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올 대신에 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(실시에 64, 단계 1로부터)의 제2 용리 거울상 이성질체로 치환하여, 실시에 8, 단계 5와 유사한 실험 절차에 따라서 합성하였다. C₁₈H₁₈F₃N₄O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 395.1; 확인치 395.1.

[1607] 단계 5. 8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실산(단일 이성질체)



[1608]

[1609] 표제의 화합물은, 메틸 8-아미노-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트 대신에 메틸 8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트(단일 이성질체)로 치환하여, 실시에 81, 단계 8과 유사한 실험 절차에 따라서 합성하였다. C₁₇H₁₆F₃N₄O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 381.1; 확인치 381.1.

[1610] 단계 6. ((1S)-(8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사미도)(사이클로부틸)메틸)보론산

[1611] 1-드램 바이알에 8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실산(15mg, 0.039 mmol)(단계 5로부터의 단일 이성질체), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(15mg, 0.039 mmol), 및 (S)-사이클로부틸(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)메탄아민 염산염(12mg, 0.047 mmol)(단계 3으로부터)을 주입하였다. N,N-다이메틸폼아미드(0.40ml) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(20μl, 0.12 mmol)을 연속하여 첨가하였다. 이 반응 혼합물

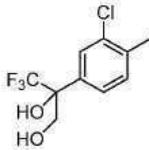
을 rt에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 MeCN/H₂O로 희석시키고 여과시켰다. C-18 칼럼 상의 분취 HPLC(pH = 6.5, 5분에 걸쳐서 44-59% MeCN/98mM NH₄OAc(수성), 60 ml/분)를 통한 정제는 목적하는 보로네이트 에스터 중간체를 함유하는 분획을 제공하였다. 이들 분획을 합하여 농축시켜 MeCN을 제거하고, 얻어진 수성 혼합물을 EtOAc(3×)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 잔사(12mg)를 제공하였다. 1:1 펜탄/메탄올(420μl) 중 이 잔사와 (2-메틸프로필)보론산(16mg, 0.16 mmol)의 혼합물에 1.0N HCl(42 μl, 0.042 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 23시간 동안 rt에서 격렬하게 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 이어서 MeOH/물로 희석시켰다. C-18 칼럼 상의 분취 HPLC (pH = 6.5, 5분에 걸쳐서 28-47% MeCN/98mM NH₄OAc(수성), 60 ml/분)를 통한 정제는 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(3.2mg, 16%). ¹H NMR (400 MHz, 5:1 DMSO-d₆/D₂O) δ 7.68 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.94 - 1.55 (m, 9H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 5:1 DMSO-d₆/D₂O) δ -79.76. C₂₂H₂₆BF₃N₅O₄에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 *m/z* = 492.2; 확인치 492.2.

[1612] 실시예 118. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-N-메틸프로판아마이드



[1613]

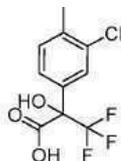
[1614] 단계 1. 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올(단일 이성질체)



[1615]

[1616] 0°C에서 물(100ml) 중 AD-mix-α(54g, 120 mmol)의 현탁액에 *t*-BuOH(100ml) 중 2-클로로-1-메틸-4-(3,3,3-트라이플루오로프로프-1-엔-2-일)벤젠(8.6g, 39 mmol)(실시예 66, 단계 2로부터)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 6°C에서 46시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙욕에서 0°C까지 냉각시키고, 아황산나트륨(18g)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 30분 동안 교반하였다. *tert*-부탄올을 진공 중 제거하고, 수성 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공중 제거하였다. 헥산 중 0-40% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통한 정제는 비라세믹 생성물(scalemic product)을 무색 오일로서 제공하였다(8.7g, 88%). Phenomenx Lux Amylose-1 칼럼(5% EtOH/헥산, 20 ml/분) 상의 카이럴 분취 HPLC를 통한 후속의 정제는 표제의 화합물을 제공하였으며, 이것은 제1 용리 거울상이성질체(*t_R* = 19.3분) 중에서 추가로 풍부하였다(>98:2 er). AD-mix-α의 사용으로 인해, 표제의 화합물은 주로 (S)-거울상이성질체(입체화학적 근거에 대해서, 상기 참조)인 것으로 여겨진다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (dd, *J* = 7.1, 6.3 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -77.25 (s).

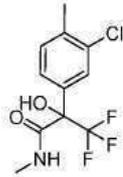
[1617] 단계 2. 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판오에이트



[1618]

[1619] 물(11.2ml) 중 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올(단일 이성질체)(0.40g, 1.6 mmol)(단계 1로부터), 중탄산나트륨(0.14g, 1.6 mmol) 및 5% 탄소 상 백금(0.31g, 0.079 mmol)의 혼합물에 소포제 A 농축물(antifoam A concentrate)(Aldrich A5633) 1점적을 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 통해서 버블링 시키면서 이 혼합물을 75°C에서 2.5일 동안 가열하였다. rt까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고 Celite®를 통해서 여과시켰다. Celite®를 물(3×)로 행구고, 합한 여과액을 1N H₂SO₄의 느린 첨가를 통해서 pH 2로 산성화시켰다. 수성 혼합물을 EtOAc(3×)로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제의 화합물을 회백색 고체(0.36g, 79%)로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H). ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ -75.31. C₁₀H₇ClF₃O₃에 대한 LCMS (M-H)⁻: 계산치 m/z = 267.0; 확인치 267.0.

[1620] 단계 3. 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-N-메틸프로판아마이드



[1621]

[1622] 0°C에서 DCM(3.6ml) 중 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판노에이트(0.11g, 0.398 mmol)(단계 4로부터)의 현탁액에 염화옥살릴(0.070ml, 0.80 mmol) 및 1점적의 DMF를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였으며, 이 동안에서 rt까지 서서히 가온시켰다. 메틸아민(1.0ml, 12 mmol, 수중 40 중량%)을 적가하고, 이상(biphasic) 반응 혼합물을 3시간 동안 rt에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석시키고, EtOAc(3×)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20ml)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(1-20% MTBE/DCM)를 통한 정제는 표제의 화합물을 연황색 고체로서 제공하였다 (94mg, 84%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.12 (br s, 1H), 4.85 (s, 1H), 2.90 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -74.48. C₁₁H₁₂ClF₃NO₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 282.0; 확인치 282.0.

[1623] 단계 4. 3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-N-메틸-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판아마이드



[1624]

[1625] 1,4-다이옥산(1.2ml) 중 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-N-메틸프로판아마이드(42 mg, 0.15 mmol)(단계 5로부터), 비스(피나콜라토)다이보론(110mg, 0.45 mmol), 인산칼륨(88mg, 0.90 mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(11mg, 0.012 mmol) 및 2-다이사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트라이아이소프로필바이페닐(23mg, 0.048 mmol)(Aldrich 638064)의 혼합물을 N₂로 3분 동안 탈기시키고, 이어서 120°C에서 1 시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 Celite®를 통해서 여과시켰다. 여과액을 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(1-100% MTBE/헥산)를 통한 정제는 적갈색 잔사(39mg)를 제공하였다. 이 물질을 추가의 정제 없이 다음에 이용하였다. C₁₇H₂₄BF₃NO₄에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 374.2; 확인치 374.1.

[1626] 단계 5. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-N-메틸프로판아마이드

[1627] 1-드램 바이알에 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(14mg, 0.050 mmol), 3,3,3-트라

이플루오로-2-하이드록시-*N*-메틸-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판아마이드(19mg, 0.050 mmol)(단계 6으로부터), 및 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(8.14mg, 9.96 μ mol)를 주입하였다. 이어서, 테트라하이드로퓨란(0.80ml) 및 수성 K_2CO_3 (0.10 ml, 0.10 mmol, 1.0M)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 N_2 로 4분 동안 탈기시키고, 이어서 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 MeOH/물로 희석시키고 여과시켰다. C-18 칼럼 상의 분취 HPLC(pH = 2, 5분에 걸쳐서 37-49% MeCN/0.1% TFA(수성), 60 ml/분)를 통한 정제, 이어서 C-18 칼럼 상의 분취 HPLC(pH = 10, 5분에 걸쳐서 28-41% MeCN/0.1% NH_4OH (수성), 60 ml/분)를 통한 재정제는 표제의 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다(3.3mg, 15%). 단계 1에서 AD-mix- α 의 사용으로 인해, 표제의 화합물은 (S)-거울상이성질체가 풍부한 것(>98:2 er)으로 여겨진다(입체화학적 근거에 대해서, 상기 참조), (S)-2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-*N*-메틸프로판아마이드.

$C_{18}H_{16}F_6N_5O_2$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 448.1; 확인치 448.1.

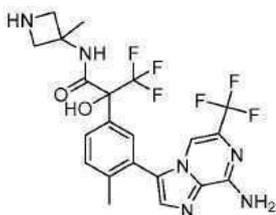
[1628] 실시예 120. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판오에이트(암모늄 염)



[1629]

[1630] 12N HCl(2.1ml) 중 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드(0.25g, 0.58 mmol)(단일 거울상이성질체, 실시예 82, 단계 6으로부터)의 현탁액을 80°C에서 30분 동안 교반하였다. 물(1ml)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 80°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 1,4-다이옥산(1.0ml) 및 추가의 12N HCl(1.0ml)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 20시간 동안 80°C에서 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 농축시켰다. 얻어진 고체를 물(20ml)과 3:1 $CHCl_3/iPrOH$ (20ml) 간에 분배시켰다. 유기층을 제거하고, 수성층을 3:1 $CHCl_3/iPrOH$ (2×20ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 농축시켜 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판오에이트를 적갈색 고체로서 제공하였다(0.27g, 83% 수율, 77% 순도). 이 물질의 일부(8.4mg)를 C-18 칼럼 상의 분취 HPLC(pH = 10, 5분에 걸쳐서 16-30% MeCN/0.1% NH_4OH (수성), 60 ml/분)를 통해 정제시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(3.5mg, 40%). $C_{17}H_{13}F_6N_4O_3$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 435.1; 확인치 435.0.

[1631] 실시예 128. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-*N*-(3-메틸아제티딘-3-일)프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트염

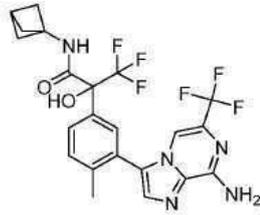


[1632]

[1633] 0°C에서 CH_2Cl_2 (0.72ml) 중 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판오에이트(20mg, 0.046 mmol)(실시예 120으로부터)의 현탁액에 염화옥살릴(46 μ l, 0.092 mmol, CH_2Cl_2 중 2.0M) 및 1점적의 *N,N*-다이메틸폼아마이드를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였으며, 이 동안에 0°C 욕을 서서히 rt까지 가온시켰다. CH_2Cl_2 (0.25ml) 중 3-아미노-1-Boc-3-메틸-아제티딘(130mg, 0.69 mmol)(Advanced ChemBlocks, C-2457)의 용액을 적가하였다. 욕을 제거하고, 이 반응 혼합물을 2시간 동안 rt에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 TFA(0.36ml)에 용해시켰다. rt에서 1시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 MeOH에 적가하였다. C-18 칼럼 상의 분취 HPLC(pH = 2, 5분

에 걸쳐서 30-42% MeCN/0.1% TFA(수성), 60 ml/분)를 통한 정제는 표제의 화합물을 황색 잔사로서 제공하였다 (2.4mg, 8.5%). C₂₁H₂₁F₆N₆O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 503.2; 확인치 503.1.

[1634] 실시예 129. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-N-(바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트염



[1635] -

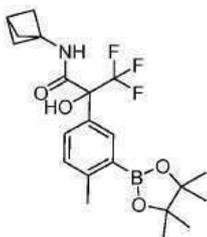
[1636] 단계 1. N-(바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드



[1637] -

[1638] 마이크로 바이알에 에틸 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판오에이트(53mg, 0.16 mmol)(실시예 82, 단계 3으로부터의 단일 거울상이성질체) 및 바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-아민 염산염(93mg, 0.78 mmol)을 주입하였다. 바이알을 질소 하에 배치하고, 이어서 테트라하이드로퓨란(1.3ml) 및 트라이에틸아민(0.22ml, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 이 바이알을 0℃ 욕에 배치하고, 트라이메틸알루미늄(0.39ml, 0.78 mmol, 톨루엔 중 2M)을 적가하였다. 이 반응 혼합물을 rt까지 가온시켰다. 바이알을 밀봉하고, 이 반응 혼합물을 80℃에서 가열하였다. 15분 동안 가열 후, 이 반응 혼합물을 다소 냉각시키고, 통기시켜 압력을 해제하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 2.5시간 동안 80℃에서 가열하였다. 가열을 중단하고, 이 반응 혼합물 rt에서 2일 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각된 1N HCl(5.5ml)에 서서히 첨가하였으며, 기체 방출이 일어났다. 수성 혼합물을 RT로 가온시키고, 에틸 아세테이트(3×4ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 NaHCO₃ (8 ml) 및 염수(8ml)로 세척하였다. 이어서, 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(1-4% MeOH/CH₂Cl₂)를 통한 정제는 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(50mg, 84%). C₁₅H₁₆BrF₃NO₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 378.0, 380.0; 확인치 378.0, 380.0.

[1639] 단계 2. N-(바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판아마이드



[1640] -

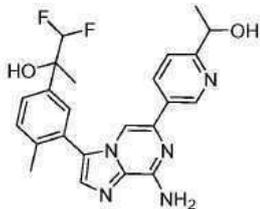
[1641] 테트라하이드로퓨란(0.50ml) 중 N-(바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)-2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드(49mg, 0.13 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(40mg, 0.16 mmol), 인산칼륨(45mg, 0.45 mmol) 및 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)(4mg, 5 μmol)의 혼합물을 N₂로 3분 동안 탈기시켰다. 이 혼합물을 전자레인지에서 135℃에서 20분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 Celite®를 통해서 여과시키고, EtOAc로 행구었다. 여과액을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제의 화합물을 오렌지색 왁스상 고체로서 제공하였다. 이 물질은 추가의 정제 없이 사용되었다.

C₂₁H₂₈BF₃NO₄에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 426.2; 확인치 426.2.

