(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0093696
(43) 공개일자 2020년08월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/14 (2006.01) *A61K 31/4375* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *C07D 495/14* (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/14 (2013.01)
A61K 31/4375 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7021884(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년06월12일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2015-7000701
원출원일자(국제) 2013년06월12일
심사청구일자 2018년06월12일
(85) 번역문제출일자 2020년07월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/045309
(87) 국제공개번호 WO 2014/007951
국제공개일자 2014년01월09일
(30) 우선권주장
61/659,245 2012년06월13일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
인사이트 홀딩스 코포레이션
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
(72) 발명자
우 량싱
미국 델라웨어주 19082 윌밍턴 이스트뷰 레인 3708
장 콜린
미국 펜실베이니아주 19002 앰블러 다니엘 드라이브 309
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

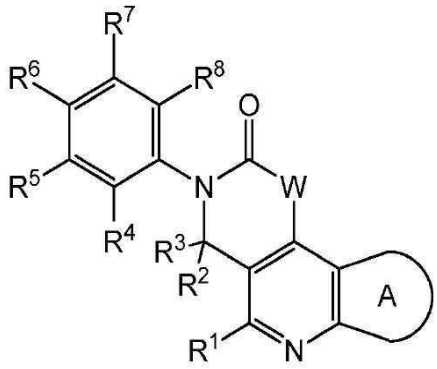
전체 청구항 수 : 총 60 항

(54) 발명의 명칭 **FGFR 억제제로서 치환된 트리사이클릭 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 하나 이상의 FGFR 효소의 억제제이고 암과 같이 FGFR-연관된 질환의 치료에서 유용한 식 I의 트리사이클릭 화합물, 및 이의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[식 I]



(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
C07D 495/14 (2013.01)
C07D 498/14 (2013.01)

(72) 발명자
허 춘홍
미국 펜실베이니아주 19317 채즈 포드 매그놀리아 웨이 40
쑨 야핑
미국 델라웨어주 19707 호케신 선플라워 써클 610
루 량
미국 델라웨어주 19707 호케신 선플라워 써클 605
첸 딩-취안
미국 델라웨어주 19702 뉴어크 도널드 프레스톤 드라이브 10
쉬 메이중
미국 델라웨어주 19707 호케신 프리츠 코트 8
줘 진충
미국 펜실베이니아주 19060 가넷 밸리 포우드 드라이브 17
야오 원칭
미국 펜실베이니아주 19317 채즈 포드 매그놀리아 웨이 45

(30) 우선권주장
61/691,463 2012년08월21일 미국(US)
61/740,012 2012년12월20일 미국(US)
61/774,841 2013년03월08일 미국(US)

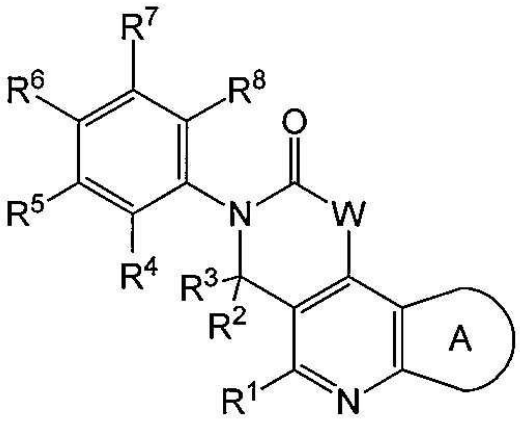
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

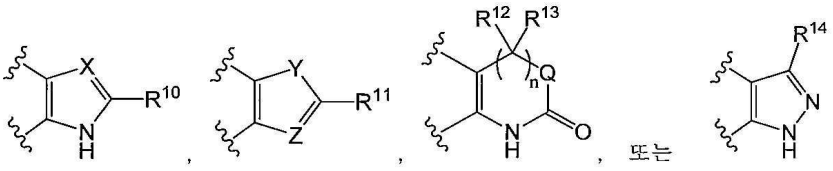
[식 I]



여기서:

W는 O 또는 $CR^{17}R^{18}$이고;

고리 A는



이고;

X는 CR^{15} 또는 N이고;

Y는 NR^{16}, O, 또는 S이고;

Z는 N 또는 CH이고;

Q는 부재, O, NR^{16a}, 또는 $CR^{12a}R^{13a}$이고;

n은 0 또는 1이고, 여기서, n이 0일 때, 이때 Q는 부재하지 않고;

R^1은 H, NR^AR^B, 할로, 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R^2 및 R^3 각각은 H, CN, $C(O)NR^cR^d$, 및 C_{1-7} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-7} 알킬은 할로, OR^a, CN, NR^cR^d, 및 $C(O)NR^cR^d$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

또는 R^2 및 R^3은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-7 원 사이클로알킬 고리 또는 4-7 원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고, 이들 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, 및 $NR^cC(O)OR^a$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임

의로 치환되고;

R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, 및 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, 및 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} , R^{12a}, R^{13a}, R^{14}, R^{15}, R^{17}, 및 R^{18} 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{10a}는 Cy^2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐 각각은 Cy^2, 할로, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

또는 R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 그룹 또는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이들 각각은 Cy^2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 Cy^2, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$,

$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

또는 R^{12a} 및 R^{13a}는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 그룹 또는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이들 각각은 Cy^2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 Cy^2, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

또는 R^{17} 및 R^{18}은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 그룹 또는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이들 각각은 Cy^2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a3}, SRa3, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 Cy^2, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

R^{16} 및 R^{16a} 각각은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, 아릴-C_{1-4} 알킬, 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, 아릴-C_{1-4} 알킬, 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬 각각은 Cy^3, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, 및 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐 각각은 Cy^3, 할로, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, 및 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

R^A 및 R^B 각각은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 또는 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-4}

알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬은 OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

Cy^2 및 Cy^3은 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, 및 R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, 및 R^{d5}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

또는 임의의 R^c 및 R^d는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

또는 임의의 R^{c1} 및 R^{d1}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알

킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

또는 임의의 R^{c3} 및 R^{d3}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

또는 임의의 R^{c4} 및 R^{d4}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

또는 임의의 R^{c5} 및 R^{d5}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$

로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{e1}, R^{e3}, R^{e4}, 및 R^{e5}은 H, C_{1-4} 알킬, CN, OR^{a6}, SR^{b6}, $S(O)_2R^{b6}$, $C(O)R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, 및 R^{d6}은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 C_{2-4} 알키닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 C_{2-4} 알키닐은, OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

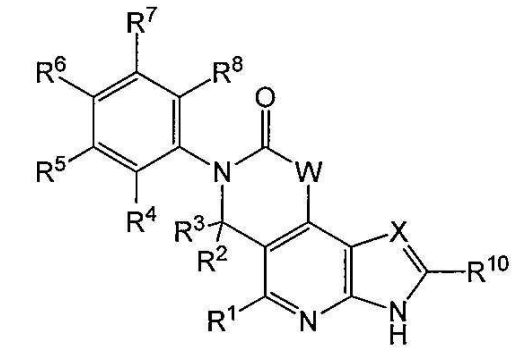
또는 임의의 R^{c6} 및 R^{d6}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고;

각각의 R^{e6}은 H, C_{1-4} 알킬, 및 CN으로부터 독립적으로 선택된다.

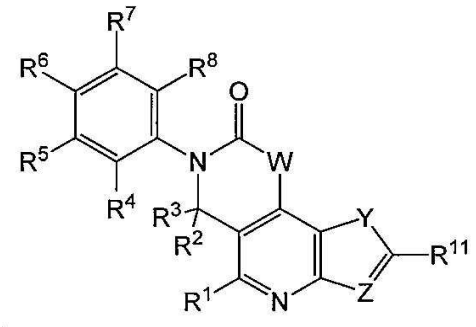
청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 II, III, 또는 IV를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

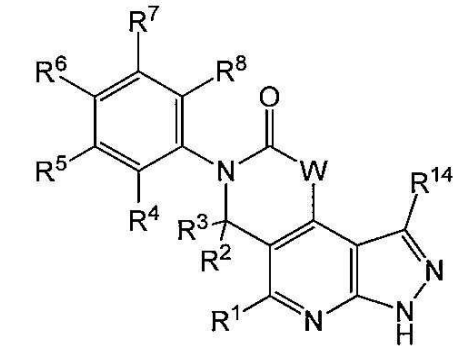
[식 II]



[식 III]



[식 IV]



청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, W가 O인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, W가 $CR^{17}R^{18}$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^{17} 및 R^{18} 각각이 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, 및 CN 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^{17} 및 R^{18} 각각이 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^{17} 및 R^{18} 각각이 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^{17} 및 R^{18} 이, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_{3-7} 사이클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{1}, R^{2}, 및 R^{3}가 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 각각이 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, CN, 및 OR^{a1}로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 각각이 H, 할로, 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 및 R^7이 둘다 메톡시이고 R^4, R^6, 및 R^8 각각이 H 및 할로로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^4가 할로이고, R^5가 메톡시이고, R^6이 H이고, R^7이 메톡시이고, R^8가 할로인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 식 II를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, X가 CR^{15}인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, X가 CH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{15}가 H, 또는 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된 5-10 원 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{10}은 H, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, 또는 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$이고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각이 Cy^2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐 각각은 Cy^2, 할로, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}이 H, 메틸, 에틸, 페닐, 피라졸릴, 피페리디닐, 테트라하이드로피리디닐, CN, 또는 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$이고, 여기서 상기 메틸, 에틸, 페닐, 피라졸릴, 피페리디닐, 및 테트라하이드로피리디닐 각각은 Cy^2, $NR^{c3}R^{d3}$, 및 OR^{a3}로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}이 H, (4-메틸피페라진-1-일)페닐, 1-메틸-1H-피라졸릴, 1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸릴, 메틸아미노카보닐, 시아노, 1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 1-메틸피페리딘-4-일, 디메틸아미노카보닐, (3-하이드록시아제티딘-1-일)카보닐, (3-하이드록시피롤리딘-1-일)카보닐, (4-메틸피페라진-1-일)카보닐, 사이클로프로필아미노카보닐, (3-시아노피롤리딘-1-일)카보닐, (3-하이드록시피페리딘-1-일)카보닐, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, (4-메틸피페라진-1-일)카보닐, 모폴린-4-일카보닐, 또는 (4,4-디플루오로피페리딘-1-일)카보닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}이 4-7 원 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 상기 4-7 원 헤테로사이클로알킬은 모폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 및 아제티디닐로부터 선택되고, 여기서 상기 4-7 원 헤테로사이클로알킬은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, CN, OR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, 및 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}이 H, (4-메틸피페라진-1-일)페닐, 1-메틸-1H-피라졸릴, 1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸릴, 메틸아미노카보닐, 시아노, 1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 1-메틸피페리딘-4-일, 디메틸아미노카보닐, (3-하이드록시아제티딘-1-일)카보닐, (3-하이드록시피롤리딘-1-일)카보닐, (4-메틸피페라진-1-일)카보닐, 사이클로프로필아미노카보닐, (3-시아노피롤리딘-1-일)카보닐, (3-하이드록시피페리딘-1-일)카보닐, 모폴린-4-일메틸, (4-메틸피페라진-1-일)메틸, 4-에틸피페라진-1-일)메틸, 4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]메틸, 시아노에틸피페라지닐메틸, 시아노피페리디닐메틸, 시아노파이로리디닐메틸, (1-메틸피페리딘-4-일)아미노메틸, (테트라하이드로푸란-3-일아미노)메틸, 1H-이미다졸-1-일메틸, 1H-피라졸-1-일메틸, (1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸, 2-피리딘-2-일에틸, 2-모폴린-4-일에틸, 2-(디에틸아미노)에틸, 2-(3-플루오로아제티딘-1-일)에틸, 2-(3-메톡시아제티딘-1-일)에틸, (4-에틸피페라진-1-일)메틸, 3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]메틸, 2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸, (피리딘-3-일옥시)메틸, (2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸, (3-시아노아제티딘-1-일)메틸, (3-플루오로아제티딘-1-일)메틸, 또는 (3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}이 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 식 III를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

제1항 내지 제13항 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 CH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

제1항 내지 제13항, 제24항 및 제25항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 S인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

제1항 내지 제13항 및 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}이 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 28

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 식 IV를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 29

제1항 내지 제13항 및 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14}가 H, C_{1-6} 알킬, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, 또는 CN이고; 상기 C_{1-6} 알킬 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각이 R^{10a}으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개 치환기로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 30

제1항 내지 제13항 및 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14}가 H, 메틸, 1-메틸피페리디닐, CN, 시아노메틸, 또는 2-하이드록시에틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 31

제1항 내지 제13항 및 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14}가 R^{10a}로 임의로 치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

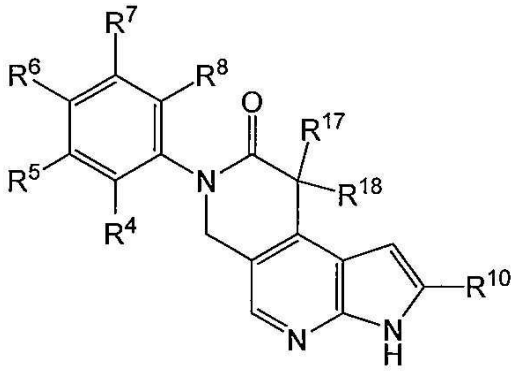
청구항 32

제1항 내지 제13항 및 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14}가 (4-에틸피페라진-1-일)페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 33

제1항에 있어서, 식 IIb를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

[식 IIb]



청구항 34

제33항에 있어서, R^4가 할로이고, R^5가 메톡시이고, R^6이 H이고, R^7이 메톡시이고, R^8이 할로인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, R^{17} 및 R^{18} 각각이 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 각각이 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 36

제33항 또는 제34항에 있어서, R^{17} 및 R^{18} 둘다가 C_{1-6} 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

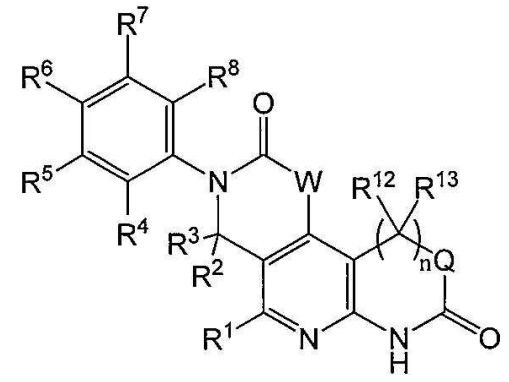
청구항 37

제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}이 H, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, 또는 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$이고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각이 Cy^2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐 각각이 Cy^2, 할로, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개 치환기로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 38

제1항에 있어서, 식 V를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

[식 V]



청구항 39

제1항 또는 제38항에 있어서, W가 $CR^{17}R^{18}$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 40

제1항, 제38항 및 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R^1, R^2, 및 R^3 각각이 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 41

제1항 및 제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 각각이 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, CN, 및 OR^{a1}로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 42

제1항 및 제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 각각이 H, 할로, 및 메톡시로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 43

제1항 및 제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 및 R^7 둘다가 메톡시이고, R^4, R^6, 및 R^8 각각이 H 및 할로로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 44

제1항 및 제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R^4가 할로이고, R^5가 메톡시이고, R^6이 H이고, R^7이 메톡시이고, R^8이 할로인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 45

제1항 및 제38항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, Q가 부재인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 46

제1항 및 제38항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, Q가 O, NR^{16a}, 또는 $CR^{12a}R^{13a}$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 47

제1항 및 제38항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12} 및 R^{13} 각각이 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 48

제1항 및 제38항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12} 및 R^{13} 이, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_{3-7} 사이클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 49

제1항, 제38항 및 제45항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, n이 1이고, Q가 부재인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 50

하기로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온;

3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,7-디하이드로피라졸로[4',3':5,6]피리도
[3,4-e][1,3]옥사진-2(3H)-온,

7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-6',7'-디하이드로스피로[사이클로프로판-1,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-8'(3'H)-온;

7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온;

7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-6',7'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-8'(3'H)-온;

7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-6',7'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-8'(3'H)-온;

7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2,3,5,6,6',7'-헥사하이드로스피로[피란-4,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-8'(3'H)-온;

7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-6',7'-디하이드로스피로[피페리딘-4,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-8'(3'H)-온;

7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-(모폴린-4-일메틸)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온;

7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온;

7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]-9,9-디메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온;

1-{[7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-2-일]메틸}피페리딘-4-카보니트릴;

7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-{[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]메틸}-9,9-디메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온;

7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-{[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]메틸}-9,9-디메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온;

7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-(2-모폴린-4-일에틸)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온;

7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]-9,9-디메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온;

7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온;

7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-[(3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸]-9,9-디메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온; 및

7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-[(3-플루오로아제티딘-1-일)메틸]-9,9-디메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 52

FGFR 효소를 제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 시험관내에서 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내에서 FGFR 효소를 억제하는 방법.

청구항 53

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 암을 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 암이 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막 암, 위암, 두경부암, 신장암, 간암, 폐암, 난소암, 전립선암, 식도암, 담낭암, 췌장암, 갑상선암, 피부암. 백혈병, 다발성 골수종, 만성 림프구성 림프종, 성인 T 세포 백혈병, B-세포 림프종, 급성 골수성 백혈병, 호지킨 또는 비-호지킨 림프종, 발덴스트롬 매크로글로불린혈증, 모발상 세포 림프종, 버킷 림프종, 교모세포종, 흑색종, 및 횡문육종으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 55

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 골수증식성 장애를 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 골수증식성 장애가 진성 적혈구증가증, 진성 고혈소판증, 및 일차 골수섬유증으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 57

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 골격 또는 연골세포 장애를 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 골격 또는 연골세포 장애는 연골무형성, 연골형성저하증, 왜소증, 치사성 이형성증(TD), 아페르트 증후군(Apert syndrome), 크루존 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 베아르-스티븐슨 커티스 가이라테 증후군, 파이퍼 증후군, 및 두개유합증 증후군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 59

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 저인산염혈증 장애를 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 저인산염혈증 장애가 X-연결된 저인산염혈증 구루병, 상염색체 열성 저인산염혈증 구루병, 및 상염색체 우성 저인산염혈증 구루병, 또는 종양-유도된 골연화증인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 하나 이상의 FGFR 효소의 억제제이고 FGFR-연관된 질환 예컨대 암의 치료에서 유용한 트리사이클릭 화합물, 및 이 화합물의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR)는 섬유아세포 성장 인자(FGF) 리간드에 결합하는 수용체 티로신 키나아제이다. 리간드에 결합할 수 있고 조직 발달, 신생혈관형성, 창상 치유, 및 대사 조절을 포함하는 많은 생리적 과정의 조절에 관여하는 4가지 FGFR 단백질(FGFR1-4)이 있다. 리간드 결합시, 상기 수용체는 이량체화 및 인산화를 겪어 단백질 키나아제 활성의 자극 및 많은 세포내 도킹 단백질(docking protein)의 동원을 야기한다. 이들 상호작용은 세포 성장, 증식 및 생존에 중요한 Ras-MAPK, AKT-PI3K, 및 포스포리파아제 C를 포함하는 다양한 세포내 신호전달 경로의 활성화를 촉진한다(Eswarakumar et al. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005에서 검토됨). FGF 리간드 또는 FGFR의 과발현 또는 FGFR에서의 활성화 돌연변이를 통한 이 경로의 비정상적인 활성화는 종양 발달, 진행, 및 종래의 암 치료에 대한 내성을 야기할 수 있다. 인간 암에서, 리간드-비의존적 수용체 활

성화를 야기하는, 유전자 증폭, 염색체 전좌 및 체세포 돌연변이를 포함하는 유전적 변이들이 설명되어 왔다. 수천 개의 종양 샘플들의 대규모 DNA 시퀀싱은 FGFR 경로의 성분들이 인간 암에서 가장 빈번하게 돌연변이된다는 것을 밝혀왔다. 이들 많은 활성화 돌연변이들은 골격 이형성증 증후군을 야기하는 생식계열 돌연변이들과 동일하다. 인간 질환에서 비정상적인 리간드-의존적 신호전달을 야기하는 기전은 FGF의 과발현 및 FGFR 스플라이싱의 변화를 포함하며, 이는 보다 난잡한 리간드 결합 능력을 갖는 수용체를 야기한다(Knights and Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010; Turner and Grose, Nature Reviews Cancer, 2010에서 검토됨). 따라서, FGFR을 표적화하는 억제제의 개발은 FGF 또는 FGFR 활성이 상승된 질환의 임상적 치료에 유용할 수 있다.