[1642] 단계 3. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-N-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트염

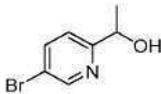
[1643] 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(14mg, 0.050 mmol), N-(바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판아마이드(28mg, 0.065 mmol), 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(8mg, 10 μmol), 테트라하이드로퓨란(0.80ml) 및 K₂CO₃(0.10ml, 0.10 mmol, 수중 1.0M)의 혼합물을 N₂로 5분 동안 탈기시키고, 이어서 80°C에서 15시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 MeOH/물로 희석시키고 여과시켰다. C-18 칼럼 상의 분취 HPLC(pH = 2, 5분에 걸쳐서 42-54% MeCN/0.1% TFA(수성), 60 ml/분)를 통한 정제는 표제의 화합물을 오렌지-갈색 고체로서 제공하였다(3.8mg, 12%). C₂₂H₂₀F₆N₅O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 500.1; 확인치 500.1.

[1644] 실시예 136. 2-(3-(8-아미노-6-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(단일 이성질체)



[1645]

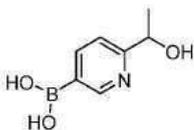
[1646] 단계 1. 1-(5-브로모피리딘-2-일)에탄-1-올(단일 이성질체)



[1647]

[1648] 200ml 둥근바닥 플라스크에서, 1-(5-브로모피리딘-2-일)에탄-1-올(20g, 0.10 mol) 및 RuCl(p-시텐)[(S,S)-Ts-DPEN](0.64g, 1.0 mmol)(Aldrich, 703915)을 CH₂Cl₂(0.10 l)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물에 트라이에틸아민(35 ml, 0.25 mol) 중 폼산(17ml, 0.43 mol)의 사전 혼합된 용액을 첨가하였다. rt에서 하룻밤 교반 후, 얻어진 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석시키고 수성 포화 Na₂HCO₃(400ml)에 부었다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피를 통한 정제는 생성물을 황색 오일로서 제공하였다(20g, 97% 수율, 80% ee). Phenomenx Lux Amylose-1 칼럼 상의 카이럴 분취 HPLC(3% EtOH/헥산, 20 ml/분)를 통한 정제는 표제의 화합물을 제1 용리 거울상이성질체(t_R = 3분)인 단일 이성질체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.04 - 4.61 (m, 1H), 3.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1649] 단계 2. (6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)보론산(단일 이성질체)



[1650]

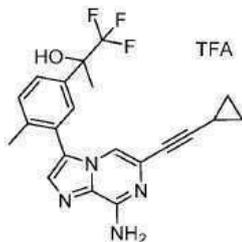
[1651] 테트라하이드로퓨란(6.5ml) 중 1-(5-브로모피리딘-2-일)에탄-1-올(0.50g, 2.5 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(0.75g, 2.97 mmol), 인산칼륨(0.73g, 7.4 mmol), 및 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(0.081g, 0.099 mmol)의 혼합물을 N₂로 간단히 탈기시켰다. 이어서, 이 혼합물을 140°C에서 전자레인지에서 30분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 테트라하이드로퓨란로 희석시키고, Celite®를 통해서 여과시키고, 테트라하이드로퓨란으로 행구었다. 여과액을 회전 증발기를 통해서 농축시키고, 이어서 진공

하에 1시간 동안 배치하여 표제의 화합물을 갈색 오일로서 제공하였으며, 이것은 다음 단계에서 추가의 정제 없이 직접 사용되었다. C₇H₁₁BNO₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 168.1; 확인치 168.1.

[1652] 단계 3. 2-(3-(8-아미노-6-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(단일 이성질체)

[1653] 3-구, 50-ml 둥근 바닥 플라스크에 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올(0.54g, 1.2 mmol)(실시예 29, 단계 3으로부터) 및 [1,1'-비스(다이-사이클로헥실포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(0.092g, 0.12 mmol)을 주입하였다. 테트라하이드로퓨란(9.4ml) 중 (6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)보론산(단계 2로부터)의 용액 및 이어서 1.0M K₂CO₃(3.1ml, 3.1 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 통해 5분 동안 N₂를 버블링시킴으로써 이 반응 혼합물을 탈기시키고, 이어서 하룻밤 환류하여 가열하였다. rt까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 EtOAc(15ml)로 희석시키고 물(15ml) 및 염수(15ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발기를 통해서 농축시켰다. 이어서 얻어진 갈색 오일을 진공하에 1시간 동안 배치하여 조질의 생성물을 갈색 발포 고체로서 제공하였다(1.1g). 실리카겔 크로마토그래피(3-25% EtOH/CH₂Cl₂)를 통한 정제 및 C-18 칼럼 상의 분취 HPLC(pH = 10, 5분에 걸쳐서 26-31% MeCN/0.15% NH₄OH(수성), 60 ml/분)를 통한 후속의 정제는 목적하는 생성물을 함유하는 분획들을 제공하였으며, 이들을 합하여 농축시켰다. 얻어진 수성 혼합물을 EtOAc(2×300ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다(0.26g, 49%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (br s, 2H), 6.00 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.36 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.37(d, J = 6.5 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) -128.9 (dd, J = 270, 56 Hz), -129.6 (dd, J = 270, 56 Hz). C₂₃H₂₄F₂N₅O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 440.2; 확인치 440.4.

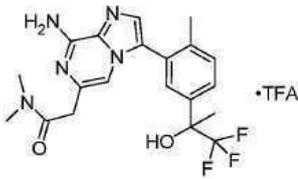
[1654] 실시예 162. 2-(3-(8-아미노-6-(사이클로프로필에틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올 트라이플루오로아세트이트염



[1655]

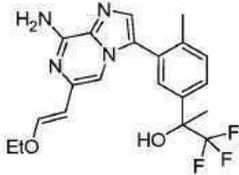
[1656] DMF(0.5ml) 중 에틸일사이클로프로판(0.031ml, 0.36 mmol), 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(15mg, 0.036 mmol), Pd(Ph₃P)₄(6mg, 5 μmol), 요오드화구리(I)(2mg, 10 μmol), 및 트라이에틸아민(0.050ml, 0.36 mmol)의 혼합물을 80°C에서 밀봉된 바이알에서 하룻밤 가열하였다. 조질의 반응 혼합물을 Celite[®]의 패드를 통해 여과시키고, 무기물을 MeOH로 철저히 세척하였다. 여과액을 진공중 농축시키고 C-18 칼럼 상의 분취 HPLC(23-41% MeCN/0.1% TFA(수성) 12분에 걸쳐서, 60 ml/분)를 통해 정제되어 표제의 화합물을 제공하였다. C₂₁H₂₀F₃N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 401.2; 확인치 401.2.

[1657] 실시예 169. 2-(8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)-N,N-다이메틸아세트아마이드 트라이플루오로아세트이트염



[1658]

[1659] 단계 1. (E)-2-(3-(8-아미노-6-(2-에톡시비닐)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올.

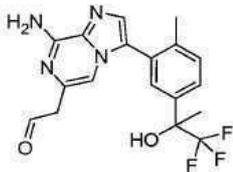


[1660]

[1661] THF(12ml) 중 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(400mg, 0.96 mmol, 거울상이성질체 2) 및 (E)-2-(2-에톡시비닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란(477mg, 2.41 mmol)의 용액을 1M 수성 탄산칼륨(2.5ml) 및 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(157mg, 0.19 mmol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시키고, 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 MeOH로 희석시키고, Celite 패드를 통과시키고, 농축시켰다. 헥산(0% 내지 100%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 통한 정제는 목적하는 생성물(250mg, 0.61 mmol, 64%)를 황색 오일로서 제공하였다. C₂₀H₂₂F₃N₄O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 407.2; 확인치: 407.2.

[1662]

단계 2. 2-(8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)아세트알데하이드.



[1663]

[1664] THF/H₂O(1 ml/0.5ml) 중 (E)-2-(3-(8-아미노-6-(2-에톡시비닐)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(50mg, 0.12 mmol)의 용액을 0.5ml 진한 HCl로 0°C에서 처리하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 포화 수성 NaHCO₃로 반응 중지시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 농축시켰다. 헥산(0% 내지 100%) 중 에틸 아세테이트를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 통한 정제는 목적하는 생성물(25mg, 0.066 mmol, 55%)를 황색 오일로서 제공하였다. C₁₈H₁₈F₃N₄O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 379.1; 확인치: 379.2.

[1665]

단계 3. 2-(8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)아세트산.



[1666]

[1667] t-BuOH/H₂O/2-메틸-2-부텐(1ml/0.5ml/0.25ml) 중 2-(8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)아세트알데하이드(40mg, 0.11 mmol)의 용액을 NaClO₂(50mg, 0.55 mmol) 및 NaH₂PO₄(50mg, 0.42 mmol)로 0°C에서 처리하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다.

얻어진 혼합물을 EtOAc/물로 희석시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 농축시켰다. 헥산(50% 내지 100%) 중 에틸 아세테이트를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 통한 정제는 목적하는 생성물(25mg, 0.063 mmol, 58%)를 황색 오일로서 제공하였다. C₁₈H₁₈F₃N₄O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 395.1; 확인치: 395.2.

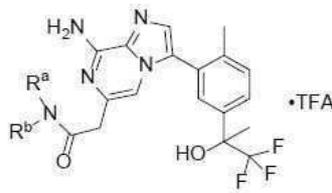
[1668] 단계 4. 2-(8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)-N,N-다이메틸아세트아마이드 트라이플루오로아세테이트

[1669] DMF/후니그의 염기(1 ml/0.1ml) 중 (2-(8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)아세트산(20mg, 0.051 mmol) 및 다이메틸 아민(11mg, 0.25 mmol)의 용액을 HATU(30mg, 0.079 mmol)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 교반하고 나서 MeOH(3ml)로 희석시켰다. 카트리지를 통한 여과 후에, 여과액을 분취 LCMS(XBridge C18 칼럼, 0.1% 트라이플루오로아세트산과 함께 수중 아세토나이트릴의 구배로 용리, 60 ml/분의 유량에서의 유량)를 통해 정제시켜 목적하는 생성물(15mg, 0.036 mmol, 70%)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.21 (s, 3H). C₂₀H₂₃F₃N₅O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 422.2; 확인치: 422.2.

[1670] 실시예 173.

[1671] 실시예 173은 실시예 169와 유사한 절차에 따라서 합성하였고, 데이터는 표 18에 열거되어 있다.

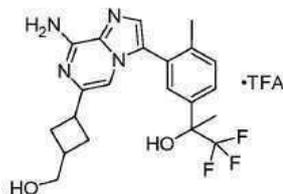
표 18



실시예 번호	명칭	NR ^a R ^b	LCMS [M+H] ⁺
173	2-(8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)-1-몰폴리노에탄온 트라이플루오로아세테이트염		464.2

[1672]

[1673] 실시예 207 내지 208. 2-(3-(8-아미노-6-(3-(하이드록시메틸)사이클로부틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올 트라이플루오로아세테이트(부분입체이성질체 1-2)



[1674]

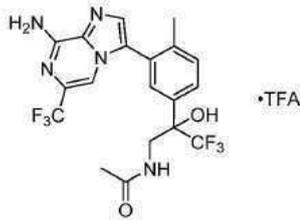
[1675] THF(1ml) 중 에틸 3-(8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)사이클로부탄-1-카복실레이트(17mg, 0.036 mmol)의 용액을 LiAlH₄(10mg, 0.26 mmol)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반하고 나서, MeOH(3ml)로 희석시켰다. 카트리지를 통한 여과 후에, 여과액을 분취 LCMS(XBridge C18 칼럼, 0.1% 트라이플루오로아세트산과 함께 수중 아세토나이트릴의 구배로 용리, 60 ml/분의 유량에서)를 통해 정제시켜 2개의 피크로서 용리되는 목적하는 생성물을 제공하였다. 용리된 제1 피크(실시예 207, 3mg, 0.0071 mmol, 20%)는 4.1분의 체류 시간을 가졌다. 용리된 제2 피크(실시예 208, 4mg,

0.0094 mmol, 26%)는 4.3분의 체류 시간을 가졌다.

[1676] **실시예 207(부분입체이성질체 1):** C₂₁H₂₄F₃N₄O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 421.2; 확인치: 421.2.

[1677] **실시예 208(부분입체이성질체 2):** C₂₁H₂₄F₃N₄O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 421.2; 확인치: 421.2.

[1678] **실시예 211. N-(2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로필)아세트아마이드 트라이플루오로아세테이트.**



[1679]

[1680] **단계 1. 3-아미노-2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올.**



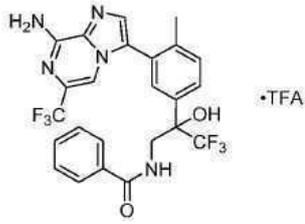
[1681]

[1682] 다이옥산(42.6ml) 중 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(1.06g, 3.77 mmol) 및 3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올(중간체 1, 1.00g, 2.90 mmol, 라세미체)의 용액을 1.0M 수성 탄산칼륨(8.69ml, 8.69 mmol) 및 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(0.473g, 0.579 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 N₂를 10분 동안 살포함으로써 탈기시켰다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 36시간 동안 교반하고 나서, MeOH로 희석시키고 Celite 패드를 통과시키고, 농축시켰다. 헥산(0% 내지 100%) 중 에틸 아세테이트를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 통한 정제는 목적하는 생성물(405mg, 0.97 mmol, 33%)을 황색 오일로서 제공하였다. C₁₇H₁₆F₆N₅O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 420.1; 확인치: 420.2.

[1683] **단계 2. N-(2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로필)아세트아마이드 트라이플루오로아세테이트염**

[1684] DMF/후니그의 염기(1 ml/0.1ml) 중 3-아미노-2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(5mg, 0.012 mmol) 및 아세트산(7.2mg, 0.12 mmol)의 용액을 HATU(10mg, 0.026 mmol)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 교반하고 나서, MeOH(3ml)로 희석시켰다. 카트리지를 통한 여과 후에, 여과액을 분취 LCMS(XBridge C18 칼럼, 0.1% 트라이플루오로아세트산과 함께 수중 아세트나이트릴의 구배로 용리, 60 ml/분의 유량에서)를 통해 정제시켜 목적하는 생성물을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.97(dd, J = 14.2, 3.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 14.2, 4.9 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). C₁₉H₁₈F₆N₅O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 462.1; 확인치: 462.2.

[1685] **실시예 212. N-(2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로필)벤즈아마이드 트라이플루오로아세테이트염**



[1686]

[1687]

실시예 212는 아세트산 대신에 출발물질로서 벤조산을 이용해서 실시예 211과 유사한 절차에 따라서 합성하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71-7.37(m, 9H), 7.12 (s, 1H), 4.22 (dd, J =14.2, 3.9 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 14.2, 4.9 Hz, 1H), 2.17(s, 3H). C₂₄H₂₀F₆N₅O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 524.1; 확인치: 524.2.

[1688]

실시예 214.

[1689]

실시예 214는 실시예 212와 유사한 절차에 따라서 합성하였으며, 데이터는 표 19에 열거되어 있다.

표 19

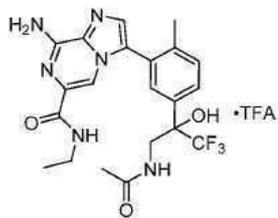


실시예 번호	명칭	NHR ^k	LCMS [M+H] ⁺
214	N-(2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로필)-2-플루오로아세트아마이드 트라이플루오로아세테이트염		480.2

[1690]

[1691]

실시예 221. 3-(5-(3-아세트아미도-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)-8-아미노-N-에틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사아마이드 트라이플루오로아세테이트



[1692]

[1693]

단계 1. 3-아미노-2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올



[1694]

[1695]

다이옥산/물(5 ml/1ml) 중 6-브로모-3-아이오도이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(305mg, 0.90 mmol) 및 3-아미노-2-

(3-(5-아미노-6-(2-사이클로프로필티아졸-5-일)피라진-2-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(200mg, 0.58 mmol, 라세미체)의 용액을 탄산나트륨(184mg, 1.74 mmol) 및 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(24mg, 0.029 mmol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시키고, 120℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 MeOH로 희석시키고 Celite 패드를 통과시키고 농축시켰다. 헥산(0% 내지 100%) 중 에틸 아세테이트(5% MeOH 함유)를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 통한 정제는 목적하는 생성물(103mg, 41%)을 황색 오일로서 제공하였다. C₁₆H₁₆BrF₃N₅O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 430.0; 확인치: 430.1.

[1696] 단계 2. 8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)-N-에틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드



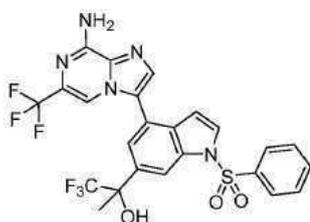
[1697]

[1698] 마이크로 바이알에 3-아미노-2-(3-(5-아미노-6-클로로피라진-2-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(103mg, 0.24 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(47.0mg, 0.058 mmol), 에틸 아민(THF 중 2M, 1.0ml, 2.0 mmol), 탄산나트륨(61.1mg, 0.58 mmol), 다이옥산(5ml) 및 물(1ml)을 첨가하였다. 바이알은 뚜껑을 덮고, 질소의 스트림으로 5분 동안 탈기시키고, 이 용액을, 반응 혼합물을 통해 10분 동안 CO를 버블링함으로써 이 기체로 포화시키고 나서, 추가의 아이소프로필 아민(THF 중 2M, 0.4ml, 0.8 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 80℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, Celite® 패드를 통과시켰다. 얻어진 혼합물을 농축시키고, CH₂Cl₂(5% 내지 10%) 중 MeOH를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(70mg, 69%)을 걸쭉한 황색 발포물로서 제공하였다. C₁₈H₂₂F₃N₆O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 423.2; 확인치: 423.2.

[1699] 단계 3. 3-(5-(3-아세트아미도-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)-8-아미노-N-에틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드 트라이플루오로아세테이트.

[1700] DMF/후니그의 염기(0.5 ml/0.05ml) 중 8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)-N-에틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드(5mg, 11.84 μmol) (라세미체) 및 아세트산(20mg, 0.33 mmol)의 용액을 HATU(10mg, 26.32 μmol)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하고 나서 MeOH(3ml)로 희석시켰다. 카트리지를 통한 여과 후에, 여과액을 분취 LCMS(XBridge C18 칼럼, 0.1% 트라이플루오로아세트산과 함께 수중 아세트산/이탈린의 구배로 용리, 60 ml/분의 유량에서)를 통해 정제시켜 목적하는 생성물(2.5mg, 45%)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.00 (dd, J = 15.0, 7.7 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 15.0, 4.0 Hz, 1H), 3.30 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.17(s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.7 Hz, 3H).; C₂₁H₂₄F₃N₆O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 465.2; 확인치: 465.2

[1701] 실시예 224. 2-(4-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-1-(페닐설폰닐)-1H-인돌-6-일)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(라세미체)



[1702]

[1703] 단계 1. 4-브로모-N-메톡시-N-메틸-1H-인돌-6-카복사마이드



[1704]

[1705] 0°C에서 THF(21ml) 중 4-브로모-1H-인돌-6-카복실산(1.0g, 4.2 mmol, Synthonyx B15140), N,O-다이메틸하이드록실아민 염산염(0.45g, 4.6 mmol) 및 피리딘(0.84ml, 10 mmol)에 EDC(0.88g, 4.6 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 실온으로 가온시키고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc(3×)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성물을 헥산 중 0-100% EtOAc로부터의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해서 정제시켜, 표제의 화합물(0.15g, 67%)을 제공하였다. C₁₁H₁₂BrN₂O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 283.0; 확인치 283.0.

[1706] 단계 2. 4-브로모-N-메톡시-N-메틸-1-(페닐설폰닐)-1H-인돌-6-카복사마이드



[1707]

[1708] 0°C에서 DMF(16.5 ml) 중 4-브로모-N-메톡시-N-메틸-1H-인돌-6-카복사마이드(0.93g, 3.3 mmol)에 NaH(광유 중 60%, 0.63g, 16 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 10분 동안 교반하였다. 벤젠설폰닐 클로라이드(0.47ml, 3.6 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 10분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물에 붓고, 수성 혼합물을 EtOAc(3×)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성물을 헥산 중 0-50% EtOAc로부터의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 표제의 화합물(1.1g, 80%)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 - 8.34 (m, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.57(m, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 3.6, 0.9 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

[1709] 단계 3. 1-(4-브로모-1-(페닐설폰닐)-1H-인돌-6-일)에탄-1-온



[1710]

[1711] 0°C에서 THF(27ml) 중 4-브로모-N-메톡시-N-메틸-1-(페닐설폰닐)-1H-인돌-6-카복사마이드(1.1g, 2.7 mmol)에 메틸마그네슘 브로마이드(Et₂O 중 3.0M, 2.9ml, 8.7 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 빙욕에서 냉각시키고, 물의 첨가에 의해 반응 중지시키고, 이어서 포화 NH₄Cl 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 EtOAc(3×)로 추출하고, 합한 추출물을 Na₂SO₄로 건조시켰다. 생성물은 추가의 정제 없이 사용되었고, 이론적 수율이 가정되었다. C₁₆H₁₃BrNO₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 378.0; 확인치 377.9.

[1712] 단계 4. 2-(4-브로모-1-(페닐설폰닐)-1H-인돌-6-일)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(라세미체)

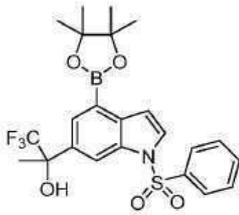


[1713]

[1714] 건조 THF(1.1ml) 중 1-(4-브로모-1-(페닐설폰닐)-1H-인돌-6-일)에탄-1-온(0.20g, 0.53 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 트라이메틸(트라이플루오로메틸)실란(0.11ml, 0.74 mmol, Combi Blocks QA-3660)을 첨가하였다. 이 용

액을 촉매량의 TBAF(THF 중 1.0M, 0.026ml, 0.026 mmol)로 0℃에서 처리하였다. 5분 후에, 빙욕을 제거하고, 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 재차 0℃로 냉각시키고, 트라이메틸(트라이플루오로메틸)실란(0.11ml, 0.74 mmol) 및 TBAF(THF 중 1.0M, 0.026ml, 0.026 mmol)를 첨가하였다. 5분 후에, 냉각욕을 제거하고, 이 반응물을 3일밤에 걸쳐서 교반하였다. 물을 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 EtOAc(2×)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성물을 헥산 중 0-50% EtOAc로부터의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 표제의 화합물(0.15g, 63%)을 제공하였다. C₁₇H₁₄BrF₃NO₃S에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 448.0; 확인치 447.9.

[1715] 단계 5. 1,1,1-트라이플루오로-2-(1-(페닐설폰닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)-1H-인돌-6-일)프로판-2-올(라세미체)



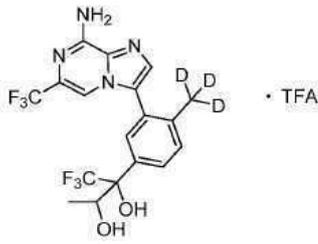
[1716]

[1717] THF(1.2ml) 중 2-(4-브로모-1-(페닐설폰닐)-1H-인돌-6-일)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(0.15g, 0.34 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(0.10g, 0.40 mmol), 인산칼륨(0.11g, 1.1 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(9.4mg, 0.013 mmol)의 탈기된 혼합물을 120℃에서 유지된 오일욕 속에서 밀봉된 바이알에서 1.5시간 동안 가열하고, 이어서 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고 EtOAc(3×)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 생성물을 헥산 중 0-50% EtOAc로부터의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 표제의 화합물(0.11g, 67%)을 제공하였다. C₂₃H₂₅BF₃NO₃S에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 496.2; 확인치 496.1.

[1718] 단계 6. 2-(4-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-1-(페닐설폰닐)-1H-인돌-6-일)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(라세미체)

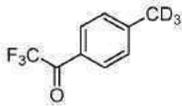
[1719] 마이크로 바이알에 1,1,1-트라이플루오로-2-(1-(페닐설폰닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)-1H-인돌-6-일)프로판-2-올(0.030g, 0.061 mmol), 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민(26mg, 0.091 mmol, 실시예 4, 단계 6) 및 THF(2.0ml)를 주입하였다. 이 용액에 수성 K₂CO₃ 용액(1.0M, 0.24ml, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물에 N₂를 살포하고, 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(9.9mg, 0.012 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물에 N₂를 살포하고, 전자레인지에서 120℃까지 50분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물의 분취액을 순차적 분취 HPLC-MS 정제(pH = 2, 이어서 pH = 6.5에서 재정제)를 통해 정제시켜 표제의 화합물(5.0mg, 14%)을 제공하였다. C₂₄H₁₈F₆N₅O₃S에 대한 LCMS (M+H)⁺: 계산치 m/z = 570.1; 확인치 570.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.97(m, 1H), 7.89 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 6.71 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.87(s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -70.04 (s), -82.17(s).

[1720] 실시예 233. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트라이플루오로부탄-2,3-다이올 트라이플루오로아세테이트염(단일 부분입체이성질체, 라세미체)



[1721]

[1722] 단계 1. 2,2,2-트라이플루오로-1-(4-(메틸-d₃)페닐)에탄-1-온

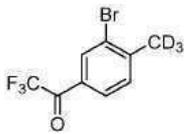


[1723]

[1724] -78℃에서 THF(94ml) 및 Et₂O(94ml) 중 1,4-다이브로모벤젠(10.0g, 42.4 mmol, Aldrich)을 *n*-부틸리튬(헥산 중 1.6M, 26.5ml, 42.4 mmol)으로 적가 처리하였다. 이어서, 에틸 2,2,2-트라이플루오로아세테이트(6.02g, 42.4 mmol, Aldrich T5521)를 첨가하고, 이 반응물 30분 동안 교반하였다. 추가의 부분의 *n*-부틸리튬(헥산 중 1.6M, 26.5ml, 42.4 mmol)을 첨가하고, 10분 동안 교반 후, 아이오도메탄-d₃(6.76g, 46.6 mmol, Aldrich 176036)를 첨가하였다. 30분 동안 교반 후, EtOH(6.25ml) 중 진한 HCl(12.5ml)의 사전 냉각된 용액을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 2.0N HCl(250ml)에 부었다. 층들을 분리시키고, 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제의 화합물(7.2g, 89%)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.37(d, *J* = 8.4 Hz, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -71.33 (s).

[1725]

단계 2. 1-(3-브로모-4-(메틸-d₃)페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-온



[1726]

[1727] 1,2-다이클로로에탄(10ml) 중 2,2,2-트라이플루오로-1-(4-(메틸-d₃)페닐)에탄-1-온(7.20g, 37.7 mmol)의 용액을 1,2-다이클로로에탄(25ml) 중 AlCl₃(11.0g, 82.9 mmol)의 혼합물에 서서히 적가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 35℃에서 5분 동안 가열하였다. 이어서, 브로민(1.94ml, 37.7 mmol)을 가열된 혼합물에 적가하였다. 이 반응물을 35℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 45℃에서 7시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 시, 빙랭 DCM과 1.0N HCl의 혼합물에 서서히 부어서 반응을 중지시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 DCM(2×)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제의 화합물(9.9g, 98%)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 - 8.22 (m, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -71.50 (s).

[1728]

단계 3. (*E*)- 및 (*Z*)-2-브로모-1-(메틸-d₃)-4-(1,1,1-트라이플루오로부트-2-엔-2-일)벤젠

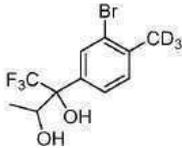


[1729]

[1730] 에틸트라이페닐포스포늄 브로마이드(0.86g, 2.3 mmol)를 THF(4.1ml)에 현탁시키고, 이 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. *n*-부틸리튬(헥산 중 1.6M, 1.4ml, 2.2 mmol)을 적가하고, 이 반응물을 20분 동안 교반하였다. THF(2.0ml) 중 1-(3-브로모-4-(메틸-d₃)페닐)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-온(0.50g, 1.9 mmol)의 용액을 적가하고, 냉각을 제거하였다. 이 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석시키고

DCM(3×)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성물을 100% 헥산으로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해 정제시켜, 표제의 화합물을 올레핀 이성질체(0.51g, 98%)의 1.3:1 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, 주(major) 이성질체), 7.45 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, 부 이성질체), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 부(minor) 이성질체), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 주 이성질체), 7.17 - 7.13 (m, 1H, 주 이성질체), 7.11 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, 부 이성질체), 6.60 - 6.52 (m, 1H, 부 이성질체), 6.19 - 6.11 (m, 1H, 주 이성질체), 2.05 (dq, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 3H, 주 이성질체), 1.70 (dq, *J* = 7.3, 2.6 Hz, 3H, 부 이성질체).