[0003] FGF/FGFR가 연루된 암 유형은, 비제한적으로 암종(예를 들면, 방광, 유방, 자궁경부, 결직장, 자궁내막, 위, 두경부, 신장, 간, 폐, 난소, 전립선); 조혈 악성종양(예를 들면, 다발성 골수종, 만성 림프구성 림프종, 성인 T 세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 골수증식성 종양, 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증); 및 다른 종양(예를 들면, 교모세포종, 흑색종, 및 횡문육종)을 포함한다. 종양원성 종양에서의 역할 외에도, FGFR 활성화는 또한 비제한적으로, 연골무형성증(achrondroplasia) 및 두개유합증(craniosynostosis) 증후군들을 포함하는 골격 및 연골세포 장애에 연루되어 왔다.

발명의 내용

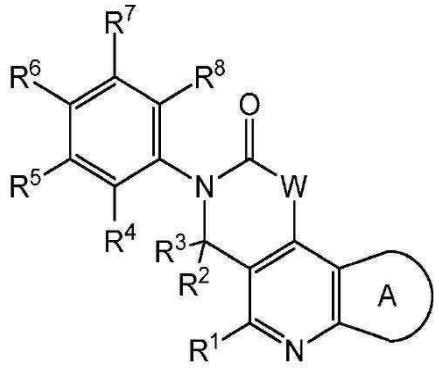
해결하려는 과제

[0004] 암과 다른 질환의 치료를 위한 새로운 약물의 개발이 지속적으로 요구되며, 본원에 기재된 FGFR은 이러한 요구를 해결하는데 도움이 된다.

과제의 해결 수단

[0005] 본 발명은 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0006] [식 I]

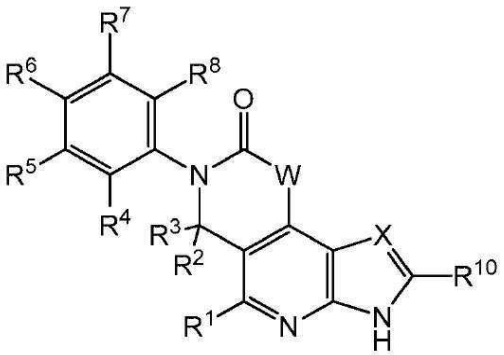


[0007]

[0008] 여기서 구성요소 변수는 아래에서 규정된다.

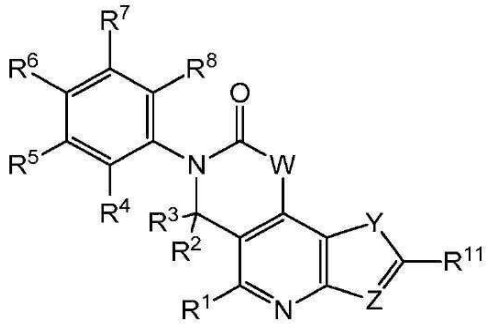
[0009] 본 발명은 추가로, 식 II, III, 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0010] [식 II]



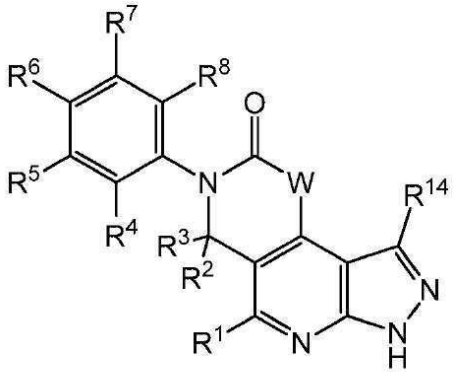
[0011]

[0012] [식 III]



[0013]

[0014] [식 IV]

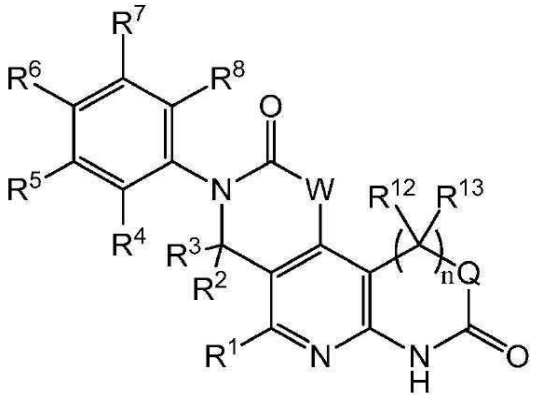


[0015]

[0016] 여기서 구성요소 변수는 아래에서 규정된다.

[0017] 본 발명은 추가로, V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 에 관한 것이다:

[0018] [식 V]



[0019]

[0020] 여기서 구성요소 변수는 아래에서 규정된다.

[0021] 본 발명은 추가로, 식 I, II, III, IV, 및 V의 임의의 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0022] 본 발명은 추가로, 환자에게 치료적으로 효과적인 양의 식 I, II, III, IV, 및 V의 임의의 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0023] 본 발명은 추가로, 환자에게 치료적으로 효과적인 양의 식 I, II, III, IV, 및 V의 임의의 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 골수증식성 질환을 치료하는 방법에 관

한 것이다.

[0024] 본 발명은 추가로, 환자에게 치료적으로 효과적인 양의 식 I, II, III, IV, 및 V의 임의의 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 골격 또는 연골세포 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

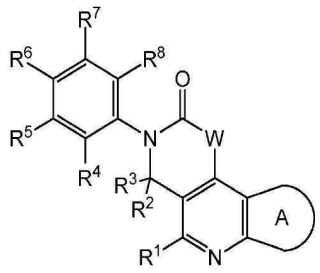
[0025] 본 발명은 추가로, 치료에서의 식 I, II, III, IV, 및 V의 임의의 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.

[0026] 본 발명은 추가로, 치료에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 식 I, II, III, IV, 및 V의 임의의 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 본 발명은 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인 FGFR 억제제에 관한 것이다:

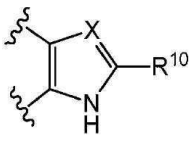
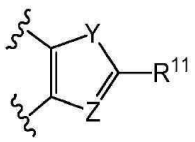
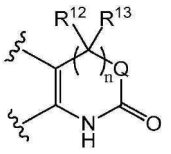
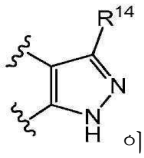
[0028] [식 1]



[0029]

[0030] 여기서:

[0031] W는 NR^9, O, 또는 $CR^{17}R^{18}$이고;

[0032] 고리 A는 , , , 또는 이고;

[0033] X는 CR^{15} 또는 N이고;

[0034] Y는 NR^{16}, O, 또는 S이고;

[0035] Z는 N 또는 CH이고;

[0036] Q는 부재, O, NR^{16a}, 또는 $CR^{12a}R^{13a}$이고;

[0037] n은 0 또는 1이고, 여기서 n이 0일 때, 이때 Q는 부재하지 않고;

[0038] R^1은 H, NR^AR^B, 할로, 및 C_{1-3} 알킬이고;

[0039] R^2 및 R^3 각각은 H, CN, $C(O)NR^cR^d$, 및 C_{1-7} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-7} 알킬은 할로, OR^a, CN, NR^cR^d, 및 $C(O)NR^cR^d$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0040] 또는 R^2 및 R^3은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-7 원 사이클로알킬 고리 또는 4-7 원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고, 이들 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, 및 $NR^cC(O)OR^a$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0041] R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, 및 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, 및 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0042] R^9는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 또는 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬 각각은 R^{9a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0043] 각각의 R^{9a}은 Cy^1, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, 및 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐 각각은 Cy^1, 할로, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, 및 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0044] R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14}, R^{15}, R^{17}, 및 R^{18} 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0045] 각각의 R^{10a}은 Cy^2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및

$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐 각각은 Cy^2, 할로, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0046] 또는 R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 그룹 또는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이들 각각은 Cy^2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 Cy^2, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0047] 또는 R^{12a} 및 R^{13a}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 그룹 또는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이들 각각은 Cy^2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 Cy^2, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0048] 또는 R^{17} 및 R^{18}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 그룹 또는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이들 각각은 Cy^2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 Cy^2, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0049] R^{16} 및 R^{16a} 각각은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, 아릴-C_{1-4} 알킬, 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, 아릴-C_{1-4} 알킬, 사이클로알킬-

C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬 각각은 Cy^3, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, 및 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐 각각은 Cy^3, 할로, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, 및 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0050] R^A 및 R^B 각각은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 또는 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬은 OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0051] Cy^1, Cy^2, 및 Cy^3 각각은 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴,3-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0052] 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, 및 R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, 및 R^{d5}은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 또는 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$,

$NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0053] 또는 임의의 R^c 및 R^d는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0054] 또는 임의의 R^{c1} 및 R^{d1}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0055] 또는 임의의 R^{c2} 및 R^{d2}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0056] 또는 임의의 R^{c3} 및 R^{d3}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또

는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0057] 또는 임의의 R^{c4} 및 R^{d4}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

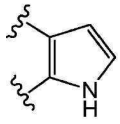
[0058] 또는 임의의 R^{c5} 및 R^{d5}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0059] 각각의 R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, 및 R^{e5}은 H, C_{1-4} 알킬, CN, OR^{a6}, SR^{b6}, $S(O)_2R^{b6}$, $C(O)R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[0060] 각각의 R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, 및 R^{d6}은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 C_{2-4} 알키닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 C_{2-4} 알키닐은, OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0061] 또는 임의의 R^{c6} 및 R^{d6}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고;

[0062] 각각의 R^{e6}은 H, C_{1-4} 알킬, 및 CN으로부터 독립적으로 선택되고;

[0063] 단, 고리 A가  이고;

[0064] W는 NR^9이고;

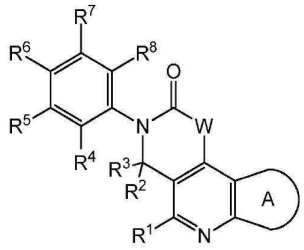
[0065] R^1, R^2, R^3 각각은 H이고;

[0066] R^9는 C_{1-6} 알킬일 때;

[0067] 이때 R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 4 개는 H 이외의 것이다.

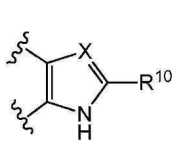
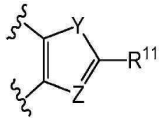
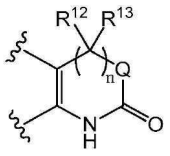
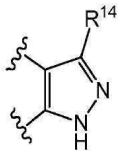
[0068] 일구 구현예에서, 본 발명은 식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인 FGFR 억제제에 관한 것이다:

[0069] [식 I]

[0070] 

[0071] 여기서:

[0072] W는 NR^9, 또는 O이고;

[0073] 고리 A는  ,  ,  , 또는  이고;

[0074] X는 CR^{15} 또는 N이고;

[0075] Y는 NR^{16}, O, 또는 S이고;

[0076] Z는 N 또는 CH이고;

[0077] Q는 부재, O, NR^{16a}, 또는 $CR^{12a}R^{13a}$이고;

[0078] n은 0 또는 1이고, 여기서 n이 0일 때 Q는 부재하지 않고;

[0079] R^1은 H, NR^AR^B, 할로, 및 C_{1-3} 알킬이고;

[0080] R^2 및 R^3 각각은 H, CN, $C(O)NR^cR^d$, 및 C_{1-7} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-7} 알킬은 할로, OR^a, CN, NR^cR^d, 및 $C(O)NR^cR^d$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0081] 또는 R^2 및 R^3은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-7 원 사이클로알킬 고리 또는 4-7 원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고, 이들 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, 및 $NR^cC(O)OR^a$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임

의로 치환되고;

[0082] R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, 및 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 3-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, 및 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0083] R^9는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 또는 (3-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (3-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬 각각은 R^{9a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0084] 각각의 R^{9a}은 Cy^1, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, 및 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐 각각은 Cy^1, 할로, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, 및 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0085] R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14}, 및 R^{15} 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 3-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0086] 각각의 R^{10a}은 Cy^2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$,

$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐 각각은 Cy^2, 할로, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0087] 또는 R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 그룹 또는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이들 각각은 Cy^2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 Cy^2, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0088] 또는 R^{12a} 및 R^{13a}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 그룹 또는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이들 각각은 Cy^2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 Cy^2, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0089] R^{16} 및 R^{16a} 각각은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, 아릴-C_{1-4} 알킬, 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴-C_{1-4} 알킬, 및 헤테로사이클로알킬-C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (3-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬 각각은 Cy^3, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, 및 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐 각각은 Cy^3, 할로, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$,

$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, 및 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0090] R^A 및 R^B 각각은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 또는 (3-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (3-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬은 OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0091] Cy^1, Cy^2, 및 Cy^3 각각은 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 3-10 원 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴,3-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 3-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0092] 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, 및 R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, 및 R^{d5}은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 또는 (3-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (3-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0093] 또는 임의의 R^c 및 R^d는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 3-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상

기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 3-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0094] 또는 임의의 R^{c1} 및 R^{d1}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 3-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 3-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0095] 또는 임의의 R^{c2} 및 R^{d2}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 3-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0096] 또는 임의의 R^{c3} 및 R^{d3}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 3-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 3-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0097] 또는 임의의 R^{c4} 및 R^{d4}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 3-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$,

$OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 3-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

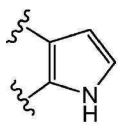
[0098] 또는 임의의 R^{c5} 및 R^{d5}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 3-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 3-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0099] 각각의 R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, 및 R^{e5}은 H, C_{1-4} 알킬, CN, OR^{a6}, SR^{b6}, $S(O)_2R^{b6}$, $C(O)R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택되고;

[0100] 각각의 R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, 및 R^{d6}은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 C_{2-4} 알키닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 C_{2-4} 알키닐은, OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0101] 또는 임의의 R^{c6} 및 R^{d6}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고;

[0102] 각각의 R^{e6}은 H, C_{1-4} 알킬, 및 CN으로부터 독립적으로 선택되고;

[0103] 단, 고리 A가  이고;

[0104] W는 NR^9이고;

[0105] R^1, R^2, R^3 각각은 H이고;

[0106] R^9는 C_{1-6} 알킬일 때;

[0107] 이때 R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 4 개는 H 이외의 것이다.

[0108] 일부 구현예에서:

[0109] R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, 및 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, 및 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0110] R^9는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 또는 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬 각각은 R^{9a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0111] 각각의 R^{9a}는 Cy^1, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, 및 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐 각각은 Cy^1, 할로, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, 및 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0112] R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14} 및 R^{15} 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0113] 각각의 R^{10a}는 Cy^2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$,

$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐 각각은 Cy^2, 할로, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0114] 또는 R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 그룹 또는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이들 각각은 Cy^2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 Cy^2, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0115] 또는 R^{12a} 및 R^{13a}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 그룹 또는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이들 각각은 Cy^2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 Cy^2, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0116] R^{16} 및 R^{16a} 각각은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬 각각은 Cy^3, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, 및 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐 각각은 Cy^3, 할로, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$,

$NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, 및 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0117] R^A 및 R^B 각각은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 또는 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬은 OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0118] Cy^1, Cy^2, 및 Cy^3 각각은 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬 로부터 독립적으로 선택되고, 이들 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0119] 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, 및 R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, 및 R^{d5}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 또는 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0120] 또는 임의의 R^c 및 R^d는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또

는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0121] 또는 임의의 R^{c1} 및 R^{d1}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0122] 또는 임의의 R^{c2} 및 R^{d2}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0123] 또는 임의의 R^{c3} 및 R^{d3}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0124] 또는 임의의 R^{c4} 및 R^{d4}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$,

$OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0125] 또는 임의의 R^{c5} 및 R^{d5}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5-6 원 헤테로아릴, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 4-7 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 및 5-6 원 헤테로아릴은 할로, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0126] 각각의 R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, 및 R^{e5}는 H, C_{1-4} 알킬, CN, OR^{a6}, SR^{b6}, $S(O)_2R^{b6}$, $C(O)R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, 및 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$이고;

[0127] 각각의 R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, 및 R^{d6}은 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 C_{2-4} 알키닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 및 C_{2-4} 알키닐은, OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0128] 또는 임의의 R^{c6} 및 R^{d6}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, OH, CN, 아미노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고; 및

[0129] 각각의 R^{e6}은 H, C_{1-4} 알킬, 및 CN 로부터 독립적으로 선택된다.

[0130] 일부 구현예에서, W는 NR^9 또는 O이다.

[0131] 일부 구현예에서, W는 O이다.

[0132] 일부 구현예에서, W는 NR^9 또는 $CR^{17}CR^{18}$이다.

[0133] 일부 구현예에서, W는 $CR^{17}CR^{18}$이다.

[0134] 일부 구현예에서, W는 NR^9이다.

[0135] 일부 구현예에서, R^9는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 또는 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아

릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬 각각은 R^{9a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0136] 일부 구현예에서, R^9는 H, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 또는 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬 각각은 1, 2, 또는 3 개의 R^{9a} 로 임의로 치환된다.

[0137] 일부 구현예에서, R^9는 H, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 또는 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬, 및 (4-10 원 헤테로사이클로알킬)-C_{1-4} 알킬 각각은 R^{9a} 로 임의로 치환된다.

[0138] 일부 구현예에서, R^9는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬, 또는 (5-10 원 헤테로아릴)-C_{1-4} 알킬이고, 이들 각각은 R^{9a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0139] 일부 구현예에서, R^9는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬이고, 이들 각각은 R^{9a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0140] 일부 구현예에서, R^9는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬이고, 이들 각각은 R^{9a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0141] 일부 구현예에서, R^9는 H, OH에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬이다.

[0142] 일부 구현예에서, R^9는 H, OH에 의해 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬이다.

[0143] 일부 구현예에서, R^9는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬이다.

[0144] 일부 구현예에서, R^9는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬.

[0145] 일부 구현예에서, R^9는 C_{1-6} 알킬이다.

[0146] 일부 구현예에서, R^9는 메틸이다.

[0147] 일부 구현예에서, R^9는 R^{9a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이다.

[0148] 일부 구현예에서, R^9은 R^{9a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 5-10 원 헤테로아릴이다.

[0149] 일부 구현예에서, R^9는 R^{9a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 피리딜이다.

[0150] 일부 구현예에서, R^9는 피리딜이다.

[0151] 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18} 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0152] 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18} 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, 및 CN 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0153] 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18} 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 및 C_{1-6} 할로알킬 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0154] 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18} 각각은 H 및 C_{1-6} 알킬 로부터 독립적으로 선택되고.

[0155] 일부 구현예에서, R^{17}은 H이다.

[0156] 일부 구현예에서, R^{18}은 H이다.

[0157] 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18} 모두는 H이다.

[0158] 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18} 모두는 C_{1-6} 알킬이다.

[0159] 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, C_{3-7} 사이클로알킬을 형성한다.