[1731] 단계 4. 2-(3-브로모-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트라이플루오로부탄-2,3-다이올(2종의 단리된 부분입체 이성질체, 각각 라세미체로서)



[1732]

[1733] 아세톤(6.0ml) 및 물(6.0ml) 중 2-브로모-1-(메틸-d₃)-4-(1,1,1-트라이플루오로부탄-2-엔-2-일)벤젠(0.50g, 1.8 mmol, 단계 3으로부터의 (E)- 및 (Z)- 이성질체의 혼합물)의 용액에 N-메틸몰폴린 N-옥사이드(0.27g, 2.3 mmol), 사산화오스뮴(수중 4%, 0.68ml, 0.11 mmol) 및 메탄설포아마이드(0.17g, 1.8 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하고, 이어서 50℃에서 4.5시간 동안, 이어서 60℃에서 1.5시간 동안, 이어서 주위 온도에서 재차 하룻밤 교반하였다. 하나의 올레핀 이성질체가 다른 것보다 더 느린 속도에서 반응하여 불완전하게 소비되었다. 이 반응 혼합물을 Celite®를 통해서 여과시키고, 여과액을 진공중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc와 물 간에 분배시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 헥산 중 0-30% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통한 정제는 부분입체 이성질체의 부분적인 분리를 제공하였다. 피크 1(용리시키기 위한 제1 부분입체 이성질체): 40mg, 피크 2(용리시키기 위한 제2 부분입체 이성질체): 180mg. 수집된 혼합 분획: 150mg. 총 수율: 370mg, 66%. 피크 1은 단계 5에서 사용되었다.

[1734] 단계 5. 1,1,1-트라이플루오로-2-(4-(메틸-d₃)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)부탄-2,3-다이올(단일 부분입체 이성질체, 라세미체)



[1735]

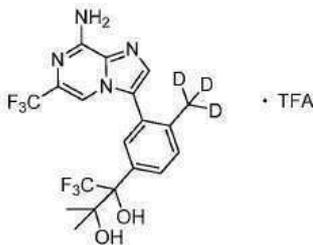
[1736] THF(0.8ml) 중 2-(3-브로모-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트라이플루오로부탄-2,3-다이올(0.040g, 0.13 mmol, 단계 4로부터의 피크 1), 비스(피나콜라토)다이보론(58mg, 0.23 mmol), 인산칼륨(37mg, 0.38 mmol) 및 트라이페닐포스핀 팔라듐 클로라이드(5.3mg, 7.6 μmol)의 혼합물을 120℃에서 유지된 오일욕 속의 밀봉된 바이알에서 2시간 동안 가열하고, 이어서, 이 반응 혼합물을 70℃에서 하룻밤 가열하였다. 실온으로 냉각 시, 이 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, Celite®를 통해 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 생성물을 헥산 중 0-20% EtOAc로부터의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해 정제시켜, 표제의 화합물(0.030g, 65%)을 제공하였다. C₁₇H₂₅D₃BF₃NO₄에 대해서 계산된 LCMS(M+NH₄)⁺: m/z = 381.2, 확인치: 381.2.

[1737] 단계 6. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트라이플루오로부탄-2,3-다이올 트라이플루오로아세트레이트염(단일 부분입체 이성질체, 라세미체)

[1738] THF(0.5ml) 및 수성 K₂CO₃ 용액(1.0M, 0.25ml, 0.25 mmol) 중 1,1,1-트라이플루오로-2-(4-(메틸-d₃)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)부탄-2,3-다이올(0.030g, 0.083 mmol), 3-브로모-6-(트라이플루오로

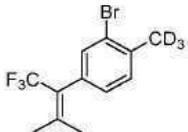
메틸)이미다조[1,2-*a*]피라진-8-아민(23mg, 0.083 mmol, 실시예 4, 단계 6) 및 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(14mg, 0.017 mmol)의 혼합물에 N₂를 살포함으로써 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 전자레인지에서 120℃에서 35분 동안 가열하였다. 3-브로모-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피라진-8-아민(4.6mg, 0.017 mmol)의 추가의 부분을 첨가하고, 이 반응물을 120℃에서 15분 동안 가열하였다. 실온까지 냉각 시, 이 반응 혼합물을 MeCN 및 MeOH로 희석시키고, 분취 HPLC-MS(pH = 2)를 통해 정제시켜 표제의 화합물(7.7mg, 17%)을 제공하였다. C₁₈H₁₄D₃F₆N₄O₂에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 438.1, 확인치: 438.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (s, 1H), 7.67(br s, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.37(m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -67.05 (s), -72.49 (s), -74.42 (s).

[1739] 실시예 235. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-*a*]피라진-3-일)-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트라이플루오로-3-메틸부탄-2,3-다이올 트라이플루오로아세테이트염(라세미체)



[1740]

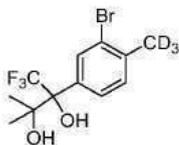
[1741] 단계 1. 2-브로모-1-(메틸-d₃)-4-(1,1,1-트라이플루오로-3-메틸부트-2-엔-2-일)벤젠



[1742]

[1743] 에틸트라이페닐포스포늄 브로마이드 대신에 아이소프로필트라이페닐포스포늄 아이오다이드를 사용해서 실시예 233, 단계 3의 절차를 수행하여, 표제의 화합물을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 2.08 (q, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.66 (q, *J* = 2.3 Hz, 3H).

[1744] 단계 2. 2-(3-브로모-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트라이플루오로-3-메틸부탄-2,3-다이올(라세미체)



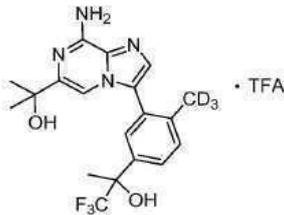
[1745]

[1746] 아세톤(3.0ml) 및 물(3.0ml) 중 2-브로모-1-(메틸-d₃)-4-(1,1,1-트라이플루오로-3-메틸부트-2-엔-2-일)벤젠(190 mg, 0.64 mmol)의 용액에 *N*-메틸몰폴린 *N*-옥사이드(160mg, 1.4 mmol)를 첨가하고 나서, 사산화오스뮴(수중 4%, 0.64ml, 0.10 mmol), 및 메탄설포아마이드(120mg, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 밀봉된 바이알에서 5시간 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각 시, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공중 농축시켰다. 잔사를 EtOAc와 물 간에 분배시켰다. 수성층을 EtOAc(2×)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성물을 헥산 중 0-30% EtOAc의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피를 통해 정제시켜, 표제의 화합물(67mg, 32%)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 1.63 (q, *J* = 1.7 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -70.81 (s).

[1747] 단계 3. 2-(3-(8-아미노-6-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2,3-다이올, 트리플루오로아세테이트염(라세미체)

[1748] 2-(3-브로모-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트리플루오로부탄-2,3-다이올 대신에 2-(3-브로모-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2,3-다이올(라세미체)을 사용해서 실시예 233, 단계 5 및 6의 절차를 수행하였다. C₁₉H₁₆D₃F₆N₄O₂에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 452.2, 확인치: 452.2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.80 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.27(s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -69.90 (s), -70.50 (s), -77.28 (s).

[1749] 실시예 253. 2-(3-(8-아미노-6-(2-하이드록시프로판-2-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(메틸-d₃)페닐)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올 트리플루오로아세테이트염(단일 거울상이성질체)



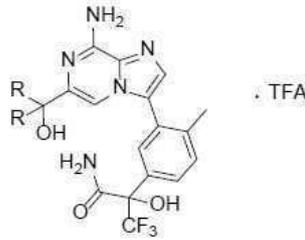
[1750] ...

[1751] 0℃에서 THF(1.0mℓ) 중 메틸 8-아미노-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트리플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트(0.020g, 0.050 mmol, 실시예 81, 단계 7로부터)에 메틸마그네슘 브로마이드(다이에틸 에터 중 3.0M, 0.12mℓ, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 1.5시간 후에, 물(1.0mℓ)의 적가 첨가에 의해 반응을 중지시켰다. 이 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 여과시켰다. 분취 HPLC-MS(pH = 2)를 통한 정제는 표제의 화합물(9.0mg, 35%)을 제공하였다. C₁₉H₁₉D₃F₃N₄O₂에 대해서 계산된 LCMS(M+H)⁺: m/z = 398.2, 확인치: 398.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.45 (s, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74.23 (s), -79.75 (s).

[1752] 실시예 255.

[1753] 실시예 255는, 출발물질로서 메틸 8-아미노-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트리플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트 대신에 에틸 8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트리플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트(실시예 288), 단계 1)), 및 적절한 그리냐르 시약을 사용하여, 실시예 253과 유사한 절차에 따라서 합성하였다. 데이터는 표 20에 열거되어 있다.

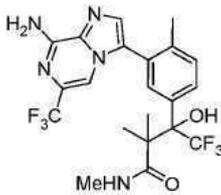
표 20



실시예 번호	명칭	R	LCMS [M+H] ⁺
255	2-(3-(8-아미노-6-(2-하이드록시프로판-2-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드 트라이플루오로아세테이트염 (단일 거울상이성질체)	Me	424.2

[1754]

[1755] 실시예 262. 3-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로-3-하이드록시-N,2,2-트라이메틸부탄아마이드



[1756]

[1757] 단계 1. 3-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로-3-하이드록시-2,2-다이메틸부탄산



[1758]

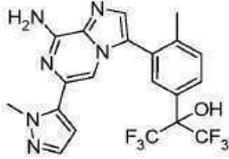
[1759] 0℃에서 메탄올(1.77ml) 및 테트라하이드로퓨란(1.77ml) 중 메틸 3-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로-3-하이드록시-2,2-다이메틸부탄노에이트(0.261g, 0.532 mmol)의 용액을 수중 1.0M 수산화나트륨(1.60ml, 1.60 mmol)로 적가 처리하고, RT에서 20시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1.0M HCl(2.13ml, 2.13 mmol), 물(15ml) 및 염수(15ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 목적하는 생성물(0.247g, 97.2%)을 백색 고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 사용되었다. C₂₀H₁₉F₆N₄O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 477.1; 확인치: 477.1.

[1760] 단계 2. 3-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로-3-하이드록시-N,2,2-트라이메틸부탄아마이드

[1761] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 2-(8-아미노-3-(5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)사이클로프로판-1-카복실산 대신에 3-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-4,4,4-트라이플루오로-3-하이드록시-2,2-다이메틸부탄산을 사용해서 실시예 76, 단계 2의 절차에 따라서 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 - 8.05 (m, 2H), 7.80 (s, 1H),

7.72 - 7.61 (m, 4H), 7.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). $C_{21}H_{22}F_6N_5O_2$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 490.1; 확인치: 490.1.

[1762] 실시예 264. 2-(3-(8-아미노-6-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올



[1763]

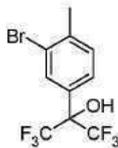
[1764] 단계 1. 퍼플루오로페닐 3-브로모-4-메틸벤조에이트



[1765]

[1766] 테트라하이드로퓨란(12.9ml) 중 3-브로모-4-메틸벤조산(0.750g, 3.49 mmol)[Combi-Blocks, CA-5008]의 용액을 2,3,4,5,6-펜타플루오로페놀(0.719g, 3.91 mmol)로 처리하고 나서 N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드(0.813g, 3.94 mmol)로 처리하고, RT에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 고체를 제거하였으며, 이것을 테트라하이드로퓨란으로 세척하였다. 여과액을 황갈색 고체로 농축시켰다. 헥산(0% - 30%) 중 MTBE를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(1.29g, 97.0%)을 황갈색 고체로서 제공하였다. $C_{14}H_7BrF_5O_2$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 381.0, 383.0; 확인치: 380.9, 382.9.

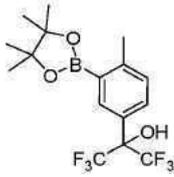
[1767] 단계 2. 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올



[1768]

[1769] 0°C에서 톨루엔(9.67ml) 중 퍼플루오로페닐 3-브로모-4-메틸벤조에이트(0.737g, 1.93 mmol)의 용액을 트라이메틸(트라이플루오로메틸)실란(2.00ml, 13.5 mmol)으로 처리하고 나서, 테트라하이드로퓨란 중 1.0M 테트라부틸암모늄 플루오라이드(0.677ml, 0.677 mmol)로 처리하고, RT에서 17시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 염화암모늄(20ml)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(40ml)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 황갈색 유성 고체를 제공하였다. 유성 고체를 테트라하이드로퓨란(9.67ml)에 용해시키고, 6.0M HCl(4.83ml, 29.0 mmol)로 처리하고, 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50ml)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 황갈색 유성 고체를 제공하였다. 헥산(0% - 50%) 중 MTBE를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(578mg, 88.7%)을 황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

[1770] 단계 3. 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올



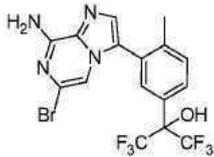
[1771]

[1772]

목적하는 화합물은 출발 물질로서 2-(3-(8-아미노-6-브로모-4-메틸페닐)-1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올을 사용해서 실시예 1, 단계 2의 절차에 따라서 제조하였다. $C_{16}H_{20}BF_6O_3$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 385.1; 확인치: 385.1.

[1773]

단계 4. 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올



[1774]

[1775]

목적하는 화합물은 출발 물질로서 1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올 대신에 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올을 사용해서 실시예 28, 단계 2의 절차에 따라서 제조하였다. $C_{16}H_{12}BrF_6N_4O$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 469.0, 471.0; 확인치: 469.0, 471.0.

[1776]

단계 5. 2-(3-(8-아미노-6-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올

[1777]

목적하는 화합물은 출발 물질로서 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올 대신에 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올을 그리고 (2-(하이드록시메틸)피리딘-4-일)보론산 대신에 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)-1H-피라졸을 사용해서 실시예 10의 절차에 따라서 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 1H), 7.81 - 7.65 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). $C_{20}H_{17}F_6N_6O$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 471.1; 확인치: 471.1.

[1778]

실시예 267. 2-(3-(8-아미노-6-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(메틸-d)페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올



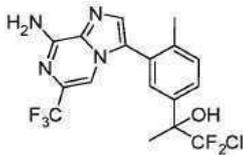
[1779]

[1780]

목적하는 화합물은 출발 물질로서 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올 대신에 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(메틸-d)페닐)-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-올(실시예 81, 단계 6으로부터)을 그리고 (2-(하이드록시메틸)피리딘-4-일)보론산 대신에 (6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)보론산(실시예 136, 단계 2로부터의 단일 이성질체)을 사용해서 실시예 10의 절차에 따라서 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.75 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.37(d, J = 6.5

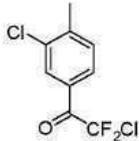
Hz, 3H). $C_{23}H_{20}D_3F_3N_5O_2$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 461.2; 확인치: 461.2.

[1781] 실시예 268. 2-(3-(8-아미노-6-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1-클로로-1,1-다이플루오로프로판-2-올



[1782]

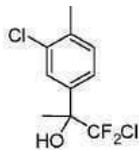
[1783] 단계 1. 2-클로로-1-(3-클로로-4-메틸페닐)-2,2-다이플루오로에탄-1-올



[1784]

[1785] -78°C에서 다이에틸 에터(4.94ml) 중 2-클로로-4-아이오도-1-메틸벤젠(0.561g, 2.22 mmol)의 용액을 부틸리튬(헥산 중 2.5M)(0.933ml, 2.33 mmol)으로 처리하고, -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 클로로다이플루오로아세테이트(0.338ml, 2.67 mmol)로 처리하고, 0°C로 서서히 가온시키고, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0°C에서 포화 염화암모늄 용액으로 반응 중지시키고, 다이에틸 에터 및 물로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 목적하는 생성물(0.45g, 84.7%)을 황색 오일로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제없이 사용되었다. $C_6H_7Cl_2F_2O$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 239.0, 241.0; 확인치: 239.0, 241.0.

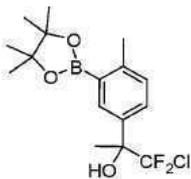
[1786] 단계 2. 1-클로로-2-(3-클로로-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올



[1787]

[1788] 0°C에서 테트라하이드로푸란(10.0ml) 중 2-클로로-1-(3-클로로-4-메틸페닐)-2,2-다이플루오로에탄-1-올(0.598g, 2.50 mmol)의 용액을 첨가하고 메틸마그네슘 브로마이드(다이에틸 에터 중 3.0M)(1.67ml, 5.00 mmol)로 적가 처리하고 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각을 제거하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도로 가온시켰다. 이 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 염화암모늄(30ml)으로 적가방식으로 반응 중지시켰다. 얻어진 혼합물을 물(20ml)로 희석시켜 모든 고체를 용해시키고 다이에틸 에터(100ml)로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 황갈색 오일을 제공하였다. 헥산(0% - 50%) 중 다이에틸 에터를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(465mg, 72.9%)을 무색 오일로서 제공하였다. $C_{10}H_9Cl_2F_2$ 에 대한 LCMS (M-OH)⁺: m/z = 237.0, 239.0; 확인치: 237.1, 238.9.

[1789] 단계 3. 1-클로로-1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올



[1790]

[1791] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 1-(3-클로로-4-메틸페닐)-2-플루오로사이클로펜탄-1-올 대신에 1-클로로-2-(3-클로로-4-메틸페닐)-1,1-다이플루오로프로판-2-올을 사용해서 실시예 61, 단계 3의 절차에 따라서 제조하였다. $C_{16}H_{23}BClF_2O_3$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 347.1; 확인치: 347.1.

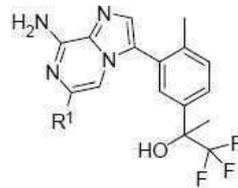
[1792] 단계 4. 2-(3-(8-아미노-6-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-1-클로로-1,1-다이플루오로프로판-2-올

[1793] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 7-브로모-2-(트리플루오로메틸)이미다조[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 대신에 3-브로모-6-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민을 그리고 1,1,1-트리플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올 대신에 1-클로로-1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올을 사용해서 실시예 1, 단계 7의 절차에 따라서 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.47(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). C₁₇H₁₅ClF₅N₄O에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 421.0; 확인치: 421.0.

[1794] 실시예 277 내지 279.

[1795] 실시예 277 내지 279는 실시예 283(방법 B)에서의 것과 유사한 절차에 따라서 합성하였다. 데이터는 표 21에 열되어 있다.

표 21



실시예 번호	명칭	R ¹	방법	LCMS [M+H] ⁺	NMR 스펙트럼
277	8-아미노-N-(1-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일)-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트리플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드 트라이플루오로아세트레이트염		B	475.1	
278	8-아미노-N-(3-사이아노바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트리플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드 트라이플루오로아세트레이트염		B	471.1	

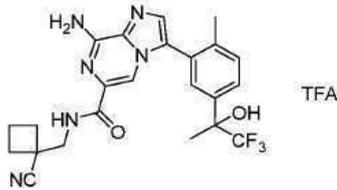
[1796]

실시예 번호	명칭	R ¹	방법	LCMS [M+H] ⁺	NMR 스펙트럼
279	8-아미노-N-(1-(하이드록시메틸)-2-옥사바이사이클로[2.1.1]헥산-4-일)-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복스아마이드 트라이플루오로아세테이트염		B	492.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (s, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 2H), 1.81 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H).

[1797]

[1798]

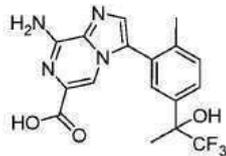
실시예 283. 8-아미노-N-((1-시아노사이클로부틸)메틸)-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복스아마이드 트라이플루오로아세테이트염



[1799]

[1800]

단계 1. 8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실산



[1801]

[1802]

목적하는 화합물은 출발 물질로서 메틸 8-아미노-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트 대신에 메틸 8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트를 사용해서 실시예 81, 단계 8의 절차에 따라서 제조하였다. C₁₇H₁₆F₃N₄O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 381.1; 확인치: 381.1.

[1803]

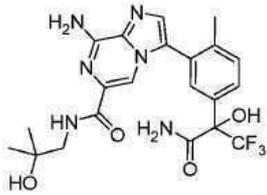
단계 2. 8-아미노-N-((1-시아노사이클로부틸)메틸)-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복스아마이드 트라이플루오로아세테이트염

[1804]

목적하는 화합물은 출발 물질로서 8-아미노-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실산 대신에 8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실산을 그리고 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 대신에 1-(아미노메틸)사이클로부탄-1-카보나이트릴을 사용해서 실시예 81, 단계 9의 절차에 따라서 제조하였다. C₂₃H₂₄F₃N₆O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 473.2; 확인치: 473.1.

[1805]

실시예 284. 8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복스아마이드



[1806]

[1807] 단계 1. 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드



[1808]

[1809] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올 대신에 3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판아마이드(실시예 82, 단계 5)을 사용해서 실시예 28, 단계 2의 절차에 따라서 제조하였다. $C_{16}H_{14}BrF_3N_5O_2$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 444.0, 446.0; 확인치: 444.1, 446.1.

[1810]

단계 2. 8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)-N-(2-하이드록시-2-메틸프로필)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드

[1811]

마이크로파 바이알에서, 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드(0.010g, 0.023 mmol) 및 1-아미노-2-메틸프로판-2-올(0.020g, 0.23 mmol)을 1,4-다이옥산(0.375ml)에 용해시키고, 트리에틸아민(0.013ml, 0.090 mmol)으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시키고, 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(3.68mg, 4.50 μ mol)로 처리하고, 질소로 더욱 5분 동안 탈기시켰다. 바이알은 뚜껑을 덮고 용액을 반응 하위표면을 통해서 5분 동안 기체를 버블링시킴으로써 CO로 포화시켰다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 메탄올 및 DI수에 용해시키고, 0.45 μ m 필터를 통과시켰다. 여과액을 분취 LCMS(XBridge® C18 칼럼, 0.1% 트라이플루오로아세트산과 함께 수증 아세토나이트릴의 구배로 용리, 60 ml/분의 유량에서)를 통해서 정제시켜 목적하는 생성물(6.30mg, 58.2%)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 - 8.02 (m, 1H), 7.77(dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 3H), 7.66 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47(br s, 2H), 3.23 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.10 (s, 6H). $C_{21}H_{24}F_3N_6O_4$ 에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 481.2; 확인치: 481.2.

[1812]

실시예 260 및 285.

[1813]

실시예 260 및 285는 실시예 284에 제시된 것과 유사한 절차에 따라서 합성되었다. 데이터는 표 22에 열거되어 있다.

표 22



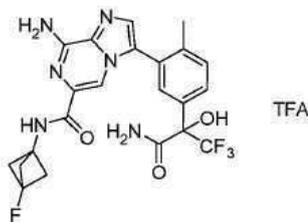
실시예 번호	명칭	R ¹	LCMS [M+H] ⁺	NMR 스펙트럼
260	8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드 트라이플루오로아세트레이트염 (단일 거울상이성질체)		519.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.12 (br s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.71 - 7.63 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.58 - 7.42 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.40 (m, 2H).
285	8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드		493.2	

[1814]

[1815]

실시예 288. 8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)-N-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사마이드 트라이플루오로아세트레이트염

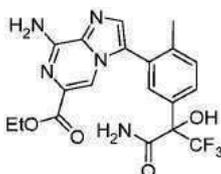
[1816]



[1817]

단계 1. 에틸 8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트

[1818]



[1819] 마이크로파 바이알에, 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드(0.233g, 0.525 mmol)(단일 거울상이성질체)를 에탄올(14.0mℓ)에 용해시키고 트라이에틸아민(0.292mℓ, 2.10 mmol)으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시키고, 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가체(0.043g, 0.052 mmol)로 처리하고, 질소로 더욱 5분 동안 탈기시켰다. 바이알은 뚜껑을 덮고, 용액을 반응 하위표면을 통해서 5분 동안 기체를 버블링 시킴으로써 CO로 포화시켰다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 0.45μm 필터를 통과시키고, 메탄올로 행구었다. 여과액을 다이클로로메탄(0% - 10%) 중 메탄올을 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(172mg, 75.1%)을 백색 고체로서 제공하였다. C₁₉H₁₉F₃N₅O₄에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 438.1; 확인치: 438.0.

[1820] 단계 2. 8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실산



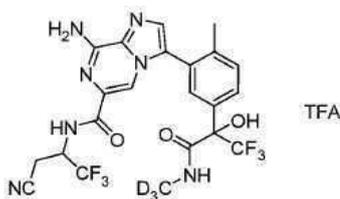
[1821]

[1822] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 메틸 8-아미노-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트 대신에 에틸 8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트를 사용해서 실시예 81, 단계 8의 절차에 따라서 제조하였다. C₁₇H₁₅F₃N₅O₄에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 410.1; 확인치: 410.0.

[1823] 단계 3. 8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)-N-(3-플루오로바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-일)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사아마이드, TFA

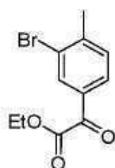
[1824] 바이알에 HATU(6.97mg, 0.018 mmol), 8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실산(0.005g, 0.012 mmol) 및 3-플루오로바이사이클로[1.1.1]헵탄-1-아민, HCl(2.52mg, 0.018 mmol)을 주입하고 나서 DMF(0.244mℓ)를 주입하였다. RT에서 5분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 트라이에틸아민(5.11μℓ, 0.037 mmol)으로 처리하고 RT에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 메탄올 및 물로 희석시키고, 분취 LCMS(XBridge® C18 칼럼, 0.1% 트라이플루오로아세트산과 함께 수중 아세트나이트릴의 구배로 용리, 60 ml/분의 유량에서)를 통해 정제시켜 목적하는 생성물(2.20mg, 29.7%)을 백색 고체로서 제공하였다. C₂₂H₂₁F₄N₆O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 493.2; 확인치: 493.1.

[1825] 실시예 289. 8-아미노-N-(3-시아노-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-(메틸-d₃)아미노)-3-옥소프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복사아마이드 트라이플루오로아세트레이트



[1826]

[1827] 단계 1. 에틸 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-2-옥소아세테이트

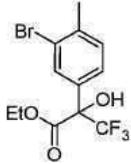


[1828]

[1829] 에틸 2-옥소-2-(p-톨릴)아세테이트(4.26g, 22.16 mmol)[Oakwood 023031]를 함유하는 둥근바닥 플라스크를 0℃로

냉각시키고, 황산(11.8ml, 222 mmol)으로 서서히 처리하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 유지하고, N-브로모석신 이미드(4.14g, 23.3 mmol)로 나누어서 처리하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물(25ml)과 MTBE(25ml)의 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이 반응 혼합물을 물/MTBE 혼합물로 서서히 첨가하였다. 수성층을 분리시키고, MTBE로 재추출하였다. 합한 유기층을 10% Na₂S₂O₃ 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 연황색 오일로 농축시켰다. 헥산(0% - 20%) 중 에틸 아세테이트를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(5.71g, 95.0%)을 연황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

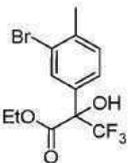
[1830] 단계 2. 에틸 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판오에이트



[1831]

[1832] 테트라하이드로퓨란(35.0ml) 중 에틸 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-2-옥소아세테이트(4.75g, 17.5 mmol)의 용액을 트라이메틸(트라이플루오로메틸)실란(3.63ml, 24.5 mmol)으로 처리하고 나서 탄산세슘(2.85g, 8.76 mmol)으로 처리하고 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 탄산세슘을 제거하였다. 여과액을 오일로 농축시키고 1시간 동안 진공하에 배치하였다. 조절의 오일을 테트라하이드로퓨란(35.0ml)로 희석시키고, 테트라하이드로퓨란 중 1.0M 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1.75ml, 1.75 mmol) 및 물(4.10ml)로 처리하고, 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트(2×)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 연황색 오일을 제공하였다. 헥산(0% - 20%) 중 에틸 아세테이트를 이용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(5.90g, 98.7%)을 연황색 오일로서 제공하였다. C₁₂H₁₃BrF₃O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 341.0, 343.0; 확인치: 341.0, 343.0.

[1833] 단계 3. 에틸 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판오에이트의 제1 용리 거울상이성질체

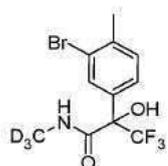


[1834]

[1835] 에틸 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판오에이트의 라세미 혼합물을 분취 카이랄 HPLC(Phenomenex Lux Amylose-1[21.2×250mm, 5 마이크론], 헥산 중 10% 에탄올로 용리, 20 ml/분의 유량에서, 1ml 에탄올 중 대략 81mg 장입)를 통해서 분리시켰다. 제1 용리 거울상이성질체는 5.1분의 체류 시간을 가졌다. 제2 용리 거울상이성질체는 6.5분의 체류 시간을 가졌다.