[0160] 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 각각은 H, CN, $C(O)NR^cR^d$, 및 C_{1-7} 알킬 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-7} 알킬은 할로, OR^a, CN, NR^cR^d, 및 $C(O)NR^cR^d$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되고.

[0161] 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 각각은 H이다.

[0162] 일부 구현예에서, 각각의 R^1, R^2, 및 R^3은 H이다.

[0163] 일부 구현예에서, 각각의 R^1, R^2, R^3, R^{12}, 및 R^{13}은 H이다.

[0164] 일부 구현예에서, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, 및 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, 및 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0165] 일부 구현예에서, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 하나는 H 이외의 것이다.

[0166] 일부 구현예에서, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8는 중 적어도 2개는 H 이외의 것이다.

[0167] 일부 구현예에서, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, CN, 및 OR^{a1} 로부터 독립적으로 선택되고.

[0168] 일부 구현예에서, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 각각은 H, 할로, 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된다.

[0169] 일부 구현예에서, R^5 및 R^7 모두는 메톡시이고 R^4, R^6, 및 R^8 각각은 H 및 할로로부터 독립적으로 선택된다.

[0170] 일부 구현예에서, R^4는 할로, R^5는 메톡시, R^6은 H, R^7는 메톡시, 및 R^8은 할로이다.

[0171] 일부 구현예에서, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14} 및 R^{15} 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0172] 일부 구현예에서, R^{12} 및 R^{13} 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 3-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0173] 일부 구현예에서, R^{12} 및 R^{13} 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10}

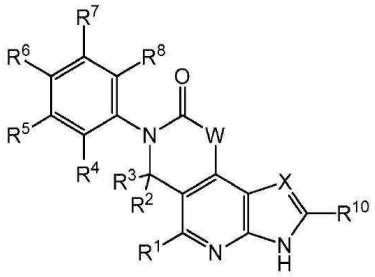
사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0174] 일부 구현예에서, R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, Cy^2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 Cy^2, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되고.

[0175] 일부 구현예에서, R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 그룹을 형성한다.

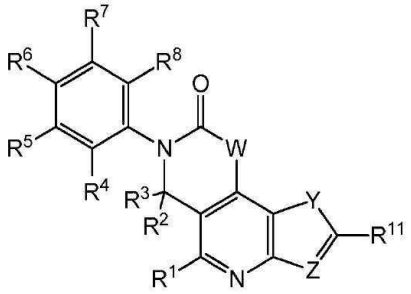
[0176] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 II, III, 또는 IV를 갖는다:

[0177] [식 II]



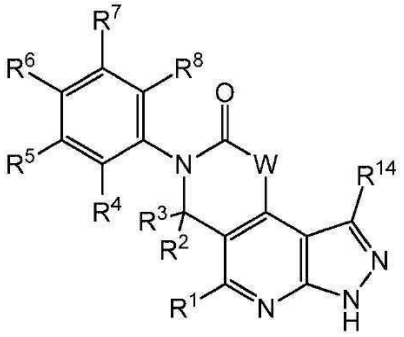
[0178]

[0179] [식 III]



[0180]

[0181] [식 IV]



[0182]

[0183] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 II을 갖는다.

[0184] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, W는 NR^9 또는 $CR^{17}R^{18}$이다.

[0185] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, W는 NR^9이다.

[0186] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, W는 $CR^{17}R^{18}$이다.

[0187] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, X는 CR^{15}이다.

[0188] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, X는 CH이다.

[0189] 일부 구현예에서, R^{15}는 H 또는 5-10 원 헤테로아릴이고, 이것은 C_{1-6} 알킬에 의해 임의로 치환된다.

[0190] 일부 구현예에서, R^{10}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, 또는 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$이고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 Cy^2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐 각각은 Cy^2, 할로, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0191] 일부 구현예에서, R^{10}는 H, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, 또는 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$이고, 여기서 상기 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 Cy^2, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알

킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐 각각은 Cy^2, 할로, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된다..

[0192] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{10}는 H, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, 또는 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$이고, 여기서 상기 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 3-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0193] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{10}는 H, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, 또는 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$이고, 여기서 상기 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0194] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{10}은 H, 메틸, 에틸, 페닐, 피라졸릴, 피페리디닐, 테트라하이드로피리디닐, CN, 또는 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$이고, 여기서 상기 메틸, 에틸, 페닐, 피라졸릴, 피페리디닐, 및 테트라하이드로피리디닐 각각은 Cy^2, $NR^{c3}R^{d3}$, 및 OR^{a3} 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0195] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{10}은 H, 페닐, 피라졸릴, 피페리디닐, 테트라하이드로피리디닐, CN, 또는 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$이고, 여기서 상기 페닐, 피라졸릴, 피페리디닐, 및 테트라하이드로피리디닐 각각은 Cy^2 및 OR^{a3} 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0196] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{10}은 H, (4-메틸피페라진-1-일)페닐, 1-메틸-1H-피라졸릴, 1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸릴, 메틸아미노카보닐, 시아노, 1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 1-메틸피페리딘-4-일, 디메틸아미노카보닐, (3-하이드록시아제티딘-1-일)카보닐, (3-하이드록시피롤리딘-1-일)카보닐, (4-메틸피페라진-1-일)카보닐, 사이클로프로필아미노카보닐, (3-시아노피롤리딘-1-일)카보닐, (3-하이드록시피페리딘-1-일)카보닐, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, (4-메틸피페라진-1-일)카보닐, 모폴린-4-일카보닐, 또는 (4,4-디플루오로피페리딘-1-일)카보닐이다.

[0197] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{10}은 H, (4-메틸피페라진-1-일)페닐, 1-메틸-1H-피라졸릴, 1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸릴, 메틸아미노카보닐, 시아노, 1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 1-메틸피페리딘-4-일, 디메틸아미노카보닐, (3-하이드록시아제티딘-1-일)카보닐, (3-하이드록시피롤리딘-1-일)카보닐, (4-메틸피페라진-1-일)카보닐, 사이클로프로필아미노카보닐, (3-시아노피롤리딘-1-일)카보닐, 또는 (3-하이드록시피페리딘-1-일)카보닐이다.

[0198] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{10}은 H, (4-메틸피페라진-1-일)페닐, 1-메틸-1H-피라졸릴, 1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸릴, 메틸아미노카보닐, 시아노, 1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 1-메틸피페리딘-4-일, 디메틸아미노카보닐, (3-하이드록시아제티딘-1-일)카보닐, (3-하이드록시피롤리딘-1-일)카보닐, (4-메틸피페라진-1-일)카보닐, 사이클로프로필아미노카보닐, (3-시아노피롤리딘-1-일)카보닐, (3-하이드록시피페리딘-1-일)카보닐, 모폴린-4-일메틸, (4-메틸피페라진-1-일)메틸, 4-에틸피페라진-1-일)메틸, 4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]메틸, 시아노에틸피페라지닐메틸, 시아노피페리디닐메틸, 시아노파이로리디닐메틸, (1-메틸피페리딘-4-일)아미노메틸, (테트라하이드로푸란-3-일아미노)메틸, 1H-이미다졸-1-일메틸, 1H-피라졸-1-일메틸, (1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸, 2-피리딘-2-일에틸, 2-모폴린-4-일에틸, 2-(디에틸아미노)에틸, 2-(3-플루오로아제티딘-1-일)에틸, 2-(3-메톡시아제티딘-1-일)에틸, (4-에틸피페라진-1-일)메틸, 3-(디메틸아미노)피롤리딘

-1-일]메틸, 2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸, (피리딘-3-일옥시)메틸, (2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸, (3-시아노아제티딘-1-일)메틸, (3-플루오로아제티딘-1-일)메틸, 또는 (3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸이다.

[0199] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{10}은 모폴린-4-일메틸, (4-메틸피페라진-1-일)메틸, 4-에틸피페라진-1-일)메틸, (4-메틸피페라진-1-일)메틸, 4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]메틸, 시아노에틸피페라지닐메틸, 시아노피페리디닐메틸, 시아노파이로리디닐메틸, (1-메틸피페리딘-4-일)아미노메틸, (테트라하이드로푸란-3-일아미노)메틸, 1H-이미다졸-1-일메틸, 1H-피라졸-1-일메틸, (1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸, 2-피리딘-2-일에틸, 2-모폴린-4-일에틸, 2-(디에틸아미노)에틸, 2-(3-플루오로아제티딘-1-일)에틸, 2-(3-메톡시아제티딘-1-일)에틸, (4-에틸피페라진-1-일)메틸, 3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]메틸, 또는 2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸이다.

[0200] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{10}은 모폴린-4-일메틸, (4-메틸피페라진-1-일)메틸, 4-에틸피페라진-1-일)메틸, (4-메틸피페라진-1-일)메틸, 4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]메틸, 시아노에틸피페라지닐메틸, 시아노피페리디닐메틸, 시아노파이로리디닐메틸, 1H-이미다졸-1-일메틸, 1H-피라졸-1-일메틸, (1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸, (4-에틸피페라진-1-일)메틸, 또는 3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]메틸이다.

[0201] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{10}은 2-피리딘-2-일에틸, 2-모폴린-4-일에틸, 2-(디에틸아미노)에틸, 2-(3-플루오로아제티딘-1-일)에틸, 2-(3-메톡시아제티딘-1-일)에틸, 2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸, 또는 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸이다.

[0202] 일부 구현예에서 R^{10}는 Cy^2, $NR^{c3}R^{d3}$, 및 OR^{a3} 로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0203] 일부 구현예에서 R^{10}는 4-7 원 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 이고, 여기서 상기 4-7 원 헤테로사이클로알킬은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, CN, OR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, 및 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되고.

[0204] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{10}는 4-7 원 헤테로사이클로알킬로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 상기 4-7 원 헤테로사이클로알킬은 모폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 및 아제티디닐로부터 선택되고, 여기서 상기 4-7 원 헤테로사이클로알킬은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, CN, OR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, 및 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되고.

[0205] 일부 구현예에서 R^{c3} 및 R^{d3}는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a6}, 및 $NR^{c6}R^{d6}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고.

[0206] 일부 구현예에서 Cy^2는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, 및 $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-7 원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고.

[0207] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{10}은 H이다.

[0208] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{10}는 H 이외의 것이다.

[0209] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18} 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0210] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18} 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, 및 CN 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0211] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18} 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 및 C_{1-6} 할로알킬 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0212] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18} 모두는 C_{1-6} 알킬이다.

[0213] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18} 모두는 메틸이다.

[0214] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18} 각각은 H 및 할로로부터 독립적으로 선택된다.

[0215] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{17}은 H이다.

[0216] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, R^{18}은 H이다.

[0217] 본 화합물이 식 II을 갖는 일부 구현예에서, 모두의 R^{17} 및 R^{18}은 H이다.

[0218] 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 그룹 또는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이들 각각은 Cy^2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 Cy^2, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되고.

[0219] 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 그룹을 형성한다.

[0220] 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸 그룹을 형성한다.

[0221] 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, Cy^2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 Cy^2, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되고.

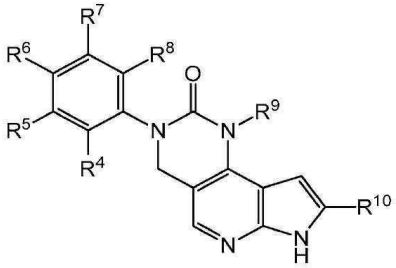
[0222] 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성한다.

[0223] 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성한다.

[0224] 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 테트라하이드로피란 고리 또는 N-메틸피페리딘 고리를 형성한다.

[0225] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 IIa을 갖는다:

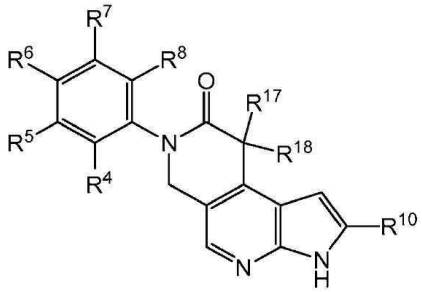
[0226] [식 IIa]



[0227]

[0228] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 IIb를 갖는다:

[0229] [식 IIb]



[0230]

[0231] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 III을 갖는다.

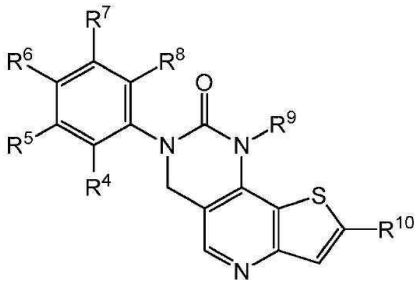
[0232] 본 화합물이 식 III을 갖는 일부 구현예에서, Z는 CH이다.

[0233] 본 화합물이 식 III을 갖는 일부 구현예에서, Y는 S이다.

[0234] 본 화합물이 식 III을 갖는 일부 구현예에서, R^{11}은 H이다.

[0235] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 IIIa을 갖는다:

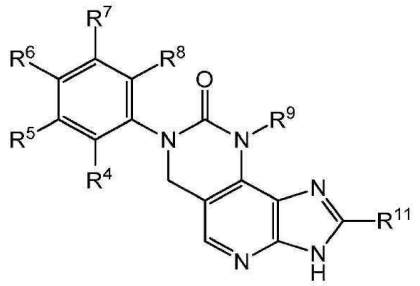
[0236] [식 IIIa]



[0237]

[0238] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 IIIb를 갖는다:

[0239] [식 IIIb]



[0240]

[0241] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 IV를 갖는다.

[0242] 일부 구현예에서, R^{14}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, 및 CN로부터 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0243] 본 화합물이 식 IV를 갖는 일부 구현예에서, R^{14}는 H, C_{1-6} 알킬, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, 또는 CN이고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 및 3-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0244] 본 화합물이 식 IV를 갖는 일부 구현예에서, R^{14}는 H, C_{1-6} 알킬, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, 또는 CN이고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0245] 본 화합물이 식 IV를 갖는 일부 구현예에서, R^{14}은 H, 메틸, 1-메틸피페리디닐, CN, 시아노메틸, 또는 2-하이드록시에틸이다.

[0246] 본 화합물이 식 IV를 갖는 일부 구현예에서, R^{14}은 H이다.

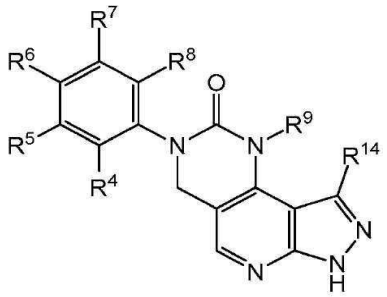
[0247] 본 화합물이 식 IV를 갖는 일부 구현예에서, R^{14}는 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고.

[0248] 일부 구현예에서, R^{14}는 R^{10a} 로 임의로 치환된 페닐이다.

[0249] 일부 구현예에서, R^{14}는 (4-에틸피페라진-1-일)페닐이다.

[0250] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 IVa를 갖는다:

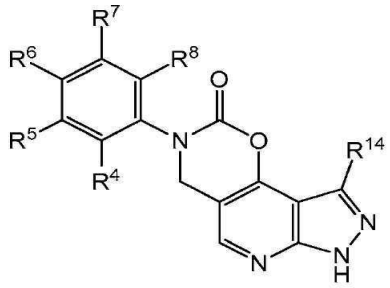
[0251] [식 IVa]



[0252]

[0253] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 IVb를 갖는다:

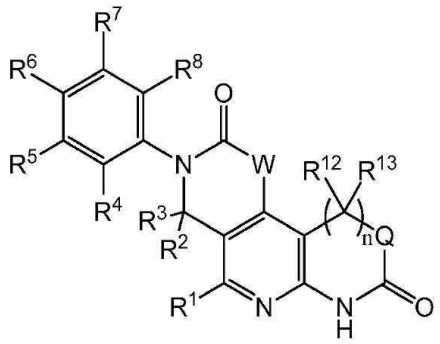
[0254] [식 IVb]



[0255]

[0256] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 V를 갖는다:

[0257] [식 V]



[0258]

[0259] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, W는 NR^{9}이다.

[0260] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^{9}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬이고, 이들 각각은 R^{9a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0261] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^{9}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬이다.

[0262] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^9는 R^{9a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬이다.

[0263] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^9는 R^{9a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 벤질이다.

[0264] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^9는 R^{9a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고.

[0265] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^9는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, C_{6-10} 아릴-C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-10} 사이클로알킬-C_{1-4} 알킬이다.

[0266] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^9는 C_{3-10} 사이클로알킬이다.

[0267] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^9는 사이클로부틸이다.

[0268] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^9는 C_{1-6} 알킬이다.

[0269] 일부 구현예에서, R^9는 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 3-플루오로페닐메틸, 또는 4-클로로-2-플루오로페닐.

[0270] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^9는 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 또는 사이클로프로필메틸이다.

[0271] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^9는 메틸이다.

[0272] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 각각은 H, CN, $C(O)NR^cR^d$, 및 C_{1-7} 알킬 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{1-7} 알킬은 할로, OR^a, CN, NR^cR^d, 및 $C(O)NR^cR^d$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되고.

[0273] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 각각은 H이다.

[0274] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^2, 및 R^3 각각은 H이다.

[0275] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^1, R^2, 및 R^3 각각은 H이다.

[0276] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, CN, 및 OR^{a1}로부터 독립적으로 선택되고.

[0277] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 각각은 H, 할로, 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된다.

[0278] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^5 및 R^7 모두는 메톡시이고 R^4, R^6, 및 R^8 각각은 H 및 할로로부터 독립적으로 선택된다.

[0279] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^4는 할로, R^5는 메톡시, R^6은 H, R^7는 메톡시, 및 R^8은 할로이다.

[0280] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, Q는 부재이다.

[0281] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, Q는 O, NR^{16a}, 또는 $CR^{12a}R^{13a}$이다.

[0282] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^{12} 및 R^{13} 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6}

할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 3-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 3-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0283] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^{12} 및 R^{13} 각각은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, 5-10 원 헤테로아릴, 및 4-10 원 헤테로사이클로알킬 각각은 R^{10a}로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 치환기로 임의로 치환되고.

[0284] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 그룹 또는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고, 이들 각각은 Cy^2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 Cy^2, 할로, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, 및 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기에 의해 임의로 치환되고.

[0285] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 사이클로알킬 그룹을 형성한다.

[0286] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^{12} 및 R^{13} 각각은 H이다.

[0287] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, R^2, R^3, R^{12} 및 R^{13} 각각은 H이다.

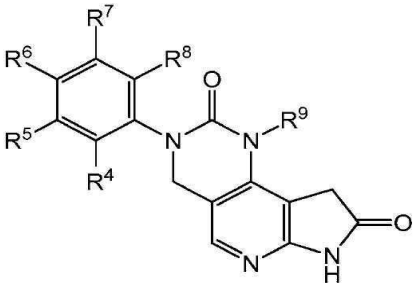
[0288] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, n은 1이다.

[0289] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, n은 1이고, Q는 부재이다.

[0290] 본 화합물이 식 V를 갖는 일부 구현예에서, n은 0이다.

[0291] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 Va를 갖는다:

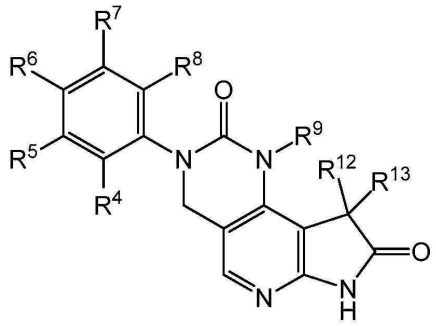
[0292] [식 Va]



[0293]

[0294] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 Vb를 갖는다:

[0295] [식 Vb]



[0296]

[0297] 별개의 구현예의 문맥에서 명확함을 위해 기재된 본 발명의 어떤 특징은 단일 구현예와 함께 또한 제공될 수 있다는 것이 추가로 인정된다. 반대로, 단일 구현예의 문맥에서 간결함을 우이해 기재된 본 발명의 다양한 특징은 별도로 또는 임의의 적당한 하위조합으로 또한 제공될 수 있다.

[0298] 본 명세서의 다양한 곳에서, 본 발명의 화합물의 치환기는 그룹으로 또는 범위로 개시되어 있다. 본 발명은 그와 같은 그룹 및 범위의 멤버의 각각의 모든 개별적인 하위조합을 포함하는 것으로 구체적으로 의도된다. 예를 들면, 용어 "C_{1-6} 알킬"는 메틸, 에틸, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬, 및 C_6 알킬을 개별적으로 개시하기 위한 것으로 구체적으로 의도된다.

[0299] 본 명세서의 다양한 곳에서 다양한 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬 고리가 기재되어 있다. 달리 구체화되지 않으면, 이들 고리는 가수에 의해 허용되는 바와 같이 임의의 고리 멤버에서 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 예를 들면, 용어 "피리딘 고리"는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 또는 피리딘-4-일 고리를 의미할 수 있다.

[0300] 용어 "n-원" (여기서n은 정수임)은 전형적으로 모이어티에서 고리-형성 원자의 수를 기재하고 있고, 여기서 고리-형성 원자의 수는 n이다. 예를 들면, 피페리디닐은 6-원 헤테로사이클로알킬 고리의 예이고, 피라졸릴은 5-원 헤테로아릴 고리의 예이고, 피리딜은 6-원 헤테로아릴 고리의 예이고, 및 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌은 10-원 사이클로알킬 그룹의 예이다.

[0301] 변수가 1회 초과로 나타나는 본 발명의 화합물에 대해, 각각의 변수는 변수를 규정하는 그룹으로부터 독립적으로 선택된 상이한 모이어티일 수 있다. 예를 들면, 동일한 화합물 상에 동시에 존재하는 2 개의 R 그룹을 갖는 구조가 기재되는 경우, 2 개의 R 그룹은 R에 대해 규정된 그룹으로부터 독립적으로 선택된 상이한 모이어티를 나타낼 수 있다.

[0302] 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "임의로 치환된"는 비치환된 또는 치환된 것을 의미한다.

[0303] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"는, 수소 원자가 비-수소 그룹에 의해 치환된다는 것을 의미한다. 주어진 원자에서의 치환은 가수에 의해 제한된 것으로 이해된다.

[0304] 본원에서 사용된 바와 같이, 화학 그룹과 함께 이용된 용어 "C_{i-j}" (여기서 i 및 j는 정수임)는, 화학 그룹에서 탄소 원자의 수의 범위를 나타내고 i-j는 그 범위를 규정한다. 예를 들면, C_{1-6} 알킬은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6

개의 탄소 원자를 갖는 알킬 그룹을 의미한다.

[0305] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 직쇄 또는 분지될 것일 수 있는 포화된 탄화수소 그룹을 의미한다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬 모이어티의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 화학 그룹 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert-부틸*, *n*-펜틸, 2-메틸-1-부틸, 3-펜틸, *n*-헥실, 1,2,2-트리메틸프로필, *n*-헵틸, 등. 일부 구현예에서, 알킬 그룹는 메틸, 에틸, 또는 프로필이다.

[0306] 본원에서 사용된 바와 같이, "알케닐"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 1 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 일부 구현예에서, 알케닐 모이어티는 2 내지 6 또는 2 내지 4 개의 탄소 원자를 포함한다. 알케닐 그룹의 예는 비제한적으로, 하기를 포함한다: 에테닐, *n*-프로페닐, 이소프로페닐, *n*-부테닐, *sec*-부테닐, 등.

[0307] 본원에서 사용된 바와 같이, "알키닐"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 1 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 알키닐 그룹의 예는 비제한적으로, 하기를 포함한다: 에티닐, 프로핀-1-일, 프로핀-2-일, 등. 일부 구현예에서, 알키닐 모이어티는 2 내지 6 또는 2 내지 4 개의 탄소 원자를 함유한다.

[0308] 본원에서 사용된 바와 같이, "할로" 또는 "할로겐"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도를 포함한다. 일부 구현예에서, 할로는 F 또는 Cl이다.

[0309] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로알킬"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 동일 또는 상이할 수 있는 할로겐 원자 치환기의 전체 가수까지를 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 일부 구현예에서, 할로겐 원자는 플루오로 원자이다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6 또는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다. 할로알킬 그룹의 예는 CF_3, C_2F_5, CHF_2, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5, 등을 포함한다.

[0310] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알콕시"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 식 -O-알킬의 그룹을 의미한다. 알콕시 그룹의 예는 하기를 포함한다: 메톡시, 에톡시, 프로폭시 (예를 들면, n-프로폭시 및 이소프로폭시), t-부톡시, 등. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6 또는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0311] 본원에서 사용된 바와 같이, "할로알콕시"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 식 -O-(할로알킬)의 그룹을 의미한다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6 또는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다. 할로알콕시 그룹의 예는 $-OCF_3$이다.

[0312] 본원에서 사용된 바와 같이, "아미노"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, NH_2을 의미한다.

[0313] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬아미노"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 식 -NH(알킬)의 그룹을 의미한다. 일부 구현예에서, 알킬아미노 그룹은 1 내지 6 또는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다. 알킬아미노 그룹의 예는 하기를 포함한다: 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노 (*예를 들면*, n-프로필아미노 및 이소프로필아미노), 등.

[0314] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "디알킬아미노"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 식 -N(알킬)$_2$의 그룹을 의미한다. 디알킬아미노 그룹의 예는 하기를 포함한다: 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노 (*예를 들면*, 디(n-프로필)아미노 및 디(이소프로필)아미노), 등. 일부 구현예에서, 각각의 알킬 그룹은 독립적으로 1 내지 6 또는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0315] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬티오"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 식 -S-알킬의 그룹을 의미한다. 일부 구현예에서, 알킬 그룹은 1 내지 6 또는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0316] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "사이클로알킬"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 고리화된 알킬 및 알케닐 그룹을 포함하는 비-방향족 사이클릭 탄화수소를 의미한다. 사이클로알킬 그룹은 모노- 또는 폴리사이클릭 (예를 들면, 이는 2, 3, 또는 4 개의 융합된, 다리걸친, 또는 스피로 고리를 갖는다) 고리계를 포함할 수 있다. 사이클로알킬의 정의에서 모이어티가 또한 포함되고, 이 모이어티는 사이클로알킬 고리에 융합된 (즉, 그 고리와 함께 결합을 갖는) 1 이상의 방향족 고리 (예를 들면, 아릴 또는 헤테로아릴 고리), 예를 들면, 사이클로펜탄, 사이클로헥센, 사이클로헥산, 등의 벤조 유도체, 또는 사이클로펜탄 또는 사이클로헥산의 피리도

유도체이다. 사이클로알킬 그룹의 고리-형성 탄소 원자는 옥소에 의해 임의로 치환될 수 있다. 사이클로알킬 그룹은 또한 사이클로알킬리덴을 포함한다. 용어 "사이클로알킬"는 또한 하기를 포함한다: 브릿지헤드 사이클로알킬 그룹 (예를 들면, 적어도 1의 브릿지헤드 탄소를 함유하는 비-방향족 사이클릭 탄화수소 모이어티, 예컨대 아드만탄-1-일) 및 스피로사이클로알킬 그룹 (예를 들면, 단일 탄소 원자에서 융합된 적어도 2 개의 고리를 함유하는 비-방향족 탄화수소 모이어티, 예컨대 스피로[2.5]옥탄 등). 일부 구현예에서, 사이클로알킬 그룹은 3 내지 10 개의 고리 멤버, 또는 3 내지 7 개의 고리 멤버를 갖는다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 그룹은 모노사이클릭. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 그룹은 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬 그룹이다. 사이클로알킬 그룹의 예는 하기를 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵타트리에닐, 노르보르닐, 노르피닐, 노르카르닐, 테트라하이드로나프탈레닐, 옥타하이드로나프탈레닐, 인다닐, 등. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 그룹은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이다.

[0317] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "사이클로알킬알킬"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 식 사이클로알킬-알킬-의 그룹을 의미한다. 일부 구현예에서, 알킬부는 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 1 개의 탄소 원자(들)을 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬부는 메틸렌. 일부 구현예에서, 사이클로알킬부는 3 내지 10 개의 고리 멤버 또는 3 내지 7 개의 고리 멤버를 갖는다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬부은 모노사이클릭이다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬부는 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬 그룹이다.

[0318] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클로알킬"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 비-방향족 고리 또는 고리계를 의미하고, 이것은 질소, 황, 산소, 및 인로부터 독립적으로 선택된 적어도 1의 헤테로원자 고리 멤버를 갖는 고리 구조의 일부로서 1 이상의 알케닐렌 또는 알키닐렌 그룹을 임의로 함유할 수 있다. 헤테로사이클로알킬 그룹은 모노- 또는 폴리사이클릭 (예를 들면, 이것은 2, 3 또는 4 융합된, 다리걸친, 또는 스피로 고리를 갖는다) 고리계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 헤테로원자를 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 그룹이다. 헤테로사이클로알킬의 정의에서 모이어티가 또한 포함되고, 이 모이어티는 비-방향족 헤테로사이클로알킬 고리에 융합된 (즉 그것과 함께 결합을 갖는) 1 이상의 방향족 고리 (예를 들면, 아릴 또는 헤테로아릴 고리), 예를 들면, 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린 등을 갖는다. 헤테로사이클로알킬 그룹은 또한 하기를 포함할 수 있다: 브릿지헤드 헤테로사이클로알킬 그룹 (예를 들면, 적어도 1의 브릿지헤드 원자를 함유하는 헤테로사이클로알킬 모이어티, 예컨대 아자아드만탄-1-일 등) 및 스피로헤테로사이클로알킬 그룹 (예를 들면, 단일 원자에서 융합된 적어도 2 개의 고리를 함유하는 헤테로사이클로알킬 모이어티, 예컨대 [1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸-N-일] 등). 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 3 내지 10 개의 고리-형성 원자, 4 내지 10 개의 고리-형성 원자, 또는 약 3 내지 8 개의 고리 형성 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 2 내지 20 개의 탄소 원자, 2 내지 15 개의 탄소 원자, 2 내지 10 개의 탄소 원자, 또는 약 2 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 1 내지 5 개의 헤테로원자, 1 내지 4 개의 헤테로원자, 1 내지 3 개의 헤테로원자, 또는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 갖는다. 헤테로사이클로알킬 그룹의 고리(들) 중 탄소 원자 또는 헤테로원자는 산화되어 카보닐, N-옥사이드, 또는 설포닐 그룹 (또는 다른 산화된 연결)를 형성할 수 있거나 질소 원자는 사원화될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬부는 C_{2-7} 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 그룹이다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 모폴린 고리, 피롤리딘 고리, 피페라진 고리, 피페리딘 고리, 테트라하이드로피란 고리, 테트라하이드로피리딘, 아제티딘 고리, 또는 테트라하이드로푸란 고리이다.

[0319] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클로알킬알킬"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 식 헤테로사이클로알킬-알킬-의 그룹을 의미한다. 일부 구현예에서, 알킬부는 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 1 개의 탄소 원자(들)를 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬부는 메틸렌. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬부는 3 내지 10 개의 고리 멤버, 4 내지 10 개의 고리 멤버, 또는 3 내지 7 개의 고리 멤버를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬부은 모노사이클릭이다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬부는 C_{2-7} 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 그룹이다.

[0320] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 모노사이클릭 또

는 폴리사이클릭 (예를 들면, 이는 2 개의 융합 고리를 갖는다) 방향족 탄화수소 모이어티, 예컨대, 비제한적으로, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 등을 의미한다. 일부 구현예에서, 아릴 그룹은 6 내지 10 개의 탄소 원자 또는 6 개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 아릴 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 그룹이다. 일부 구현예에서, 아릴 그룹은 페닐 또는 나프틸이다.

[0321] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아릴알킬"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 식 아릴-알킬-의 그룹을 의미한다. 일부 구현예에서, 알킬부는 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 1 개의 탄소 원자(들)을 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬부는 메틸렌이다. 일부 구현예에서, 아릴부는 페닐이다. 일부 구현예에서, 아릴 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 그룹이다. 일부 구현예에서, 아릴알킬 그룹은 벤질이다.

[0322] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 이상의 헤테로원자 고리 멤버를 갖는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 (예를 들면, 이것은 2 또는 3 개의 융합 고리를 갖는다) 방향족 탄화수소 모이어티를 의미한다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 그룹이고, 이 그룹은 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 헤테로원자를 갖는다. 헤테로아릴 그룹의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 퓨릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피릴, 옥사졸릴, 벤조퓨릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 퓨리닐, 카바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐, 피롤릴, 아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이속사졸릴, 이미다조[1,2-b]티아졸릴 등. 헤테로아릴 그룹의 고리(들) 중 탄소 원자 또는 헤테로원자는 산화되어 카보닐, N-옥사이드, 또는 설포닐 그룹 (또는 다른 산화된 연결)를 형성할 수 있거나 질소 원자는 사원화될 수 있고, 단 고리의 방향족 본성은 보존된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 그룹은 3 내지 10 개의 탄소 원자, 3 내지 8 개의 탄소 원자, 3 내지 5 개의 탄소 원자, 1 내지 5 개의 탄소 원자, 또는 5 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 그룹은 3 내지 14, 4 내지 12, 4 내지 8, 9 내지 10, 또는 5 내지 6 개의 고리-형성 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 그룹은 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 갖는다.

[0323] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴알킬"는, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용되고, 식 헤테로아릴-알킬-의 그룹을 의미한다. 일부 구현예에서, 알킬부는 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 1 개의 탄소 원자(들)을 갖는다. 일부 구현예에서, 알킬부는 메틸렌. 일부 구현예에서, 헤테로아릴부는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 그룹이고, 이 그룹은 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4 개의 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴부 5 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0324] 본원에서 기재된 화합물은 비대칭일 수 있다 (*예를 들면*, 이것은 1 이상의 입체중심을 갖는다). 모든 입체이성질체, 예컨대 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는, 의도된 달리 지적되지 않으면 의도된다. 비대칭으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학적으로 불활성 개시 물질로부터 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 예컨대 라세미 혼합물의 분해능 또는 입체선택적 합성에 의해 당해기술에 공지되어 있다. 올레핀류, C=N 이중 결합, 등의 많은 기하 이성질체는 본원에서 기재된 화합물에서 또한 존재할 수 있고, 모든 그와 같은 안정한 이성질체는 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체이 기재되고 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다.

[0325] 본 발명의 라세미 혼합물의 분해는 임의의 수많은 당해분야에서 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다. 방법의 예는 광학 활성, 염 형성 유기산인 키랄 분할 산을 사용하는 분별 재결정을 포함한다. 분별 재결정 방법에 대한 적당한 분할제는, 예를 들면, 광학 활성 산, 예컨대 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산 또는 다양한 광학 활성 캄포르설폰산 D 및 L 형태이다. 분별 결정 방법에 적당한 다른 분할제는 하기를 포함한다: 입체이성질체적으로 순수한 형태의 메틸-벤질-아민 (*예를 들면*, *S* 및 *R* 형태, 또는 부분 입체이성질체적으로 순수한 형태), 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 사이클로헥실에틸아민, 1,2-디아미노사이클로헥산, 등.

[0326] 라세미 혼합물의 분해는 광학 활성 분할제 (*예를 들면*, 디나이트로벤조일페닐글리신)로 채워진 칼럼 상에서 용출에 의해 또한 수행될 수 있다. 적당한 용출 용매 조성물은 당해분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다.

[0327] 본 발명의 화합물은 또한, 타우토머 형태를 포함한다. 타우토머 형태는 양성자의 수반되는 이동과 함께 단일결합을 인접한 이중 결합으로 대체하여 생긴다. 타우토머 형태는 동일한 실험식 및 총 전자를 갖는 이성질체 양성자첨가 상태인 양성자성 타우토머를 포함한다. 양성자성 타우토머의 예는 케톤 - 엔올 쌍, 아마이드 - 이미드산

쌍, 락탐 - 락팀 쌍, 에나민 - 이민 쌍, 및 환상 형태를 포함하고, 여기서 양성자는 헤테로사이클릭 시스템의 2 이상의 위치, 예를 들면, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H- 1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H- 이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸을 차지할 수 있다. 타우토머 형태는 평형 상태에 있거나 적절한 치환에 의해 하나의 형태로 입체적으로 잠겨질 수 있다.

[0328] 본 발명의 화합물은 또한, 중간체 또는 최종 화합물에서 생기는 원자의 모든 동위원소를 포함한다. 동위원소는 동일한 원자 번호이지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들면, 수소의 동위원소는 트리튬 및 중수소를 포함한다.

[0329] 용어, "화합물"란, 본원에서 사용된 바와 같이 묘사된 구조의 모든 입체이성질체, 기하학적 이성질체, 타우토머, 및 동위원소를 포함하는 것을 의미한다.

[0330] 모든 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염은, (예를 들면, 수화물 및 용매화물의 형태로) 다른 물질 예컨대 물 및 용매와 함께 발견될 수 있거나 단리될 수 있다.

[0331] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물, 또는 그의 염은, 실질적으로 단리된다. "실질적으로 단리된"란, 형성되거나 검출되었던 환경으로부터 화합물이 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리된다는 것을 의미한다. 부분적 분리는, 예를 들면, 본 발명의 화합물에서 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는 본 발명의 화합물, 또는 그의 염의 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99중량를 함유하는 조성물을 포함할 수 있다. 화합물 및 그의 염을 단리하는 방법은 당해기술에서는 일상적인 것이다.

[0332] 어구 "약제학적으로 허용가능한"는 본원에서 이용되고 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 복용 형태를 의미하고, 이들은 건전한 의료 판단의 범위 내에 있고, 과도한 독성, 자극, 알러지성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉해서 사용하기에 적당하고, 합리적인 유익/유해 비율에 어울린다.

[0333] 본 발명은 또한, 본원에서 기재된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한 염"은 개시된 화합물의 유도체를 의미하고, 여기서 상기 모 화합물은 현존하는 산 또는 염기 모이어티을 그것의 염 형태로 전환시켜서 변형된다. 약제학적으로 허용가능한 염의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 염기성 잔기 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 잔기 예컨대 카복실산의 알칼리 또는 유기 염; 등. 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 염은 예를 들면, 비독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 비독성 염을 포함한다. 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 염은 모 화합물로부터 합성될 수 있고, 이 화합물은 종래의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유한다. 일반적으로, 그와 같은 염은 물 또는 유기 용매에서, 또는 2개의 혼합물에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기성 형태를 화학양론양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜서 제조될 수 있다; 일반적으로, 비-수성 매체 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 알코올 (예를 들면, 메탄올, 에탄올, 이소-프로판올, 또는 부탄올) 또는 아세토니트릴 (ACN)이 바람직하다. 적당한 염의 목록은 하기에서 발견된다: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 및 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), 이들 각각은 본원에 그 전체가 참고로 편입되어 있다.

[0334] *합성*

[0335] 그의 염을 포함하는 본 발명의 화합물은, 공지된 유기 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있고 임의의 수많은 가능한 합성 경로에 따라 합성될 수 있다.