[1836] **피크 1:** ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 4.52 - 4.33 (m, 2H), 4.31 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.37(t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1837] 단계 4. 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-N-(메틸-d3)프로판아마이드

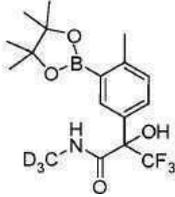


[1838]

[1839] 테트라하이드로퓨란(36.6ml) 중 에틸 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판오에이트(1.50g, 4.40 mmol)(단계 3으로부터 제1 용리 거울상이성질체) 및 메탄-d₃-아민 염산염(1.55g, 22.0 mmol)의 용

액을 트라이에틸아민(6.12ml, 44.0 mmol)으로 처리하고 0℃로 냉각시켰다. 이 반응 혼합물을 톨루엔 중 2.0M 트라이메틸알루미늄(11.0ml, 22.0 mmol)으로 5분에 걸쳐서 처리하고, RT에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 80℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 빙욕에서 냉각된 1N HCl(150ml)로 희석시켰다. 이 반응 혼합물을 RT로 가온시키고, 에틸 아세테이트(3×100ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 담황색 오일로 농축시켰다. 다이클로로메탄(0% - 10%) 중 메탄올을 이용한 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 목적하는 생성물(1.46g, 98.7%)을 무색 오일로서 제공하였다. C₁₁H₉D₃BrF₃NO₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 329.0, 331.0; 확인치: 329.1, 331.1.

[1840] 단계 5. 3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-N-(메틸-d₃)-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판아마이드



[1841]

[1842] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드 대신에 2-(3-브로모-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-N-(메틸-d₃)프로판아마이드를 사용해서 실시예 1, 단계 5의 절차에 따라서 제조하였다. C₁₇H₂₁D₃BF₃NO₄에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 377.2; 확인치: 377.1.

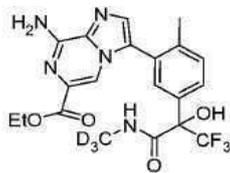
[1843] 단계 6. 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-N-(메틸-d₃)프로판아마이드



[1844]

[1845] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 1,1-다이플루오로-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올 대신에 3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-N-(메틸-d₃)-2-(4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)페닐)프로판아마이드를 사용해서 실시예 28, 단계 2의 절차에 따라서 제조하였다. C₁₇H₁₃D₃BrF₃N₅O₂에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 461.1, 463.1; 확인치: 461.0, 463.0.

[1846] 단계 7. 에틸 8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-((메틸-d₃)아미노)-3-옥소프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트



[1847]

[1848] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로판아마이드 대신에 2-(3-(8-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-메틸페닐)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시-N-(메틸-d₃)프로판아마이드를 사용해서 실시예 288, 단계 1의 절차에 따라서 제조하였다. C₂₀H₁₈D₃F₃N₅O₄에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 455.2; 확인치: 455.1.

[1849] 단계 8. 8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-((메틸-d₃)아미노)-3-옥소프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실산



[1850]

[1851] 목적하는 화합물은 출발 물질로서 메틸 8-아미노-3-(2-(메틸-d₃)-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트 대신에 에틸 8-아미노-3-(2-(메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-((메틸-d₃)아미노)-3-옥소프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실레이트를 사용해서 실시예 81, 단계 8의 절차에 따라서 제조하였다. C₁₈H₁₄D₃F₃N₅O₄에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 427.1; 확인치: 427.2.

[1852] 단계 9. 8-아미노-N-(3-시아노-1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-((메틸-d₃)아미노)-3-옥소프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복스아마이드, TFA

[1853] 목적하는 화합물은, 출발 물질로서, 8-아미노-3-(5-(3-아미노-1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-옥소프로판-2-일)-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실산 대신에 8-아미노-3-(2-메틸-5-(1,1,1-트라이플루오로-2-하이드록시-3-((메틸-d₃)아미노)-3-옥소프로판-2-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카복실산을 그리고 3-플루오로바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민 염산염 대신에 3-아미노-4,4,4-트라이플루오로부탄나이트릴을 사용해서, 실시예 288, 단계 3의 절차에 따라서 제조하였다. C₂₂H₁₇D₃F₆N₇O₃에 대한 LCMS (M+H)⁺: m/z = 547.2; 확인치: 547.2.

[1854] 실시예 A. THP-1 RPS6 ELISA 검정

[1855] 세포 용해물에서 인산화 리보솜 단백질(Phosphorylated Ribosomal Protein) S6(RPS6)을 측정하기 위하여, THP-1 세포(인간 급성 단핵구 백혈병)는 ATCC(버지니아주 머내서스 소재)로부터 구입하고 10% FBS와 함께 RPMI(Gibco/Life Technologies, 캘리포니아주 칼즈배드 소재)에서 유지한다. 검정을 위하여, THP-1 세포를 RPMI에서 하룻밤 혈청 기아시키고, 이어서 소정 농도 범위의 시험 화합물의 존재 또는 부재 하에, 96-웰 평탄한 -바닥 조직 배양액 처리 플레이트(Corning, 뉴욕주 코닝 소재)에서 RPMI(90μl 중 2×10⁵개 세포/웰)에 도말한다. 덮개 씌운 플레이트를 2시간 동안 37°C, 5% CO₂에서 인큐베이팅하고, 이어서 10nM MCP-1(MYBioSource, 캘리포니아주 샌디에이고 소재)로 또는 이것 없이 15분 동안 37°C, 5% CO₂에서 처리한다. 플레이트를 1600 RPM으로 원심분리시키고, 상청액을 제거한다. 세포를 습한 얼음 상에서 30분 동안 Protease Inhibitor(Calbiochem/EMD, 독일), PMSF(Sigma, 미주리주 세인트루이스 소재), HALTS(Thermo Fisher, 일리노이주 록퍼드 소재)와 함께 Lysis Buffer(Cell Signaling, 매사추세츠주 덴버스 소재)에 용해시킨다. 세포 용해물을 시험 전에 -80°C에서 냉동시킨다. 용해물은 인간/마우스/랫트 포스포-RPS6 ELISA(R&D Systems, Inc. 미네소타주 미니애폴리스 소재)에서 시험한다. 플레이트는 540의 파장 보정과 함께 450nm로 설정된 마이크로플레이트 리더(SpectraMax M5 - Molecular Devices, LLC, 캘리포니아주 서니베일 소재)를 사용해서 측정된다. IC₅₀ 결정은 GraphPad Prism 5.0 소프트웨어를 사용해서 저해제의 농도의 log 대 저해제 퍼센트 저해의 곡선을 적합화시킴으로써 수행된다.

[1856] 실시예 B. PI3K-γ 섬광근접검정법

[1857] 재료

[1858] [γ-³³P]ATP(10 mCi/ml) 및 밀배아응집소(Wheat Germ Agglutinin: WGA) YSi SPA 섬광 비드는 Perkin-Elmer(매사추세츠주 월섬 소재)로부터 구입하였다. 지질 키나제 기질인, D-미요-포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트 (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-다이-O-옥타노일글리세릴, 3-O-포스포 연결된(PIP₂), CAS 204858-53-7은 Echelon Biosciences(유타주 솔트레이크시티 소재)로부터 구입하였다. PI3K γ(p110 γ) 재조합 인간 단백질은 Life technology(뉴욕주 그랜다일랜드 소재)로부터 구입하였다. ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS 및 CHAPS는 Sigma-Aldrich(미주리주 세인트루이스 소재)로부터 구입하였다.

[1859] 키나제 반응은 25μl의 최종 용적에서 Thermo Fisher Scientific으로부터의 폴리스타이렌 384-웰 Greiner Bio-one 화이트 플레이트에서 수행하였다. 저해제를 먼저 DMSO에 연속 희석시키고 플레이트 웰에 첨가하고 나서 다

른 반응 성분을 첨가하였다. 검정법에서의 DMSO의 최종 농도는 2%였다. PI3K γ 검정법은 실온에서 20mM MOPS, pH 6.7, 10mM $MgCl_2$, 5mM DTT 및 CHAPS 0.03%에서 수행하였다. 반응은 ATP의 첨가에 의해 개시되었고, 최종 반응 혼합물은 20 μ M PIP2, 2 μ M ATP, 0.5 μ Ci [γ -³³P] ATP, 13nM PI3K γ 로 구성되었다. 반응물을 120분 동안 인큐베이팅하고, \odot 치 버퍼(quench buffer): 163mM 인산칼륨 pH 7.8, 20% 글리세롤, 25mM EDTA에 현탁된 40 μ l SPA 비드의 첨가에 의해 종결시켰다. SPA 비드의 최종 농도는 1.0 mg/ml이다. 플레이트 밀봉 후에, 플레이트를 실온에서 하룻밤 진탕시키고 1500 rpm에서 10분 동안 원심분리시키고, 생성물의 방사능은 Topcount (Perkin-Elmer) 상에서 섬광 계수함으로써 결정하였다. IC₅₀ 결정은 GraphPad Prism 6.0 소프트웨어를 사용해서 저해제 농도의 log 대 용매 대조군 활성도의 퍼센트의 곡선을 적합화시킴으로써 수행되었다.

[1860] **실시예 C. PI3K δ 섬광근접검정법**

[1861] 재료

[1862] [γ -³³P]ATP(10 mCi/ml) 및 밀배아응집소(Wheat Germ Agglutinin: WGA) YSi SPA 섬광 비드는 Perkin-Elmer(매사추세츠주 윌섬 소재)로부터 구입하였다. 지질 키나제 기질인, D-미요-포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트 (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-다이-O-옥타노일글리세릴, 3-O-포스포 연결된(PIP₂), CAS 204858-53-7은 Echelon Biosciences(유타주 솔트레이크시티 소재)로부터 구입하였다. PI3K δ (p110 δ /p85 α) 재조합 인간 단백질은 Eurofins(미주리주 세인트 찰스 소재)로부터 구입하였다. ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS 및 CHAPS는 SigmaAldrich(미주리주 세인트루이스 소재)로부터 구입하였다.

[1863] 키나제 반응은 25 μ l의 최종 용적에서 Thermo Fisher Scientific으로부터의 폴리스타이렌 384-웰 Greiner Bio-one 화이트 플레이트에서 수행하였다. 저해제를 먼저 DMSO에 연속 희석시키고 플레이트 웰에 첨가하고 나서 다른 반응 성분을 첨가하였다. 검정법에서의 DMSO의 최종 농도는 2%였다. PI3K δ 검정법은 20mM MOPS, pH 6.7, 10mM $MgCl_2$, 5mM DTT 및 CHAPS 0.03%에서 실온에서 수행하였다. 반응은 ATP의 첨가에 의해 개시하였으며, 최종 반응 혼합물은 20 μ M PIP2, 2 μ M ATP, 0.5 μ Ci [γ -³³P] ATP, 3.4nM PI3K δ 로 구성되었다. 반응물을 120분 동안 인큐베이팅하고, \odot 치 버퍼: 163mM 인산칼륨 pH 7.8, 20% 글리세롤, 25mM EDTA에 현탁된 40 μ l SPA 비드의 첨가에 의해 종결시켰다. SPA 비드의 최종 농도는 1.0 mg/ml이다. 플레이트 밀봉 후에, 플레이트를 실온에서 하룻밤 진탕시키고 1500 rpm에서 10분 동안 원심분리시키고, 생성물의 방사능은 Topcount (PerkinElmer) 상에서 섬광 계수함으로써 결정되었다. IC₅₀ 결정은 GraphPad Prism 6.0 소프트웨어를 이용해서 저해제 농도의 로그에 대해서 용매 대조군 활성도의 퍼센트의 곡선을 적합화시킴으로써 수행되었다.

[1864] 실시예의 화합물은 실시예 A, B 및 C에 기재된 검정법으로 시험되었고, 표 23에 나타난 IC₅₀값을 갖는 것으로 확인되었다.

표 23

실시예 번호	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
1	+	++	##
2	+	+++	###
3	+	+++	-
4	+	++	##
5	+	++	###
6	+	++	##
7	+	++	-
8	+	+++	###
9	+	++	##
10	+	+	##
11	+	+	##
12	+	+	#
13	+	++	##
14	+	++	#
15	+	++	##
16	+	++	###
17	+	+++	-
18	+	++	##
19	+	++	####
20	+	+	##
21	+	+	##
22	+	+	##
23	+	+++	###
24	+	+++	###
25	+	++	##
26	+	+++	###
27	+	++	##
28	+	+	##
29	+	++	##
30	+	++	##
31	+	++	##
32	+	+++	-
33	+	++	#
34	+	+	##
35	+	+	#
36	+	+	##
37	+	+	#
38	+	+	#

[1865]

실시예 번호	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
39	+	+	#
40	+	+	##
41	+	++	##
42	+	++	##
43	+	++	###
44	+	+	#
45	+	+	##
46	+	++	#
47	+	+	#
48	+	++	##
49	+	++	##
50	+	++	##
51	+	+	#
52	+	++	##
53	+	-	-
54	+	-	-
55	+	-	-
56	+	-	-
57	+	-	-
58	++	-	-
59	+	+++	-
60	+	+++	####
61	+	++	##
62	+	++	####
63	+	++	##
64	+	+++	-
65	+	++	-
66	+	+	#
67	+	++	-
68	+	+	-
69	+	+	#
70	+	+	#
71	+	+	#
72	+	++	#
73	+	++	###
74	+++	+++	-
75	+	++	##
76	+	++	##
77	+	++	-
78	+	++	##
79	+	+++	##
80	+	+++	-

[1866]

실시에 번호	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
81	+	+	##
82	+	+	#
83	+	++	#
84	+	++	##
85	+	+++	##
86	+	++	##
87	+	+	##
88	+	++	##
89	+	+	#
100	+	++	##
106	+	++	##
108	+	+	#
112	+	+++	###
117	+	+++	####
118	+	+	#
120	+	++	####
128	+	+	#
129	+	+	#
136	+	++	#
162	+	++	##
169	++	+++	-
173	++	+++	-
207	+	+	#
208	+	+	#
211	+	++	-
212	+	++	-
214	+	++	##
221	+	++	-
224	++	+++	-
233	+	++	##
235	+	++	-
253	+	++	##
255	+	+	#
260	+	++	###
262	+	++	####
264	+	+	#
267	+	+	#
268	+	++	##
277	++	++	-
278	+	++	##
279	+	++	-
283	+	+	####

[1867]

실시에 번호	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
284	+	++	#
285	+	+++	##
288	+	++	#
289	+	++	#

+는 100 nM 이하의 IC₅₀을 지칭하고; ++는 500 nM 이하의 IC₅₀을 지칭하고; +++는 2000 nM 미만의 IC₅₀을 지칭하고; ++++는 2000 nM 이상의 IC₅₀을 지칭한다.
#은 100 nM 이하의 IC₅₀을 지칭하고; ##은 500 nM 이하의 IC₅₀을 지칭하고; ###은 1000 nM 미만의 IC₅₀을 지칭하고; ####은 1000 nM 이상의 IC₅₀을 지칭한다.