[0336] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 반응은 적당한 용매에서 수행될 수 있고, 이 용매는 유기 합성의 당해분야의 숙련가에 의해 쉽게 선택될 수 있다. 적당한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예를 들면, 용매의 냉동 온도로부터 용매의 비등 온도 범위일 수 있는 온도에서 개시 물질 (반응물), 중간체, 또는 생성물과는 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 1 초과의 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정한 반응 단계에 따라, 특정한 반응 단계에 대한 적당한 용매는 숙련가에 의해 선택될 수 있다.

[0337] 본 발명의 화합물의 제조는 다양한 화학 그룹의 보호 및 탈보호를 수반할 수 있다. 적절한 보호 그룹의 보호 및 탈보호, 및 선택에 대한 필요는, 당해분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 보호 그룹의 화학은, 예를 들면, 하기에서 발견될 수 있다: T.W. Green 및 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), 이것은 본원에 그 전체가 참고로 편입되어 있다.

[0338] 반응은 당해기술에서 공지된 임의의 적당한 방법에 의해 모니터링될 수 있다. 예를 들면, 생성물 형성은 하기에

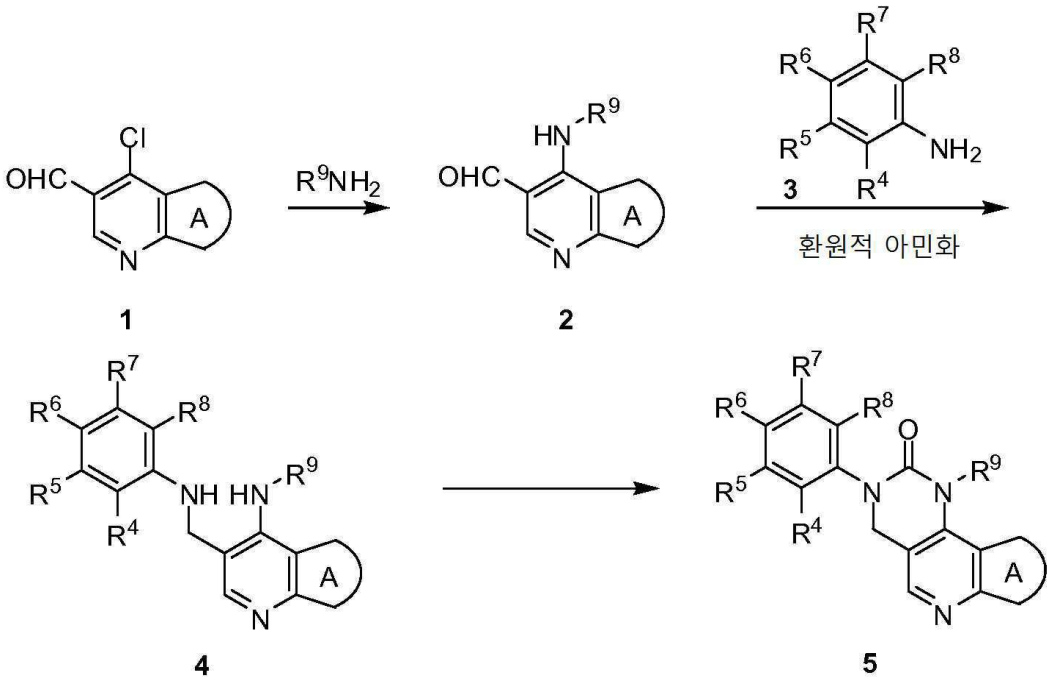
의해 모니터링될 수 있다: 분광 수단, 예컨대 핵자기 공명 분광계 (예를 들면, ^{1}H 또는 ^{13}C), 적외선 분광계, 분광광도법 (예를 들면, UV-가시광), 또는 질량 분광분석법, 또는 크로마토그래피 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 또는 박층 크로마토그래피.

[0339] 표현 "주위 온도," "실온," 및 "r.t."는, 본원에서 사용된 바와 같이, 당해기술에서 이해되고 일반적으로 온도, *예를 들면* 반응 온도, 즉 반응이 수행되는 룸의 대략적인 온도, 예를 들면, 온도 약 20 ℃ 내지 약 30 ℃를 의미한다.

[0340] 본 발명의 화합물은 문헌에서 공지된 수많은 제조 경로에 따라 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하는 합성 방법의 예는 아래의 도식에서 제공된다.

[0341] 식 5의 일련의 우레아 유도체는 **도식 1**에서 개괄된 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물 2는 적당한 아민 $R^{9}NH_2$를 알데하이드 1로 처리하여 제조될 수 있고; 그 다음 아닐린 3 에 의한 환원성 아미노화로 디아미노 화합물 4를 제공한다. 트리포스겐 또는, 비제한적으로, 카보닐디이미다졸 (CDI), 포스겐, 디포스겐, 등을 포함하는 동등물에 의한 디아미노 화합물 4의 고리화는 식 5의 우레아 유도체를 얻을 수 있다.

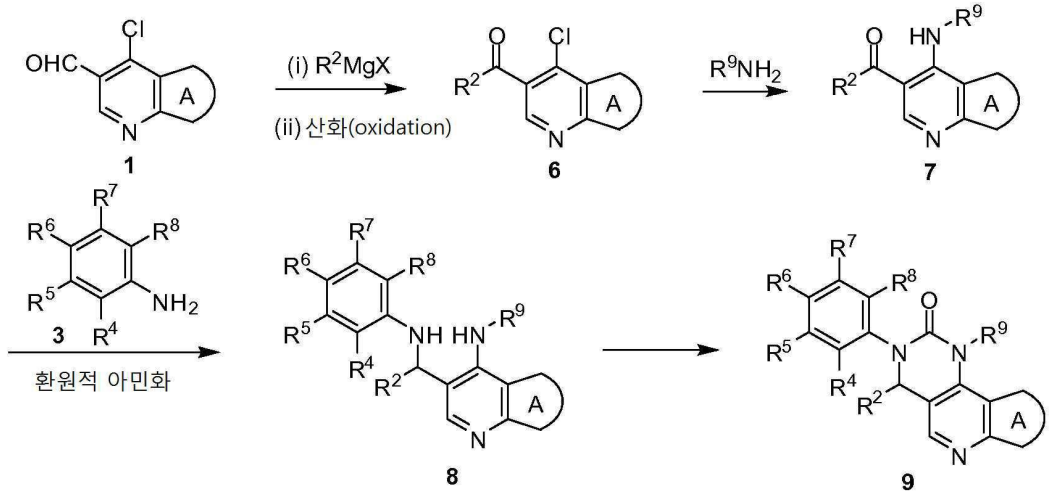
[0342] **도식 1**



[0343]

[0344] 유사하게, 식 9의 일련의 우레아 유도체는 **도식 2**에서 개괄된 방법에 의해 제조될 수 있다. 케톤 6은 알데하이드 1과 적절한 그리냐드 시약 $R^{2}MgX$ 또는 알킬리튬 $R^{2}Li$와의 반응 그 다음 산화로 수득될 수 있다. 케톤 6의 상응하는 아미노 케톤 7로의 전환은 적절한 아민 $R^{9}NH_2$에 의한 염소의 치환에 의해 달성될 수 있다. 디아미노 유도체 8은 적당한 환원제 예컨대, 비제한적으로, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 또는 나트륨 보로하이드라이드를 사용하여 아닐린 3에 의한 케톤 7의 환원성 아미노화에 의해 수득될 수 있다. 트리포스겐 또는 카보닐디이미다졸 (CDI), 포스겐, 디포스겐, 등에 의한 디아미노 화합물 8의 고리화는 식 9의 우레아 유도체를 얻을 수 있다.

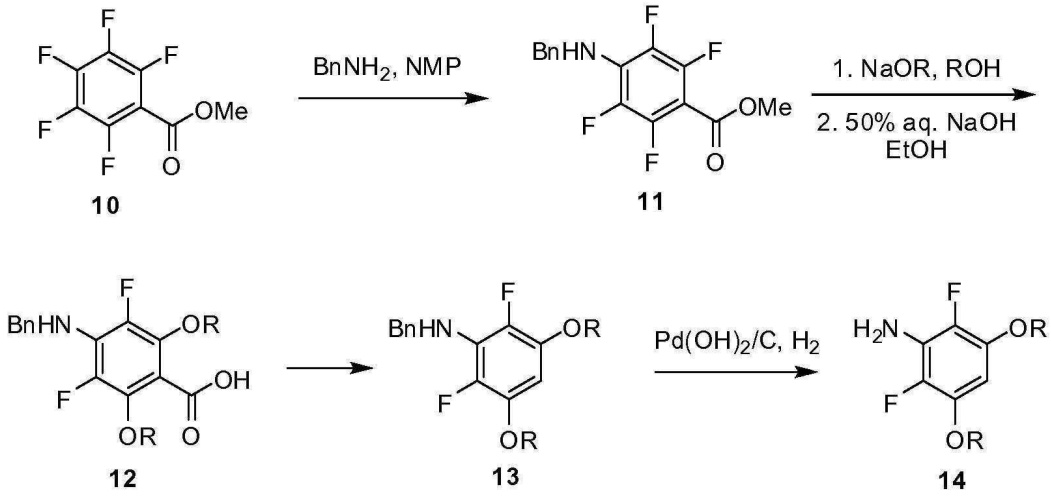
[0345] 도식 2



[0346]

[0347] 일련의 아닐린 유도체 14는 **도식 3**에서 개괄된 절차에 따라 제조될 수 있다. 벤질아민 ($BnNH_2$)에 의한 화합물 10 중 불소의 치환은 아닐린 11 를 제공하고, 이것은 적당한 나트륨 알콕사이드 (NaOR 여기서 R은, 예를 들면, 메틸, 알킬, 또는 R^{a1}이다)과 반응시켜 비스-에테르로 전환될 수 있고 그 다음 비누화로 산 12를 제공한다. 화합물 13은 벤조산 12의 탈카복실화로 수득될 수 있고, 그 다음 수소첨가로 보호 그룹을 제거하고 아닐린 14를 얻는다.

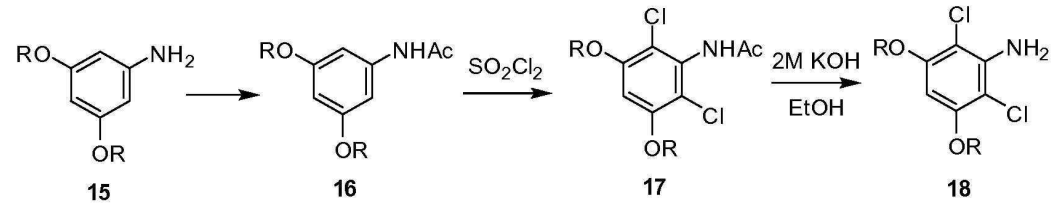
[0348] 도식 3



[0349]

[0350] 일련의 아닐린 유도체 18은 **도식 4**에서 개괄된 절차에 따라 제조될 수 있다. 화합물 16은 저온에서 아닐린 15 (여기서 R = 메틸 또는 알킬)을 아세트산 무수물 또는 아세틸 클로라이드로 처리하여 수득될 수 있다. 설푸릴 클로라이드에 의한 화합물 16의 처리는 화합물 17을 얻을 수 있고, 이것은 그 다음 염기성 조건 하에서 아세틸 그룹의 제거에 의해아닐린 유도체 18 로 전환될 수 있다.

[0351] 도식 4

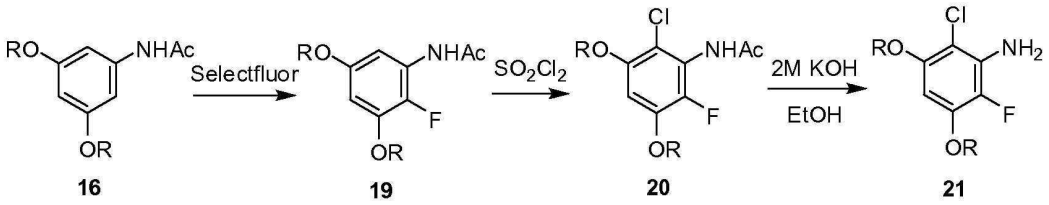


[0352]

[0353] 일련의 아닐린 유도체 21은 **도식 5**에서 개괄된 절차에 따라 제조될 수 있다. Selectfluor®에 의한 화합물 16

의 처리는 원하는 모노-플루오라이드 19를 제공할 수 있고, 이것은 그 다음 설푸릴 클로라이드로 처리하여 화합물 20으로 전환될 수 있다. 20의 아세틸 그룹은 염기성 조건 하에서 제거되어 아닐린 유도체 21을 얻을 수 있다.

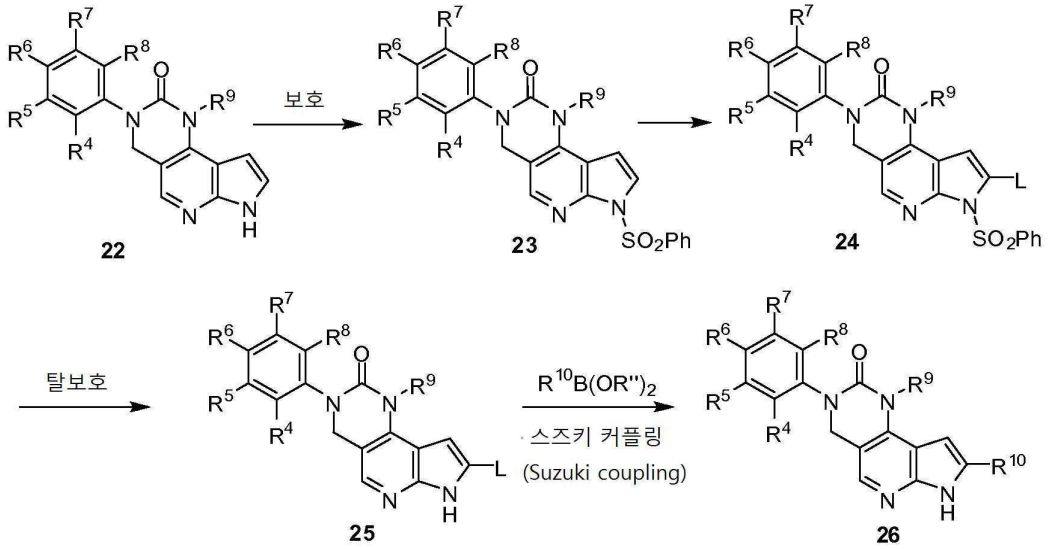
[0354] **도식 5**



[0355]

[0356] 일련의 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 우레아 유도체 26은 **도식 6**에서 개괄된 절차에 따라 제조될 수 있다. 염기성 조건 하에서, 적당한 보호 시약 예컨대 $PhSO_2Cl$에 의한, **도식 1**에서 기재된 절차에 따라 제조될 수 있는1H-피롤로[2,3-b]피리딘 우레아 22의 보호는 상응하는 보호된 우레아 23을 얻을 수 있다. 우레아 할라이드 24 (L = 할로)는 불활성 용매 예컨대 THF, 에테르, 또는 HMPA에서 저온에서 우레아 23을 강염기 예컨대, 비제한적으로, LDA, LiHMDS, NaHMDS 또는 부틸리튬으로 처리하 금속화된 중간체를 제공하고, 및 그 다음 할로겐 시약 예컨대 요오드, 브롬, 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄, NBS 또는 NIS로 처리하여 제조될 수 있다. 우레아 할라이드 24의 탈보호는 상응하는 탈보호된 생성물 25를 얻을 수 있고, 이것은 적절한 보론산 또는 에스테르 $R^{10}B(OR'')_2$ (R'' = H 또는 알킬)와의 스즈키 커플링으로 원하는 우레아 유도체 26 으로 추가로 전환될 수 있다.

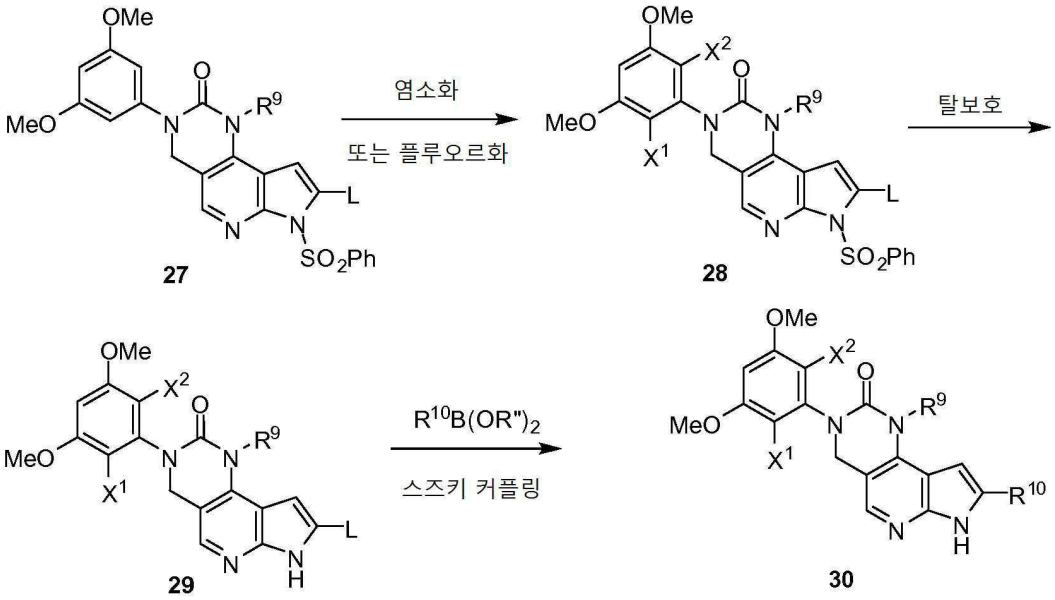
[0357] **도식 6**



[0358]

[0359] 대안적으로, 일련의 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 우레아 유도체 30은 **도식 7**에서 개괄된 절차에 따라 제조될 수 있다. 화합물 27은 **도식 6**에서 기재된 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 설푸릴 클로라이드에 의한 화합물 27의 염소화는 디클로라이드 28 (X^1 = X^2 = Cl)를 얻을 수 있다. Selectfluor®에 의한 화합물 27의 처리는 플루오로-치환된 화합물 28 (X^1 = X^2 = F)를 얻을 수 있다. 화합물 28의 보호 그룹은 제거될 수 있고 그 다음 상기에서 기재된 바와 같이 화합물 29와 적절한 보론산 또는 에스테르 $R^{10}B(OR'')_2$ (R'' = H 또는 알킬)과의 스즈키 커플링이 수행되어 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 우레아 유도체 30을 제공한다.

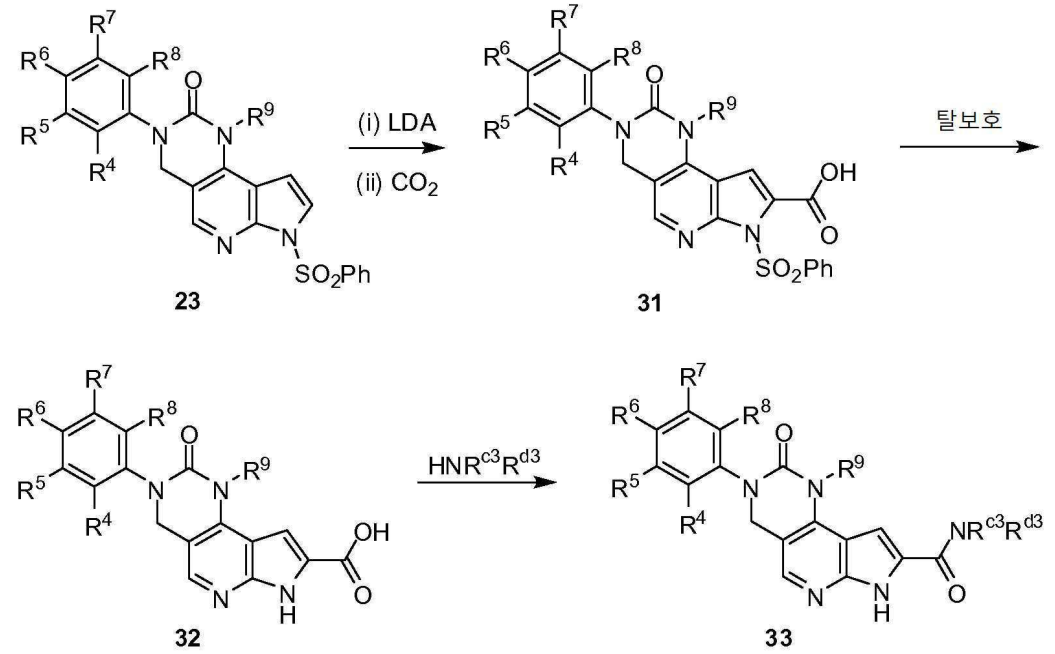
[0360] 도식 7



[0361]

[0362] 일련의 아마이드 유도체 33은 도식 8에서 개괄된 방법에 따라 제조될 수 있다. 카복실산 31은 불활성 용매 예컨대 THF, 에테르, 또는 HMPA에서 저온에서 보호된 우레아 23을 강염기 예컨대, 비제한적으로, LDA, LiHMDS, NaHMDS, 또는 부틸리튬으로 처리하여 수득될 수 있고, 그 다음 드라이-아이스를 반응 혼합물에 부가한다. 카복실산 31의 탈보호는 상응하는 산 32를 얻고, 이것은 적당한 아마이드 커플링 시약 예컨대, 비제한적으로, HATU, HBTU, BOP, EDCI/HOBT, EDCI/HOAT, 또는 CDI의 존재에서 적절한 아민 (예를 들면, $NHR^{c3}R^{d3}$)과 커플링하여 아마이드 33로 전환될 수 있다. 대안적으로, 아마이드 33은 옥살릴 클로라이드 또는 티오닐 클로라이드로 처리하고 그 다음 적절한 아민과 반응시켜 산 32의 상응하는 클로라이드로의 전환에 의해 수득될 수 있다.

[0363] 도식 8

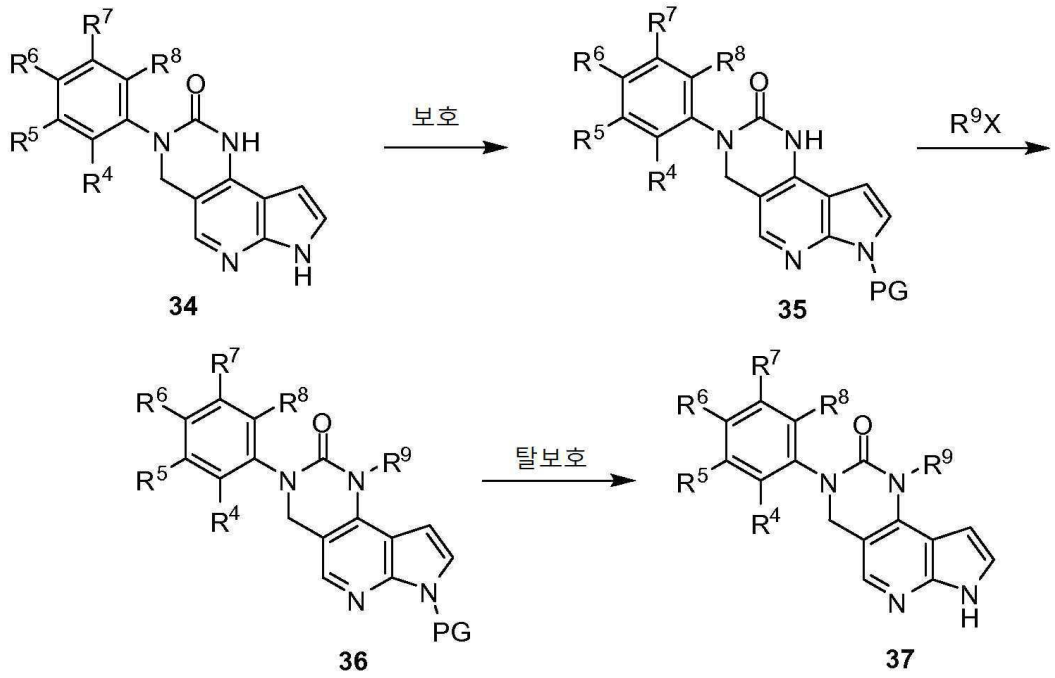


[0364]

[0365] 일련의 우레아 유도체 37은 도식 9에서 개괄된 절차에 따라 제조될 수 있다. 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 우레아 34의 보호는 염기성 조건 하에서 적당한 보호 시약 (PG)과 반응시켜 달성되어 우레아 35를 얻을 수 있다. 염기성 조건 하에서 알킬 할라이드 (예를 들면, R^9-할라이드)에 의한 우레아 35의 알킬화는 상응하는 치환된 우레아

36을 얻을 수 있고, 그 다음 당해기술에서 표준 조건 하에서 보호 그룹 PG의 제거는 최종 화합물 37을 제공한다.

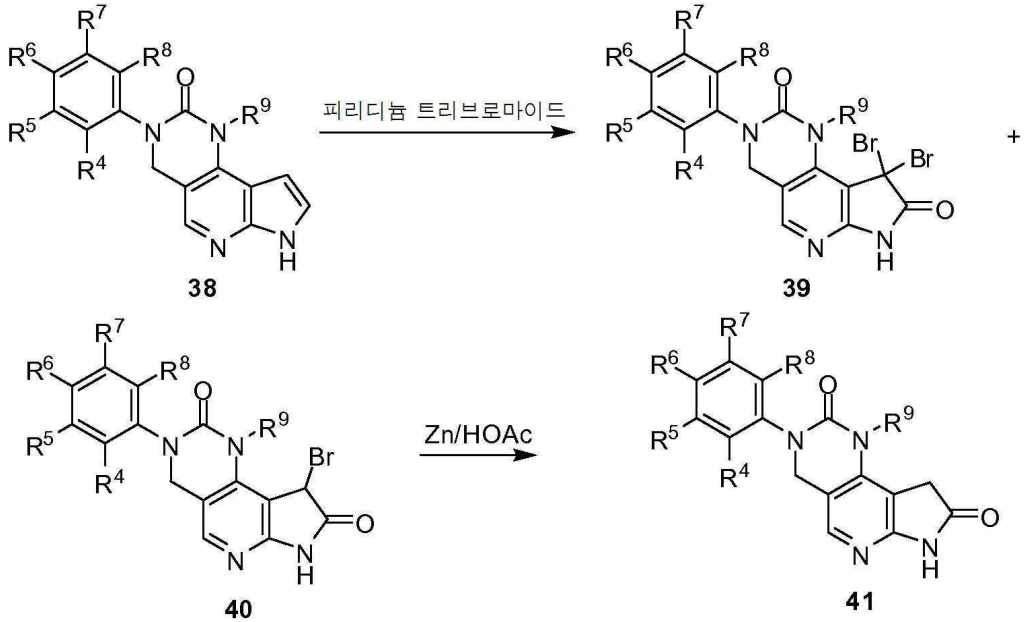
[0366] 도식 9



[0367]

[0368] 일련의 우레아 유도체 41은 도식 10에서 개괄된 절차에 따라 제조될 수 있다. 우레아 38은 피리디늄 트리브로마이드 또는 브롬으로 처리되어 디브로모 및/또는 몬노브로모 중간체 39 및 40, 각각을 얻을 수 있고, 이것은 그 다음 Zn/아세트산-매개된 환원이 수행되어 우레아 유도체 41을 얻을 수 있다.

[0369] 도식 10

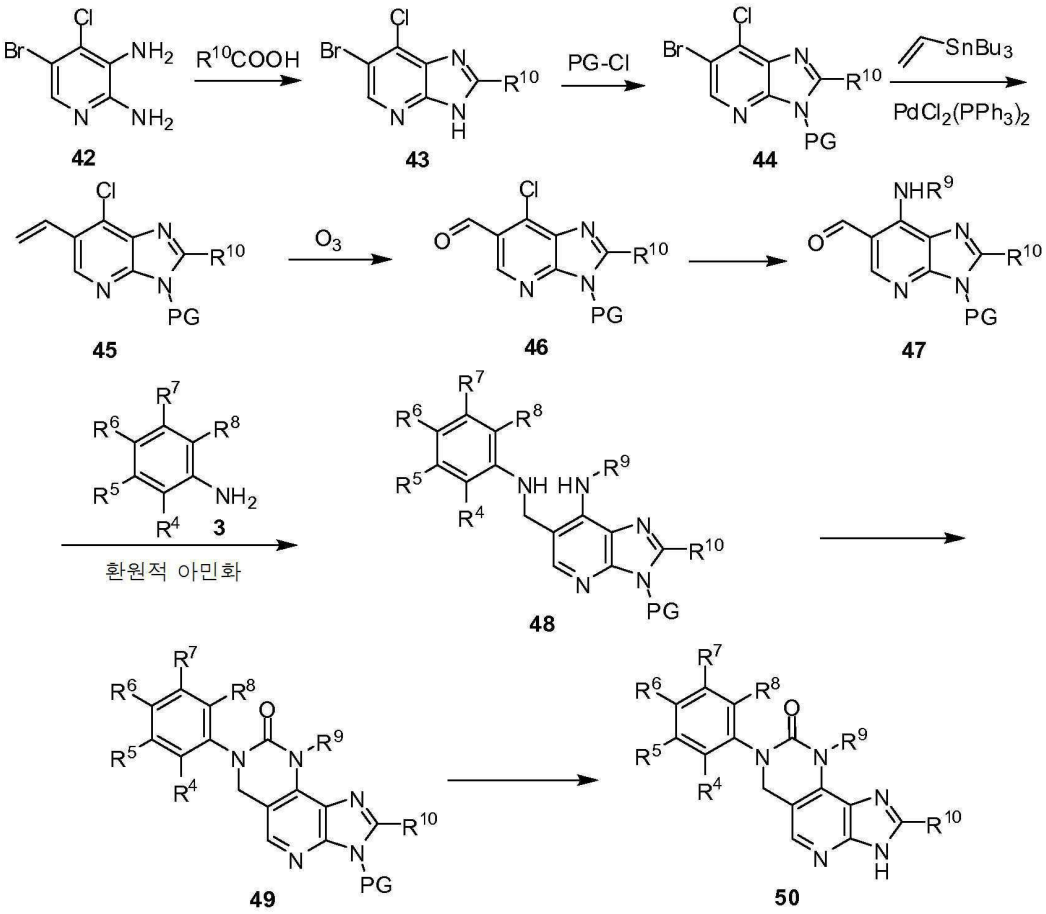


[0370]

[0371] 일련의 3H-이미다조[4,5-b]피리딘 우레아 유도체 50은 도식 11에서 개괄된 절차에 따라 제조될 수 있다. 산성 조건 예컨대 H_3PO_4 또는 다인산 (PPA) 하에서 고온에서 피리디닐 디아민 42 (CAS # 1131604-99-3)과 적절한 산 $R^{10}COOH$와의 축합은 3H-이미다조[4,5-b]피리딘 43을 얻을 수 있다. 화합물 43의 유리 NH 관능 그룹은 염기성 조

건 하에서 PG-Cl 예컨대 (비제한적으로) $MeOCH_2Cl$ 또는 SEMCl으로 처리하여 보호될 수 있다. 화합물 **44**와 트리부틸(비닐)스탄난과의 팔라듐 촉매 커플링은 화합물 **45**를 얻을 수 있고, 이것은 그 다음 오존분해되어 상응하는 알데하이드 **46**을 얻을 수 있다. 화합물 **46** 중 염소는 적절한 아민 R^9NH_2으로 치환되어 상응하는 아미노 알데하이드 **47**을 얻을 수 있다. 디아미노 유도체 **48**은 적당한 환원제 예컨대, 비제한적으로, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 또는 나트륨 보로하이드라이드를 사용하여 아닐린 **3**에 의한 아미노 알데하이드 **47**의 환원성 아미노화에 의해 수득될 수 있다. 트리포스겐에 의한 디아미노화합물 **48**의 고리화는 우레아 유도체 **49**를 얻을 수 있다. **49** 중 보호 그룹 PG의 제거는 우레아 유도체 **50**을 얻을 수 있다.

[0372] **도식 11**

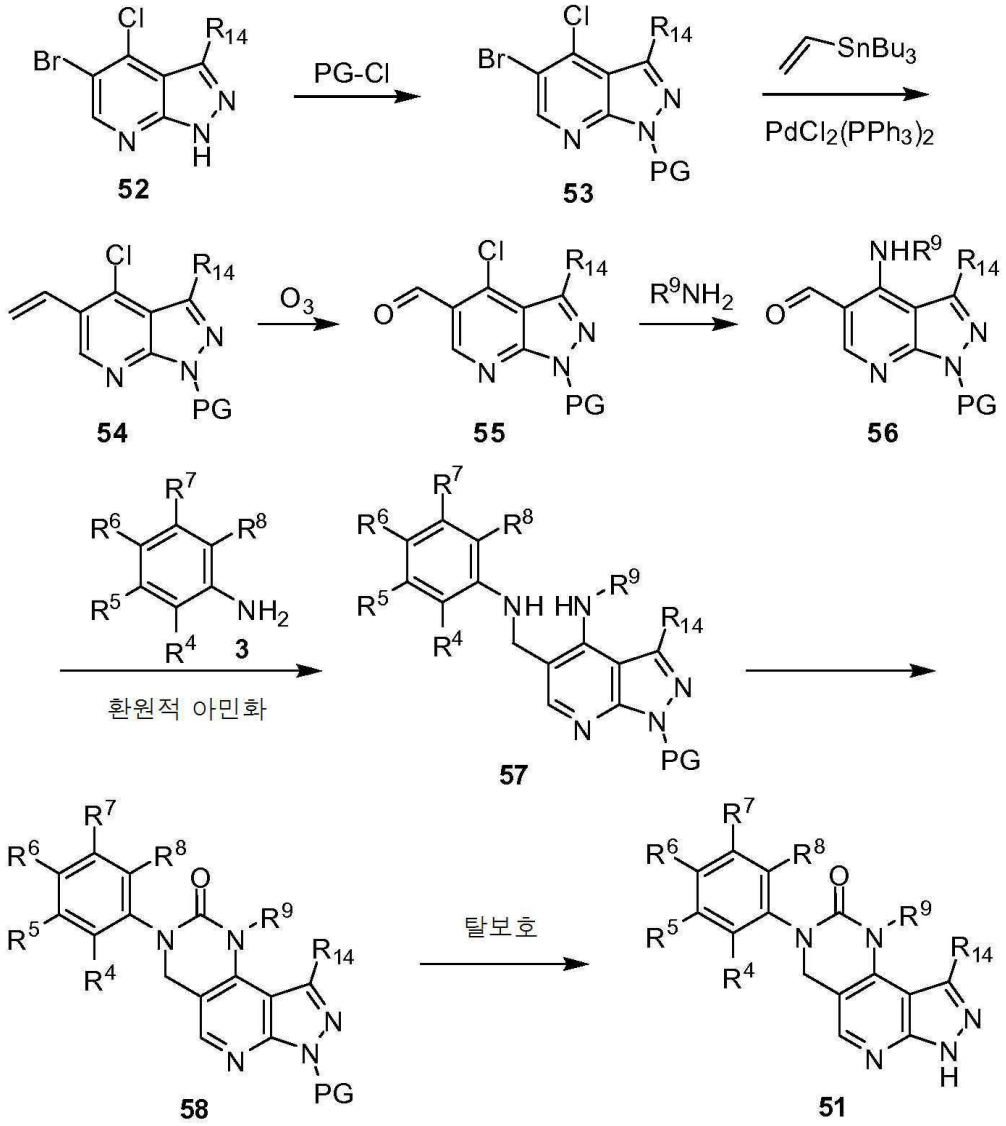


[0373]

[0374] 일련의 우레아 유도체 **51**은 **도식 12**에서 개괄된 절차에 따라 제조될 수 있다. 화합물 **52** (R^{14} = H, CAS #1034769-88-4)의 유리 NH 관능 그룹은 적당한 보호 그룹에 의해 보호되어 보호된 생성물 **53**을 얻을 수 있다. 화합물 **53** 과 트리부틸(비닐)스탄난과의 팔라듐 촉매 커플링은 화합물 **54** 를 얻을 수 있고, 이것은 그 다음 오존분해가 수행되어 상응하는 알데하이드 **55**를 얻을 수 있다. **55**의 염소 그룹은 적절한 아민 R^9NH_2로 치환되어 상응하는 아미노 알데하이드 **56**을 얻을 수 있다. 디아미노 유도체 **57**은 적당한 환원제 예컨대, 비제한적으로, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 또는 나트륨 보로하이드라이드를 사용하여 아미노 알데하이드 **56**과 아닐린 **3** 과의 환원성 아미노화에 의해 수득될 수 있다. 트리포스겐 또는 동등물에 의한 디아미노 화합물 **57**의 고리화는 우레아 유도체 **58**을 얻을 수 있다. **58**의 보호 그룹의 제거는 우레아 유도체 **51**을 제공할 수 있다.

[0375] 티에노[3,2-b]피리딘 코어를 갖는 본 발명의 화합물은 **도식 12** 에 따라 또한 제조될 수 있지만 6-브로모-7-클로로티에노[3,2-b]피리딘 (CAS# 875340-63-9)을 **52** 대신에 사용한다.

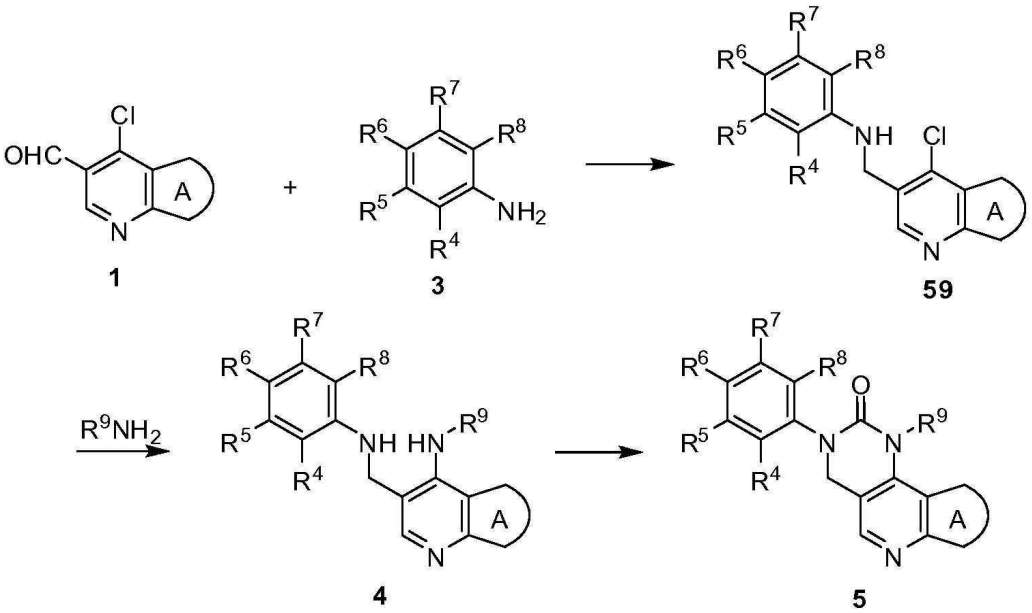
[0376] 도식 12



[0377]

[0378] 식 5의 일련의 우레아 유도체는 **도식 13**에서 개괄된 절차에 의해 대안적으로 제조될 수 있다. 아닐린 **3**에 의한 알데하이드 유도체 **1**의 환원성 아미노화는 클로로-화합물 **59**를 산출할 수 있다. 화합물 **59**의 팔라듐-촉매 아미노화는 디아미노-화합물 **4**를 얻을 수 있다. 우레아 유도체 **5**는 트리포스겐 또는 동등물에 의한 화합물 **4**의 분자내 고리화에 의해 수득될 수 있다.