[1868]

-는 데이터를 입수 가능하지 않음을 지칭한다.

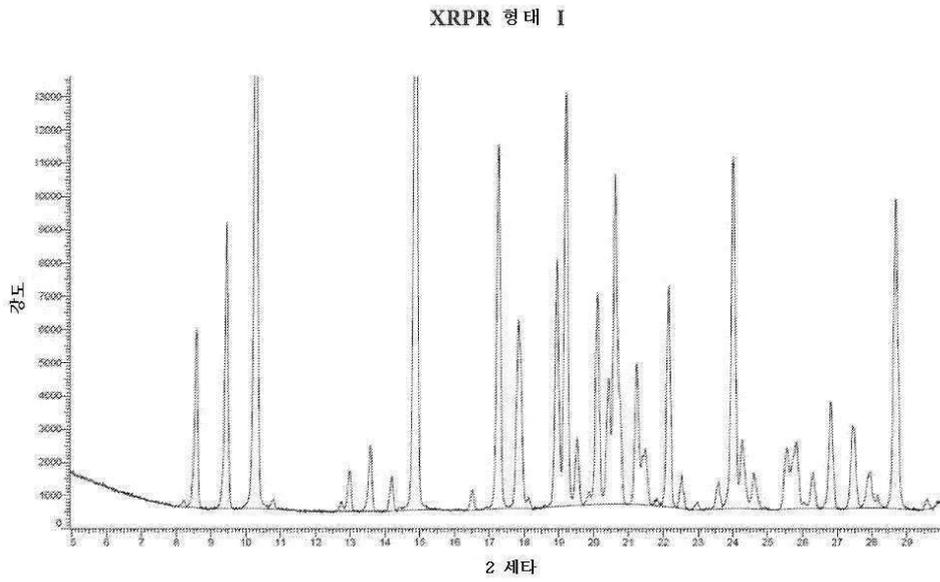
[1869]

본 명세서에 기재된 것들 이외에 본 발명의 각종 변형이 상기 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 또한 첨부된 청구범위의 범주 내인 것으로 의도된다. 본 출원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 공보를

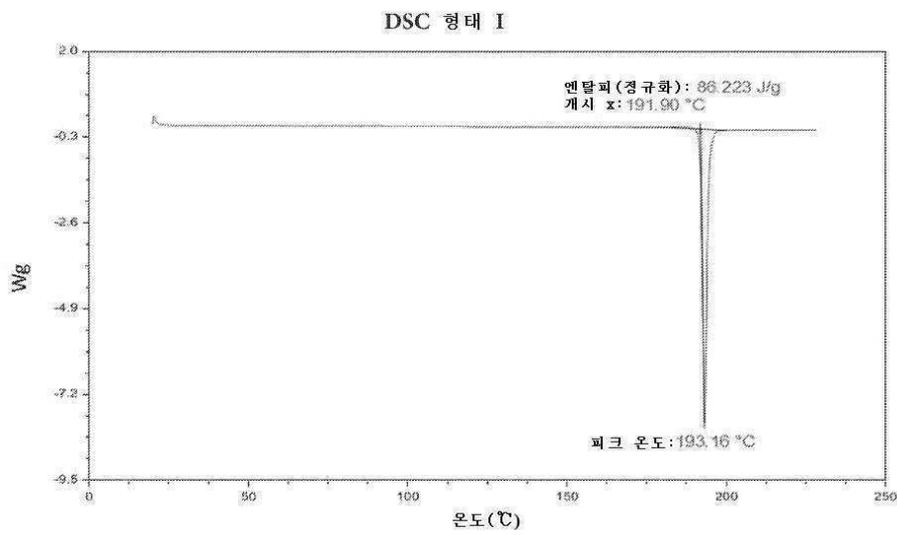
비롯하여 각각의 문헌은 이들의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 편입된다.

도면

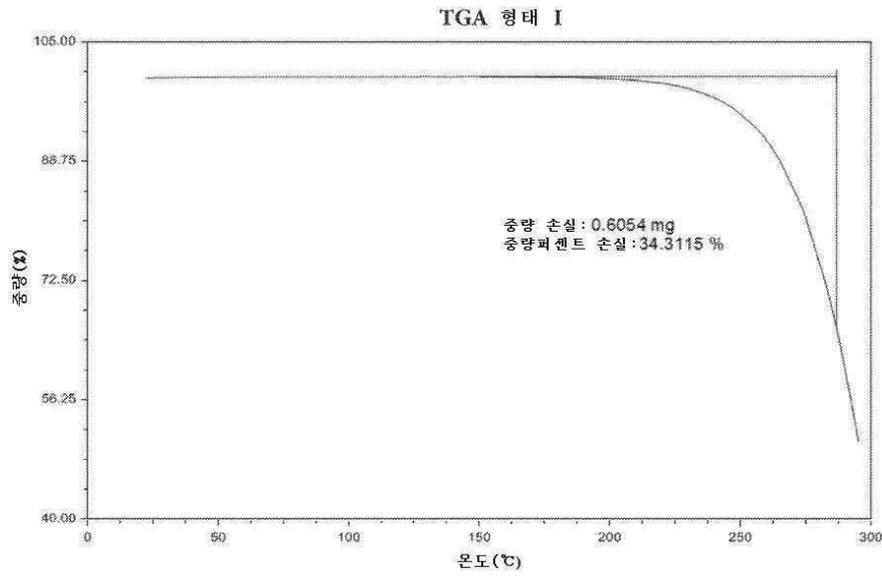
도면1



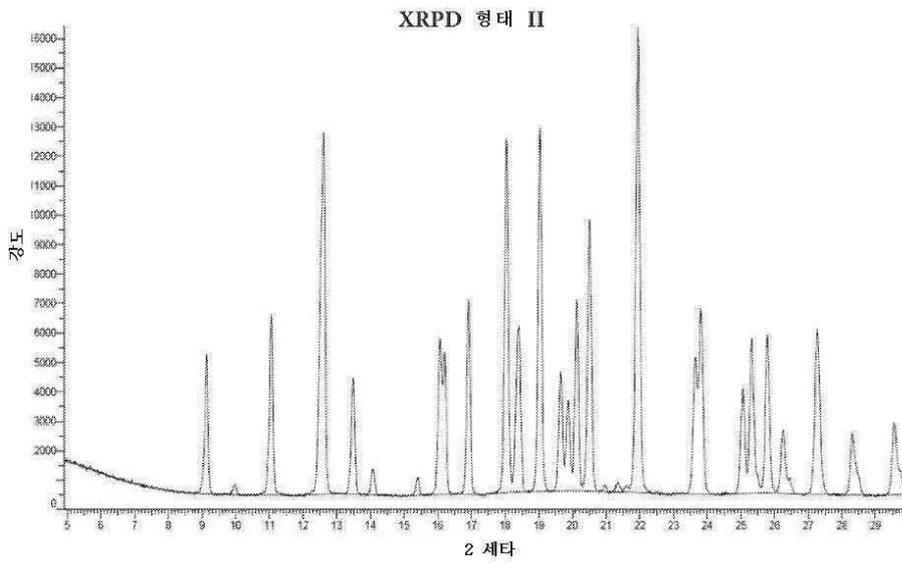
도면2



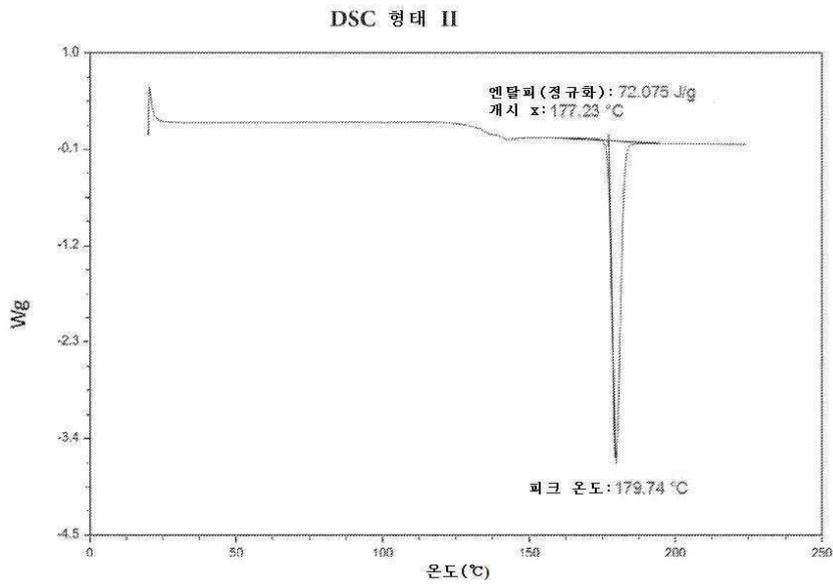
도면3



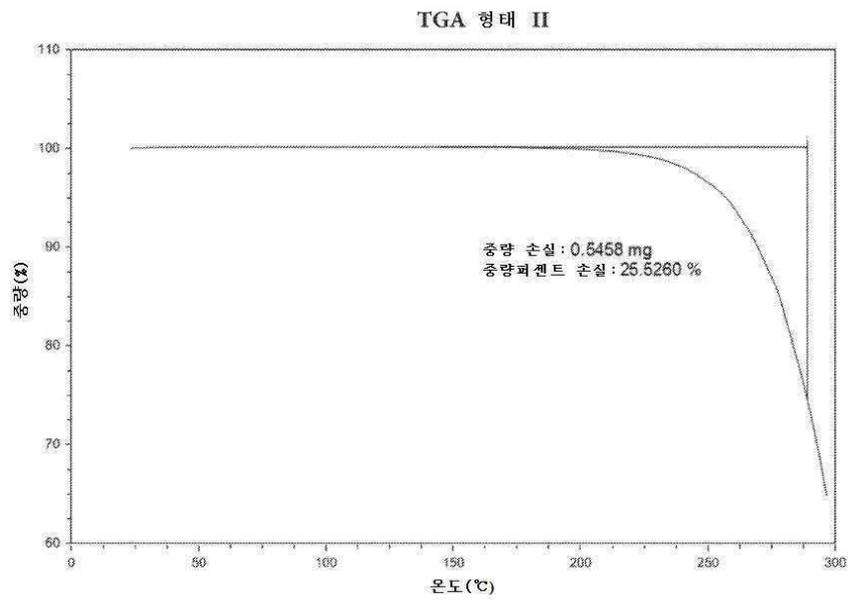
도면4



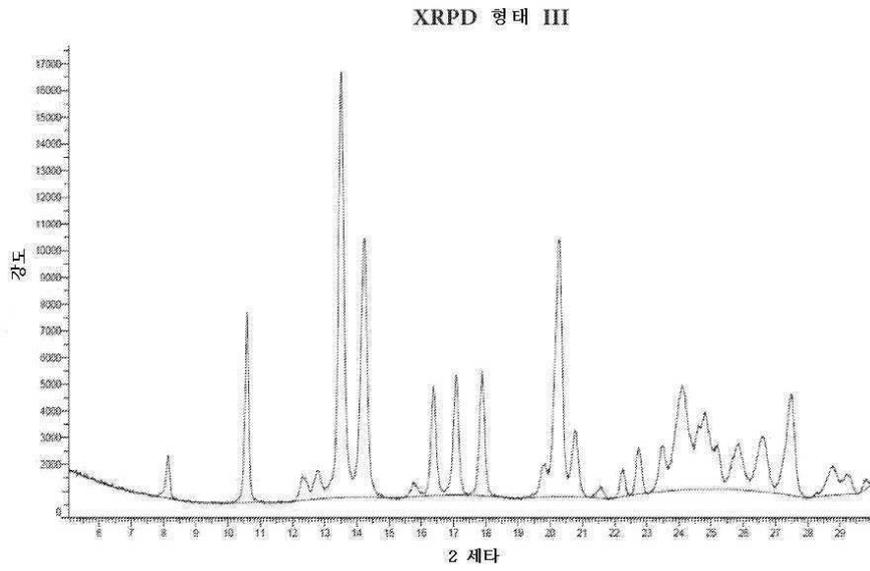
도면5



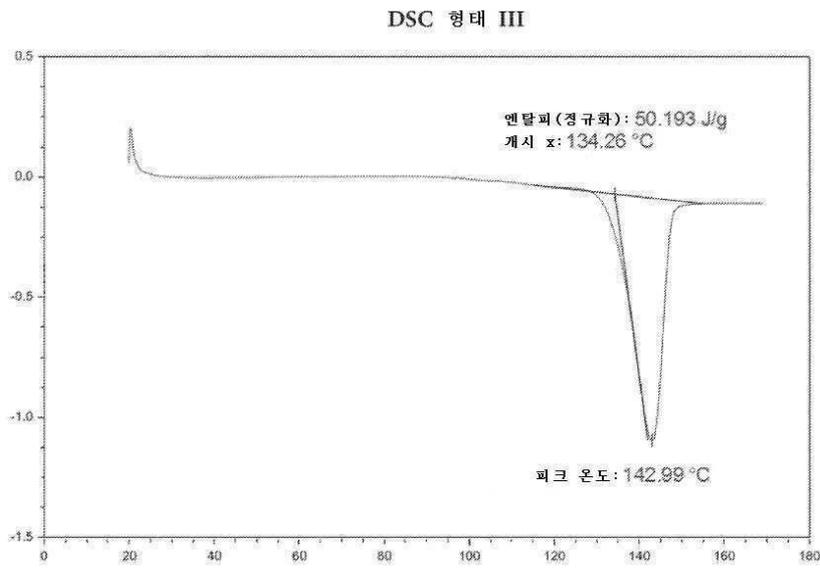
도면6



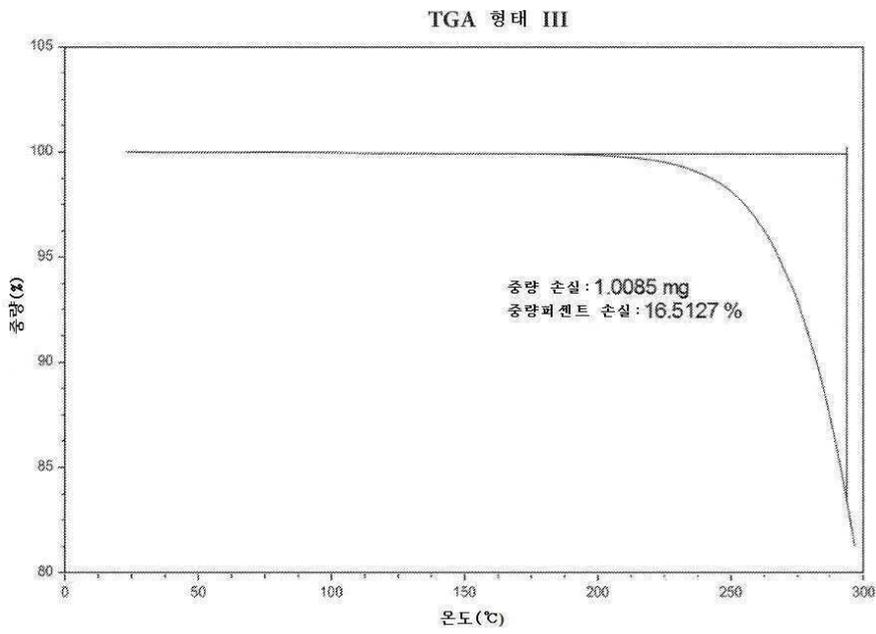
도면7



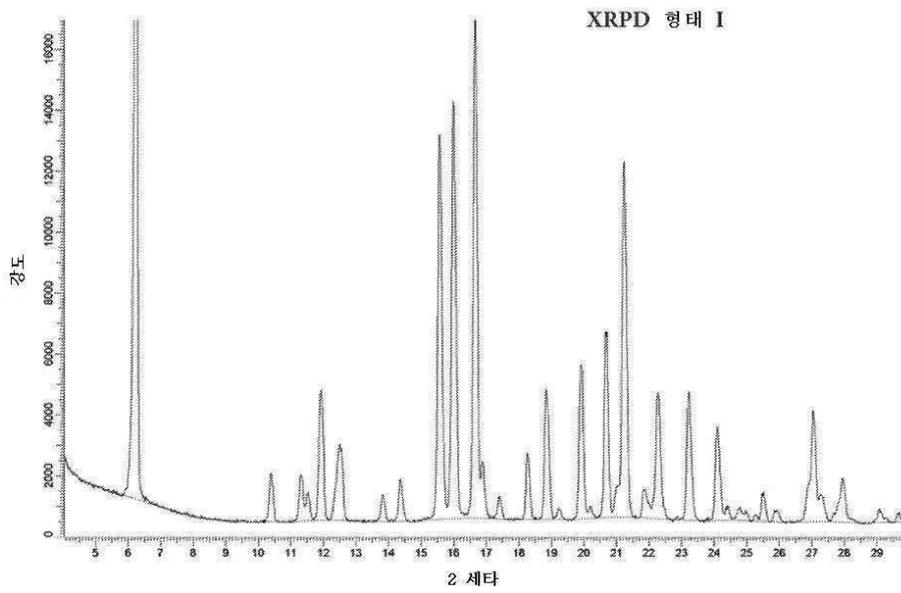
도면8



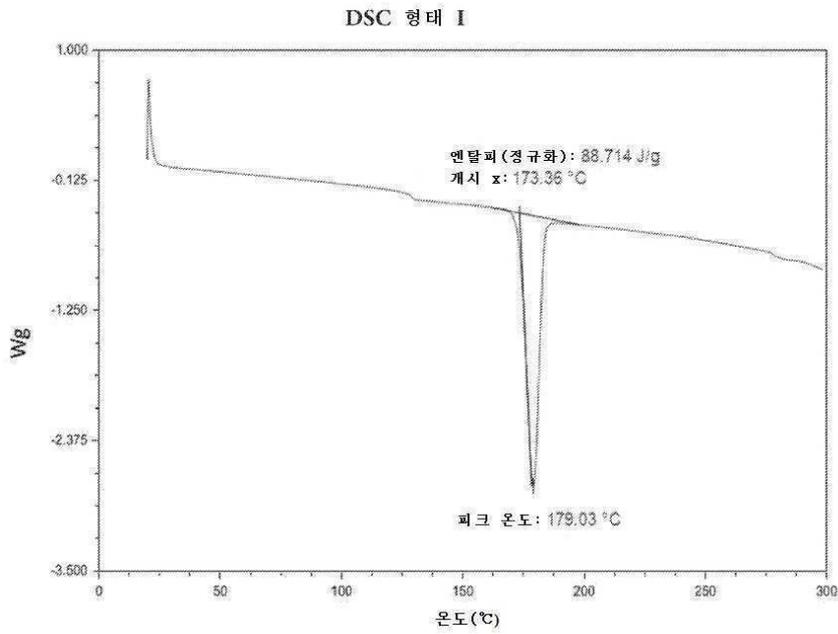
도면9



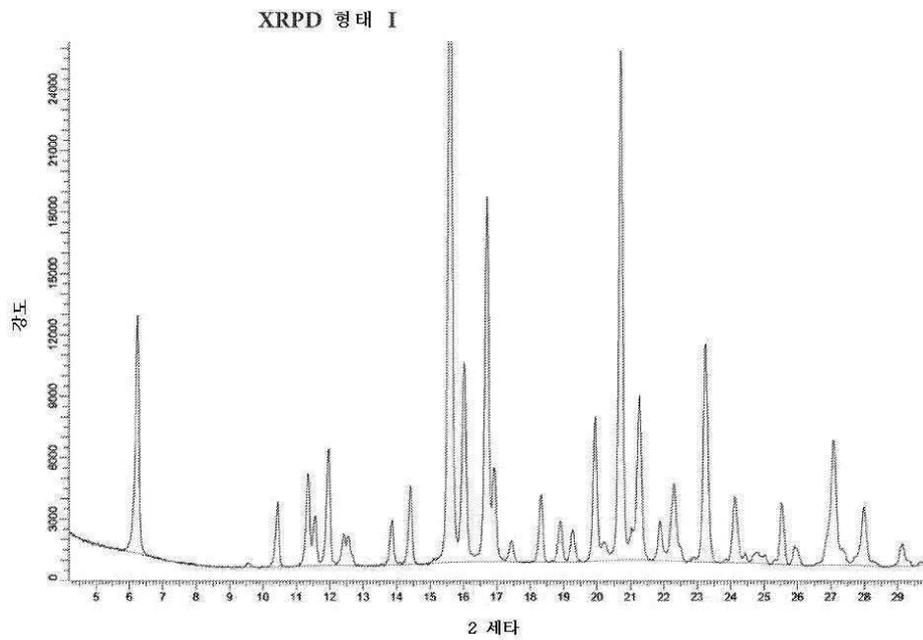
도면10



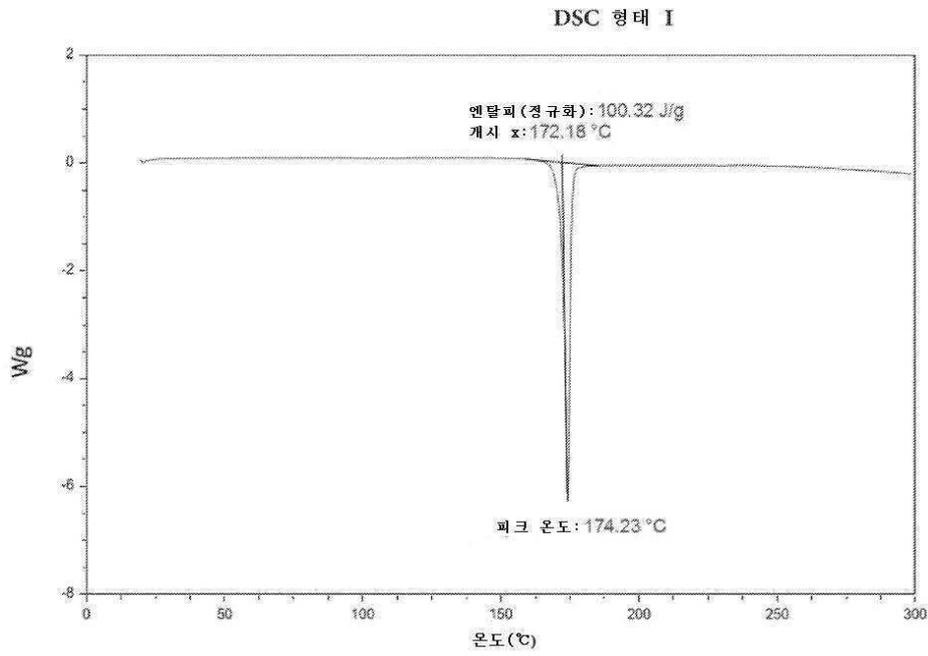
도면11



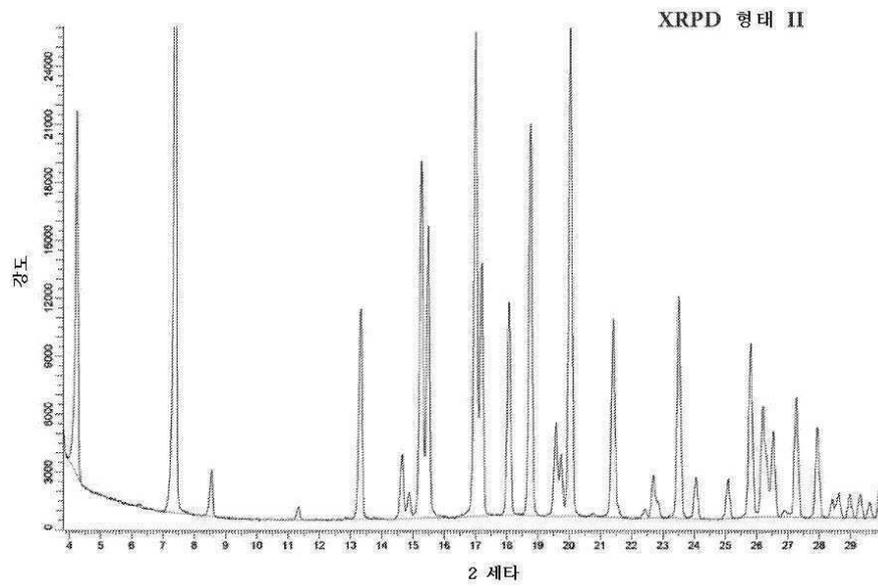
도면12



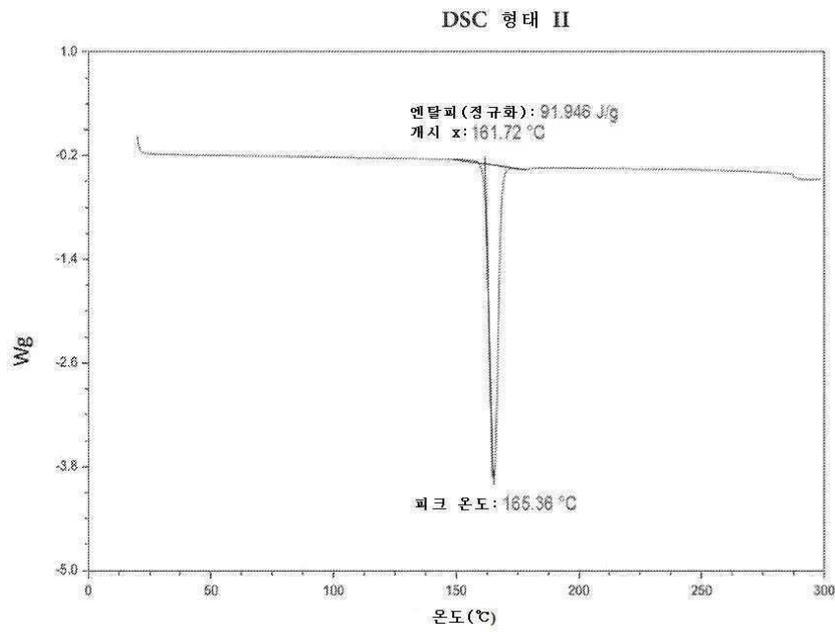
도면13



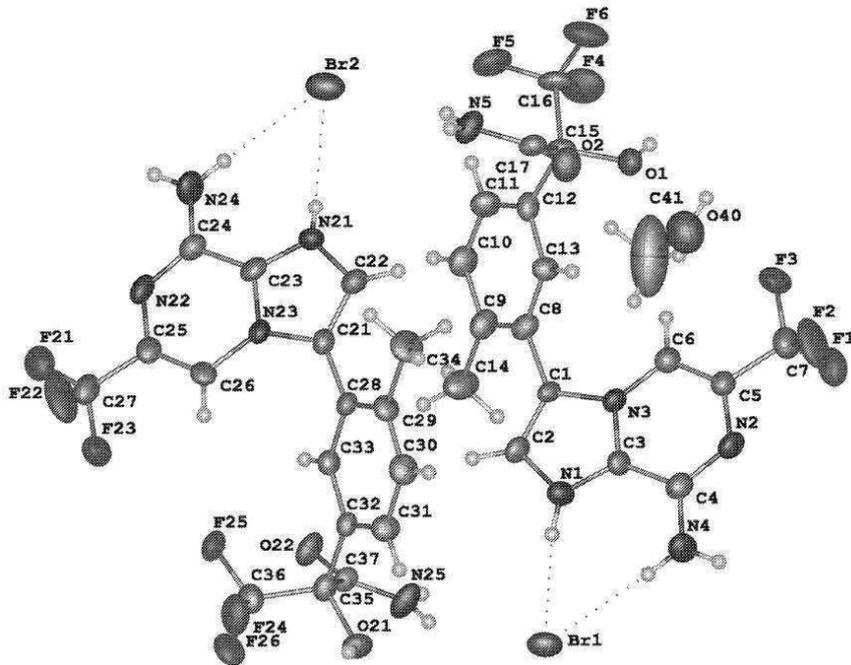
도면14



도면15



도면16a



도면16b