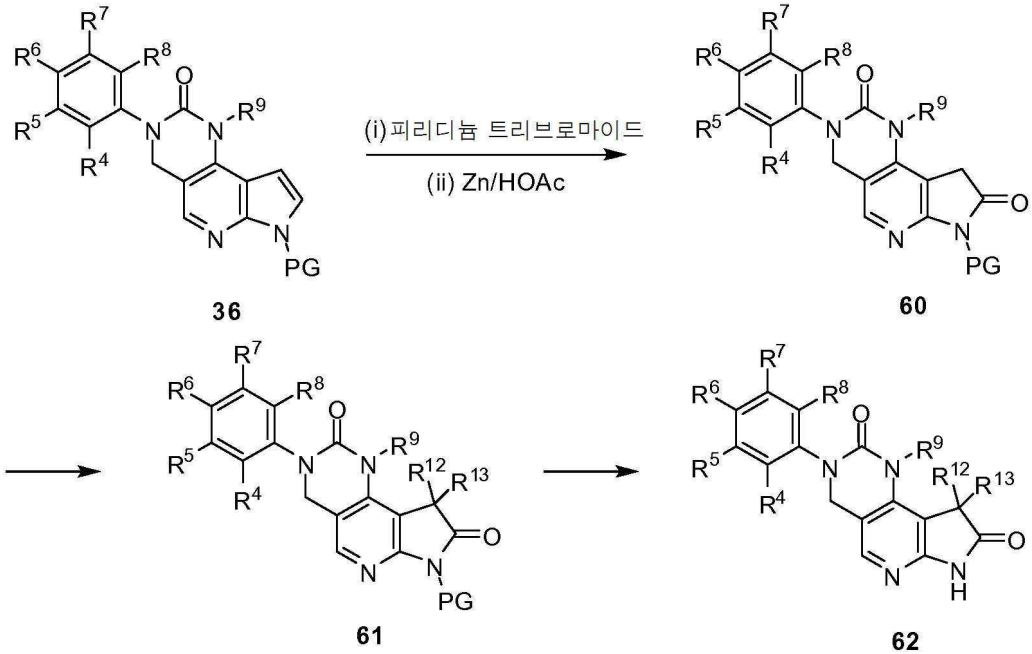
[0379] 도식 13



[0380]

[0381] 일련의 아자-옥신돌 유도체 62는 도식 14에서 개괄된 절차에 따라 제조될 수 있다. 염기성 조건 예컨대 비제한적으로 Cs_2CO_3, NaH 및 등 하에서 도식 10에서 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 화합물 36으로부터 제조될 수 있는 화합물 60의 알킬화는 화합물 61을 산출할 수 있다. 보호 그룹의 제거는 아자-옥신돌 유도체 62를 얻을 수 있다.

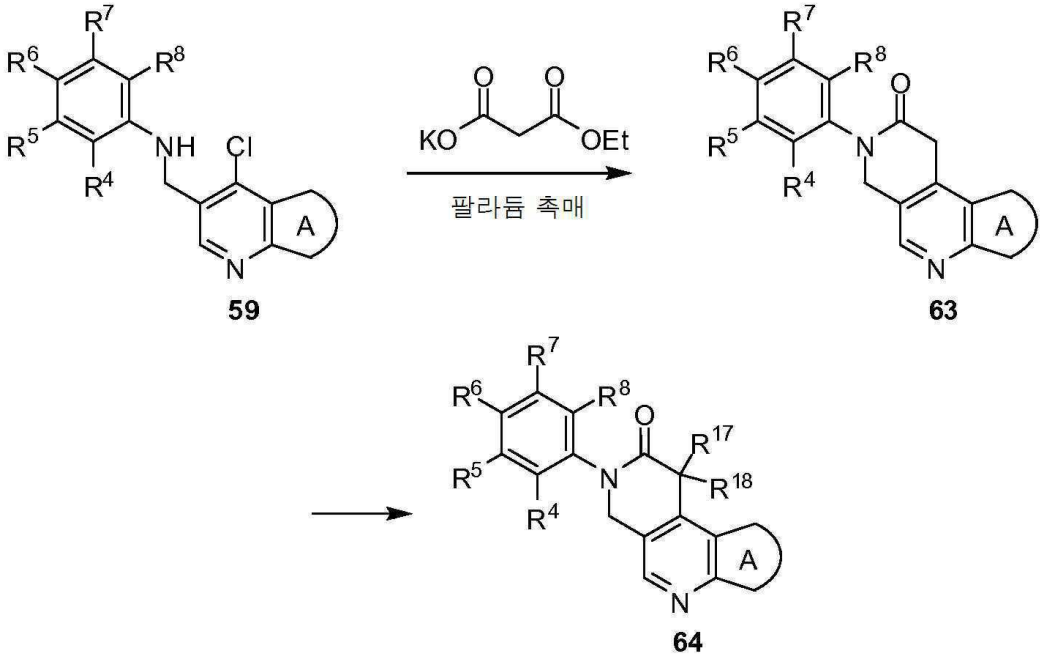
[0382] 도식 14



[0383]

[0384] 일련의 락탐 유도체 64는 도식 15에서 개괄된 절차에 따라 제조될 수 있다. 클로로-화합물 59와 칼륨 에틸 말로네이트 또는 동등물과의 팔라듐 촉매 커플링, 그 다음 *원위치에* 분자내 고리화는 락탐 63을 산출할 수 있고, 이것은 그 다음 알킬화되어 락탐 유도체 64를 얻을 수 있다.

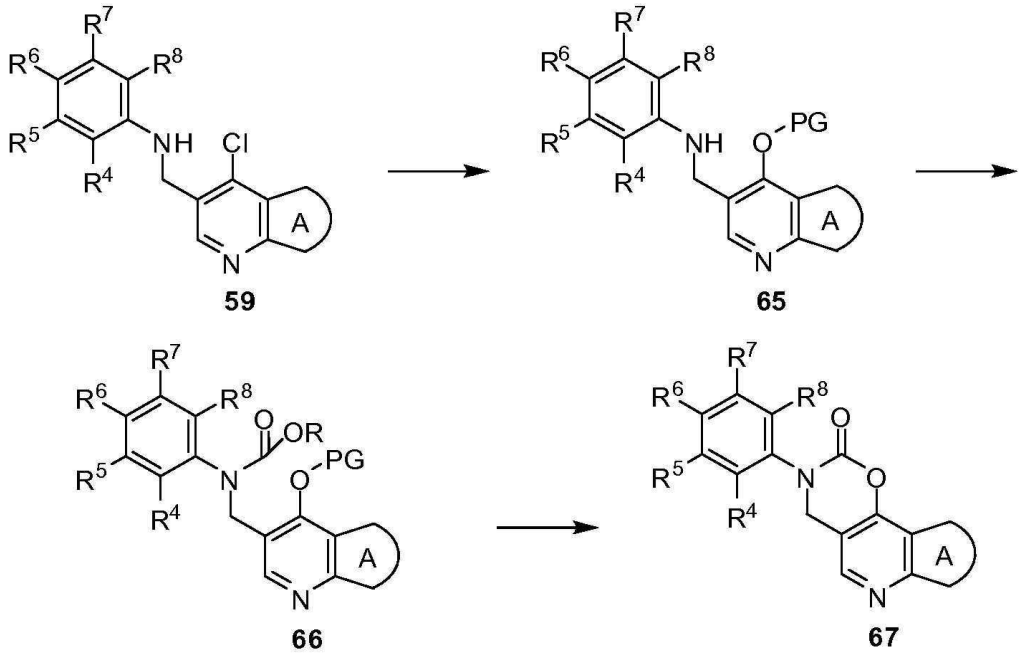
[0385] 도식 15



[0386]

[0387] 일련의 사이클릭 카바메이트 유도체 67는 도식 16에서 개괄된 절차에 따라 제조될 수 있다. 염기성 조건 하에서 알코올사이드에 의한 화합물 59 중 클라라이드의 치환은 화합물 65을 형성할 수 있고, 이것은 클로로포르메이트 또는 동등물과 반응되어 카바메이트 화합물 66을 얻을 수 있다. 보호 그룹의 제거 그 다음 화합물 66의 원위치 고리화는 사이클릭 카바메이트 유도체 67을 얻을 수 있다.

[0388] 도식 16

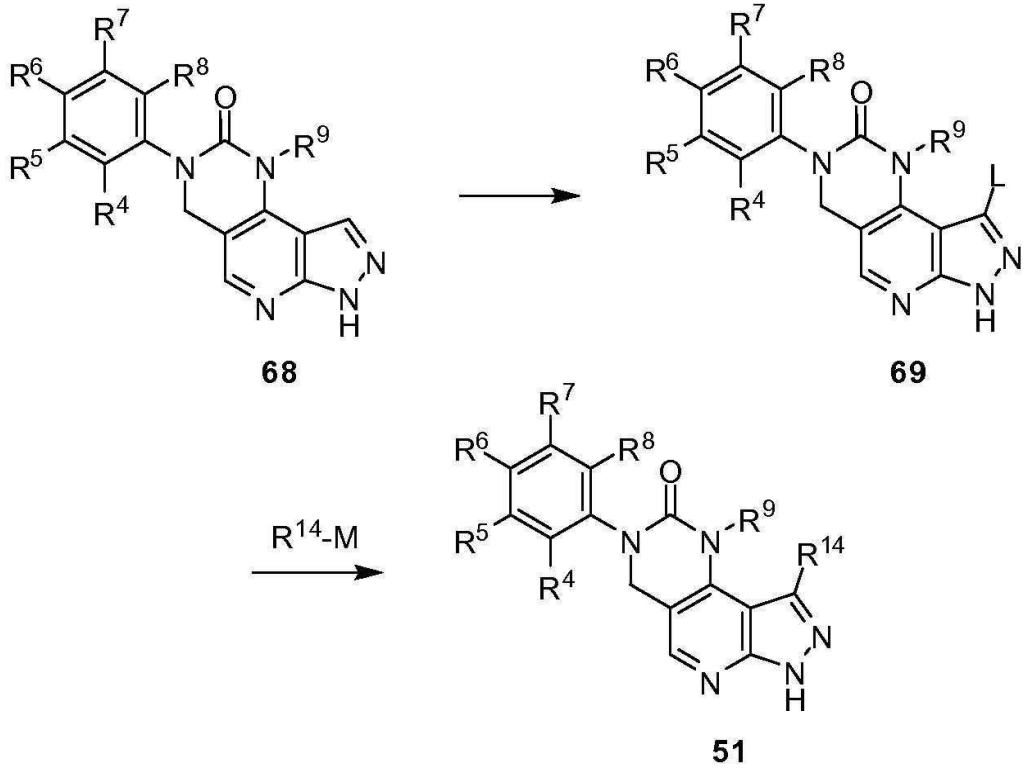


[0389]

[0390] 일련의 피라졸로[3,4-b]피리딘 우레아 유도체 51은 도식 17에서 개괄된 절차에 따라 대안적으로 제조될 수 있다. 적당한 시약 예컨대, 비제한적으로 NCS, NBS 또는 NIS에 의한, 도식 12 또는 도식 13에서 기재된 절차를 사용하여 산출될 수 있는 화합물 68의 할로겐화는 상응하는 할라이드 69 (L = Cl, Br 또는 I)를 얻을 수 있다. 표준 스즈키, 스틸 또는 네기시 커플링 조건 하에서 할라이드 69과, R^{14}-M (여기서 M은 보론산, 붕소산 에스테르 또는 적절하게 치환된 금속 시약 (예를 들면, M은 $B(OR)_2$, $SnBu_3$ 또는 ZnBr이다)이다)과의 커플링은, 화합물 51

을 얻을 수 있다.

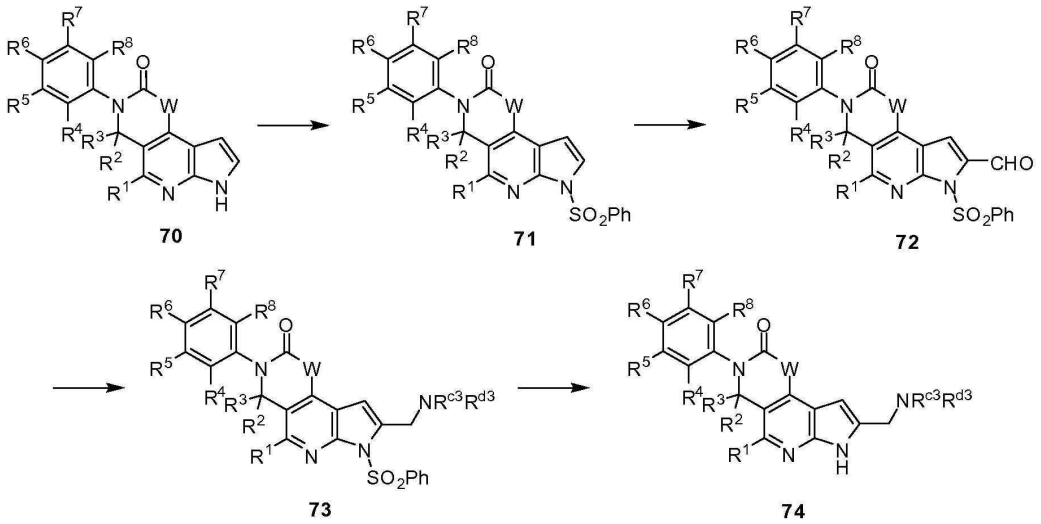
[0391] **도식 17**



[0392]

[0393] 일련의 트리사이클릭 아미노-유도체 **74**는 도식 **18**에서 개괄된 절차에 따라 제조될 수 있다. 염기성 조건 하에서 적당한 보호 시약 예컨대, 예를 들면, $PhSO_2Cl$에 의한1H-피롤로[2,3-b]피리딘 유도체 **70**의 보호는 상응하는 보호된 화합물 **71**을 얻을 수 있다. 불활성 용매 예컨대 THF에서 저온에서 강염기 예컨대, 예를 들면, 리튬 디이소프로필아마이드 (LDA), 부틸리튬, 또는 리튬 비스(트리메틸실릴)아마이드 (LiHMDS)에 의한 화합물 **71**의 처리는 금속화된 중간체를 얻을 수 있고, 이것은 적당한 포르밀-시약 예컨대, 예를 들면, 디메틸포름아미드 (DMF)으로 켄칭되어 알데하이드 유도체 **72**를 제공할 수 있다. 아미노-유도체 **74**는 적절한 아민 (예를 들면 $NHR^{c3}R^{d3}$)에 의한 알데하이드 **72**의 환원성 아미노화에 의해 제조되어 화합물 **73**를 얻을 수 있고, 그 다음 적당한 염기 예컨대, 예를 들면, K_2CO_3, KOH, KO^tBu, 또는 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 (TBAF)의 존재에서 $PhSO_2$-보호 그룹을 제거한다.

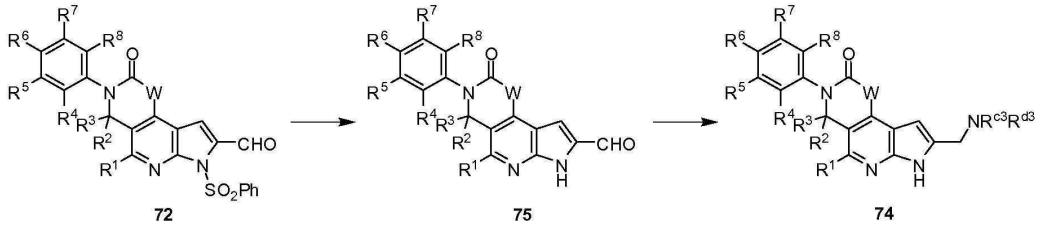
[0394] 도식 18



[0395]

[0396] 대안적으로, 화합물 74는 도식 19에서 개괄된 절차에 따라 제조될 수 있다. 적당한 염기 예컨대, 예를 들면, K_2CO_3, KOH, KO^{t}Bu 또는 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 (TBAF)의 존재에서 화합물 72 중 $PhSO_2$-보호 그룹의 제거는, 화합물 75를 산출할 수 있다. 적절한 아민 (예를 들면 $NHR^{c3}R^{d3}$)에 의한 알데하이드 75의 환원성 아미노화는 화합물 74를 얻을 수 있다.

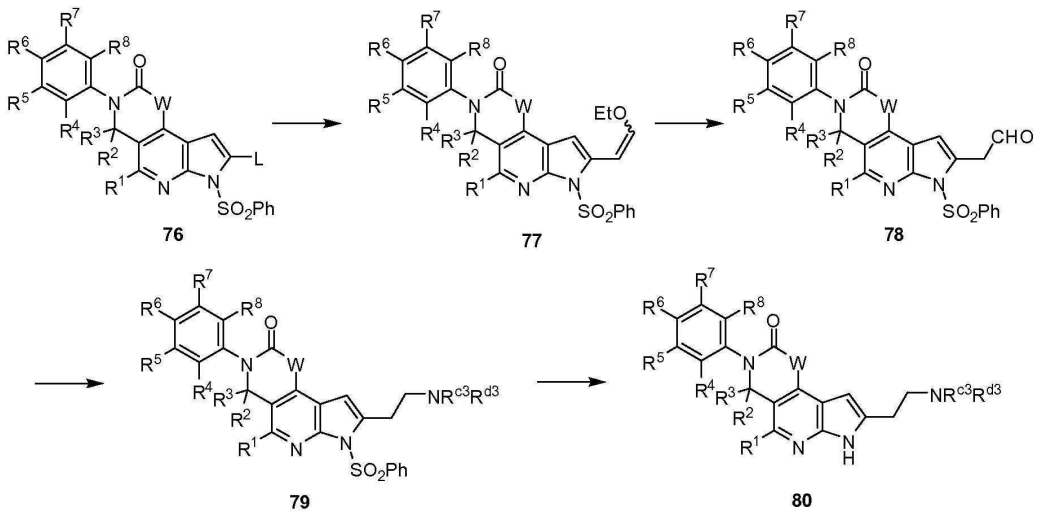
[0397] 도식 19



[0398]

[0399] 일련의 트리사이클릭 아미노-유도체 80은 도식 20에서 개괄된 절차에 따라 제조될 수 있다. 도식 6에서 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조될 수 있는 화합물 76 (L = 할로겐)과, 적절한 보론산 또는 에스테르과의 스즈키 커플링은 비닐에테르 유도체 77을 제공할 수 있고, 이것은 그 다음 수성 산성 조건에서 가수분해되어 to give 알데하이드 유도체 78을 얻을 수 있다. 적절한 아민 (예를 들면 $NHR^{c3}R^{d3}$)에 의한 알데하이드 78의 환원성 아민화는 화합물 79를 얻을 수 있고, 그 다음 적당한 염기 예컨대, 예를 들면, K_2CO_3, KOH, KO^{t}Bu 또는 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 (TBAF)의 존재에서 $PhSO_2$-보호 그룹을 제거하여, to provide 아미노-유도체 80을 제공한다.

[0400] 도식 20

[0401] 

[0402] *사용 방법*

[0403] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 FGFR 효소의 활성을 억제할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 억제량을 세포, 개인, 또는 환자에게 투여함으로써, 상기 효소의 억제를 필요로 하는 세포에서 또는 개인이나 환자에서 FGFR 효소의 활성을 억제하는데 사용될 수 있다.

[0404] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 FGFR1, FGFR2, FGFR3, 및 FGFR4의 억제제이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 FGFR1, FGFR2, 및 FGFR3 각각을 억제한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 FGFR 효소에 대해 선택적이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 VEGFR2보다 하나 이상의 FGFR 효소에 대해 선택적이다. 일부 구현예에서, 상기 선택성은 2배 이상, 3배 이상, 5배 이상, 10배 이상, 50배 이상, 또는 100배 이상이다.

[0405] FGFR 억제제로서, 본 발명의 화합물은 FGFR 효소 또는 FGFR 리간드의 비정상 발현 또는 활성과 연관된 다양한 질환의 치료에 유용하다.

[0406] 예를 들면, 본 발명의 화합물은 암의 치료에 유용하다. 예시적인 암은 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 위암, 두경부암, 신장암, 간암, 폐암(예를 들면, 선암종, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐 암종), 난소암, 전립선암, 식도암, 담낭암, 췌장암(예를 들면 외분비 췌장 암종), 위암, 갑상선암, 피부암(예를 들면, 편평상피 세포 암종)을 포함한다.

[0407] 추가의 예시적인 암은 백혈병, 다발성 골수종, 만성 림프구성 림프종, 성인 T 세포 백혈병, B-세포 림프종, 급성 골수성 백혈병, 호지킨 또는 비-호지킨 림프종, 골수증식성 종양(예를 들면, 진성 적혈구증가증, 진성 고혈소판증, 및 일차 골수섬유증), 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 모발상 세포 림프종, 및 버킷 림프종과 같은 조혈악성종양을 포함한다.

[0408] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 다른 암은 교모세포종, 흑색종, 및 횡문육종을 포함한다.

[0409] 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 다른 암은 위장관 기질 종양을 포함한다.

[0410] 종양원성 종양 외에, 본 발명의 화합물은 비제한적으로, 연골무형성증, 연골형성저하증, 왜소증, 치사성 이형성증(TD)(임상적 형태 TD I 및 TD II), 아페르트 증후군(Apert syndrome), 크루존 증후군(Crouzon syndrome), 잭슨-바이스 증후군(Jackson-Weiss syndrome), 베아르-스티븐슨 커티스 가이라타 증후군(Beare-Stevenson cutis gyrate syndrome), 파이퍼 증후군(Pfeiffer syndrome), 및 두개유합증 증후군을 포함하는 골격 및 연골세포 장애의 치료에 유용할 수 있다.

[0411] 본 발명의 화합물은 추가로, 질환 증상 또는 장애가 섬유증을 특징으로 하는 것과 같은, 섬유성 질환의 치료에 유용할 수 있다. 예시적인 섬유성 질환은 간경변증, 사구체신염, 폐 섬유증, 전신 섬유증, 류마티스성 관절염, 및 창상 치유를 포함한다.

[0412] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은, 예를 들면, X-연관 저인산염혈증성 구루병, 상염색체 열성 저인산염혈증

성 구루병, 및 상염색체 우성 저인산염혈증성 구루병, 또는 종양-유도된 골연화증과 같은 저인산염혈증의 치료에 사용될 수 있다.

[0413] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "세포"는 시험관내, 생체외 또는 생체내 세포를 지칭하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 생체외 세포는 포유동물과 같은 유기체로부터 절개된 조직 샘플의 일부일 수 있다. 일부 구현예에서, 시험관내 세포는 세포 배양물 내의 세포일 수 있다. 일부 구현예에서, 생체내 세포는 포유동물과 같은 유기체 내에서 살고 있는 세포이다.

[0414] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "접촉시키는 것"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 명시된 모이어티들을 합하는 것을 지칭한다. 예를 들면, FGFR 효소를 본 발명의 화합물과 "접촉시키는 것"은 FGFR을 갖는 인간과 같은 개인 또는 환자에게 본 발명의 화합물을 투여하는 것, 뿐만 아니라, 예를 들면, FGFR 효소를 함유하는 세포 제제 또는 정제된 제제를 함유하는 샘플 내로 본 발명의 화합물을 도입하는 것을 포함한다.

[0415] 본원에서 사용된 바와 같이, 상호교환적으로 사용된 용어 "개인" 또는 "환자"는 포유동물, 바람직하게는 마우스, 랫트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 포함하는 임의의 동물을 지칭한다.

[0416] 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "치료적 유효량"은 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의가 찾고 있는, 조직, 시스템, 동물, 개인 또는 인간에서 생물학적 또는 약효 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 지칭한다.

[0417] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "치료하는 것" 또는 "치료"는 1) 질환을 예방하는 것; 예를 들면, 질환, 병태 또는 장애에 취약할 수 있지만 질환의 병리 또는 징후를 아직 경험하지 않거나 나타내지 않은 개인에서 질환, 병태 또는 장애를 예방하는 것; 2) 질환을 억제하는 것; 예를 들면, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하고 있거나 나타내고 있는 개인에서 질환, 병태 또는 장애를 억제하는 것(즉, 병리 및/또는 징후의 추가적인 발달을 정지시키는 것), 또는 3) 질환을 개선하는 것; 예를 들면, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하고 있거나 나타내고 있는 개인에서 질환, 병태 또는 장애를 개선하는 것(즉, 병리 및/또는 징후를 역전시키는 것)을 지칭한다.

[0418] *병용 요법*

[0419] 예를 들면, 화학치료제 또는 다른 항암제, 면역 증강제, 면역억제제, 면역요법, 방사선, 항종양 및 항-바이러스 백신, 사이토카인 요법(예를 들면, IL2, GM-CSF, 등), 및/또는 키나아제(티로신 또는 세린/트레오닌), 후성유전 또는 신호 전달 억제제와 같은 하나 이상의 부가적인 약제학적 제제 또는 치료 방법들이 FGF 리간드, 수용체 또는 경로 활성화와 연관된 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위해 본 발명의 화합물과 병용하여 사용될 수 있다. 상기 제제들은 단일 복용 형태로 본 화합물과 병용될 수 있거나, 상기 제제들은 별개의 복용 형태로서 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0420] 암 치료를 위해 본 발명의 화합물과 병용하여 사용하기 위한 적합한 제제는 화학치료제, 표적화된 암 요법, 면역요법 또는 방사선 요법을 포함한다. 본 발명의 화합물은 유방암 및 다른 종양의 치료를 위해 항-호르몬제와 병용시 효과적일 수 있다. 적합한 예는 비제한적으로 타목시펜 및 토레미펜을 포함하는 항-에스트로겐제, 비제한적으로 레트로졸, 아나스트로졸, 및 엑세메스탄을 포함하는 방향화효소(aromatase) 억제제, 아드레노코르티코스테로이드(예를 들면 프레드니손), 프로게스틴(예를 들면 메가스트롤 아세테이트), 및 에스트로겐 수용체 길항제(예를 들면 풀베스트란트)이다. 전립선암 및 다른 암의 치료를 위해 사용되는 적합한 항-호르몬제가 또한 본 발명의 화합물과 병용될 수 있다. 이들은 비제한적으로 플루타마이드, 바이칼루타마이드, 및 닐루타마이드를 포함하는 항-안드로겐제, 류프롤라이드, 고세렐린, 트리프토렐린, 및 히스트렐린을 포함하는 황체형성 호르몬-방출 호르몬(LHRH) 유사체, LHRH 길항제(예를 들면 데가렐릭스), 안드로겐 수용체 차단제(예를 들면 엔잘루타마이드) 및 안드로겐 생산을 억제하는 제제(예를 들면 아비라테론)를 포함한다.

[0421] 본 발명의 화합물은 특히 표적화된 요법에 대해 선천적 또는 후천적 내성이 생긴 환자를 위해 막 수용체 키나아제에 대한 다른 제제와 병용되거나 순차적으로 병용될 수 있다. 이들 치료제는 EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, 또는 Flt-3에 대한 억제제 또는 항체 및 Bcr-Abl 및 EML4-Alk와 같은 암-연관된 융합 단백질 키나아제에 대한 억제제 또는 항체를 포함한다. EGFR에 대한 억제제는 게피티닙 및 에를로티닙을 포함하고, EGFR/Her2에 대한 억제제는 비제한적으로 다코미티닙, 아파티닙, 라피티닙 및 네라티닙을 포함한다. EGFR에 대한 항체는 비제한적으로 세툭시맙, 파니투무맙 및 네시투무맙을 포함한다. c-Met의 억제제는 FGFR 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. 이들은 (오나르툼주맙, 티반트닙, INC-280)을 포함한다. Abl(또는 Bcr-Abl)에 대한 제제들은

이마티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 및 포나티닙을 포함하고 Alk(또는 EML4-ALK)에 대한 제제들은 크리조티닙을 포함한다.

[0422] 신생혈관형성 억제제는 FGFR 억제제와 병용하여 일부 종양에 효과적일 수 있다. 이들은 VEGF 또는 VEGFR에 대한 항체 또는 VEGFR의 키나아제 억제제를 포함한다. VEGF에 대한 항체 또는 다른 치료 단백질은 베바시주맙 및 아플리베르셉트를 포함한다. VEGFR 키나아제의 억제제 및 다른 항-신생혈관형성 억제제는 비제한적으로 선니티닙, 소라페닙, 악시티닙, 세디라닙, 파조파닙, 레고라페닙, 브리바닙, 및 반데타닙을 포함한다.

[0423] 세포내 신호전달 경로의 활성화는 암에서 빈번하며, 이들 경로의 성분을 표적화하는 제제들은 효능을 향상시키고 내성을 감소시키기 위해 수용체 표적 치료제와 병용되어 왔다. 본 발명의 화합물과 병용될 수 있는 제제들의 예는 PI3K-AKT-mTOR 경로의 억제제, Raf-MAPK 경로의 억제제, JAK-STAT 경로의 억제제, 및 단백질 차페론 및 세포 주기 진행의 억제제를 포함한다.

[0424] PI3 키나아제에 대한 제제들은 비제한적으로 토필라랄리십, 디델랄리십, 부파를리십을 포함한다. 라파마이신, 시롤리무스, 템시롤리무스, 및 에버롤리무스와 같은 mTOR의 억제제들은 FGFR 억제제와 병용될 수 있다. 다른 적합한 예들은 비제한적으로 베무라페닙 및 다브라페닙(Raf 억제제) 및 트라메티닙, 셀루메티닙 및 GDC-0973(MEK 억제제)를 포함한다. JAK(룩솔리티닙), Hsp90(타네스피마이신), 사이클린 의존적 키나아제(팔보시클립), HDAC(파노비노스태트), PARP(올라파립), 및 프로테아솜(보르테조밉, 카르필조밉)의 억제제가 또한 본 발명의 화합물과 병용될 수 있다.

[0425] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는, 예를 들면, 우라실 머스타드, 클로르메틴, 사이클로포스파마이드(사이톡산™), 이포스파마이드, 멜팔란, 클로르암부실, 피포브로만, 트리에틸렌-멜라민, 트리에틸렌티오포스포르아민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 및 테모졸로마이드와 같은 알킬화제(비제한적으로, 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 설포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠을 포함함)를 포함한다.

[0426] 본 발명의 화합물과 병용하여 사용하기 위한 다른 적합한 제제들은 폐암에서 사용된 백금-기반 더블릿(doublet)(시스플라틴 또는 카보플라틴 및 젬시타빈; 시스플라틴 또는 카보플라틴 및 도세탁셀; 시스플라틴 또는 카보플라틴 및 파클리탁셀; 시스플라틴 또는 카보플라틴 및 페메트렉세드) 또는 젬시타빈 및 파클리탁셀 결합된 입자(Abraxane)와 같은 화학요법 병용을 포함한다.

[0427] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록수리딘, 사이타라빈, 6-머캅토퓨린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 및 젬시타빈과 같은 항대사물질(비제한적으로, 엽산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 디아미나제 억제제를 포함함)를 포함한다.

[0428] 적합한 화학요법적 또는 다른 항암제는 추가로, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 아이다루비신, 아라-C, 파클리탁셀(탁솔™), 미트라마이신, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론(특히 IFN-a), 에토포사이드, 및 테니포사이드와 같은 어떤 천연 생성물 및 그의 유도체(예를 들면, 빈카 알카로이드, 항종양 항생제, 효소, 림포카인 및 에피포도필로톡신)를 포함한다.

[0429] 다른 세포독성 약물은 나벨벤, CPT-11, 카페시타빈, 렐록사핀, 사이클로포스파마이드, 이포사마이드, 및 드롤록사핀을 포함한다.

[0430] 에피도필로톡신과 같은 세포독성제; 항종양 효소; 토포이소머라제 억제제; 프로카바진; 미톡산트론; 시스-플라틴 및 카보플라틴과 같은 백금 배위 착물; 생물학적 반응 조절물질; 성장 억제제; 류코보린; 테가푸르; 및 조혈 성장 인자가 또한 적합하다.

[0431] 본 발명에 따른 화합물은 또한 인터페론 알파, 인터루킨 2, 및 종양 괴사 인자(TNF)와 같은 사이토카인을 포함하는, 면역요법 약물과 병용될 수 있다.

[0432] 다른 항암제(들)는 CTLA-4, 4-1BB 및 PD-1과 같은 공동자극인자 분자에 대한 항체 치료제, 또는 사이토카인(IL-10, TGF-β 등)에 대한 항체를 포함한다.

[0433] 다른 항암제들은 또한 CCR2 및 CCR4를 포함하는, 케모카인 수용체에 대한 길항제와 같은 면역 세포 이동을 차단하는 것을 포함한다.

[0434] 다른 항암제들은 또한 보조제 또는 입양 T 세포 전이와 같은 면역계를 증가시키는 것을 포함한다.

[0435] 항암 백신은 수지상 세포, 합성 펩타이드, DNA 백신 및 재조합 바이러스를 포함한다.

[0436] 이들 화학요법제 대부분을 안전하고 효과적으로 투여하기 위한 방법은 당해분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 또한, 이들의 투여는 표준 문헌에 기재되어 있다. 예를 들면, 많은 화학요법제의 투여는, 그 개시내용이 그 전체로 제시된 것과 마찬가지로 본원에 참조로 통합되어 있는, "Physicians' Desk Reference" (PDR, 예를 들면, 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ)에 기재되어 있다.)

[0437] *약제학적 제형 및 복용 형태*

[0438] 의약품으로서 이용될 때, 본 발명의 화합물은, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체의 조합을 지칭하는 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약제학적 기술분야에 널리 알려진 방식으로 제조될 수 있고, 국소 또는 전신 치료가 바람직한지 여부 및 치료될 부위에 따라, 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 투여는 국소(안과 및 비강내, 질의 및 직장 전달을 포함하는 점막에 대한 것을 포함함), 폐(예를 들면, 분무기에 의한 것을 포함하는, 분말 또는 에어로졸의 흡입에 의해; 기관내, 비강내, 표피 및 경피), 안구, 경구 또는 비경구일 수 있다. 안구 전달 방법은 국소 투여(안약), 결막하, 눈주위 또는 유리체내 주사 또는 풍선 카테터 또는 결막낭에 위치한 안과 삽입물의 도입을 포함할 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내, 또는 근육내 주사 또는 주입; 또는 두개내, 예를 들면, 척추강내 또는 뇌실내 투여를 포함한다. 비경구 투여는 단일 볼러스 용량의 형태일 수 있거나, 예를 들면, 연속 관류 펌프에 의할 수 있다. 국소 투여를 위한 약제학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 겔, 액적, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 종래의 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 오일성 베이스, 증점제 등이 필요하거나 바람직할 수 있다.

[0439] 본 발명은 또한 활성 성분으로서, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합된 상기 본 발명의 화합물 중 하나 이상을 함유하는 약제학적 조성물을 포함한다. 본 발명의 조성물의 제조시, 활성 성분은 전형적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제에 의해 희석되거나 또는, 예를 들면, 캡슐, 샤세트, 종이, 또는 다른 용기의 형태로 그러한 담체 내에 봉입될 수 있다. 부형제가 희석제로서 작용하는 경우, 그것은 고체, 반-고체, 또는 액체 물질일 수 있으며, 이는 활성 성분을 위한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용한다. 따라서, 상기 조성물은 정제, 알약, 분말, 로젠지, 샤세트, 카셰, 엘릭시르, 현탁액, 유화액, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 내에), 예를 들면, 최대 10 중량 %의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균한 주사가능 용액, 및 멸균 포장된 분말의 형태일 수 있다.

[0440] 제형의 제조시, 상기 활성 화합물은 다른 성분과 조합되기 전에 적절한 입자 크기를 제공하기 위해 분쇄될 수 있다. 만약 활성 화합물이 실질적으로 불용성인 경우, 그것은 200 메쉬 미만의 입자 크기로 분쇄될 수 있다. 만약 활성 화합물이 실질적으로 수용성인 경우, 상기 입자 크기는 제형에서 실질적으로 균일한 분포를 제공하기 위해, 예를 들면 약 40 메쉬로 분쇄에 의해 조절될 수 있다.

[0441] 적합한 부형제의 일부 예는 락토오스, 덱스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 칼슘 포스페이트, 알기네이트, 트라가칸쓰, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미세결정성 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 물, 시럽, 및 메틸 셀룰로오스를 포함한다. 상기 제형은 추가로 하기를 포함한다: 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 및 미네랄 오일과 같은 윤활제; 습윤제; 유화 및 현탁화제; 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트와 같은 보존제; 감미제; 및 풍미제. 본 발명의 조성물은 본 기술분야에 공지된 절차를 이용하여 환자에게 투여된 후 활성 성분의 빠른, 지속적인, 또는 지연된 방출을 제공하기 위해 제형화될 수 있다.

[0442] 상기 조성물은 단위 복용 형태로 제형화될 수 있고, 각 복용량은 약 5 내지 약 100 mg, 더욱 일반적으로 약 10 내지 약 30 mg의 활성 성분을 함유한다. 용어 "단위 복용 형태"는 인간 대상 및 다른 포유동물을 위한 단위 복용량으로서 적합한 물리적으로 구분되는 단위를 지칭하며, 각 단위는 적당한 약제학적 부형제와 회합되어, 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유한다.

[0443] 상기 활성 화합물은 광범위한 복용 범위에 대해 효과적일 수 있고 일반적으로 약제학적으로 유효량으로 투여된다. 그러나, 실제로 투여된 화합물의 양은, 일반적으로 치료될 병태, 선택된 투여 경로, 투여된 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중, 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함하는, 관련된 상황에 따라 의사에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다.

[0444] 정제와 같은 고형 조성물을 제조하기 위해, 주 활성 성분은 약제학적 부형제와 혼합되어 본 발명의 화합물의 균질한 혼합물을 함유하는 고형 전-제형 조성물을 형성한다. 이들 전-제형 조성물을 균질하다고 언급할 때, 조성물이 동등하게 효과적인 단위 복용 형태, 예컨대 정제, 알약 및 캡슐로 쉽게 세분화될 수 있도록, 활성 성분은

조성물에 전형적으로 고르게 분산된다. 이후, 이 고형 전-제형은, 예를 들면, 0.1 내지 약 500 mg의 본 발명의 활성 성분을 함유하는 상기 기재된 유형의 단위 복용 형태로 세분화된다.

[0445] 본 발명의 정제 또는 알약은 지속성 작용의 이점을 제공하는 복용 형태를 제공하기 위해 코팅되거나 아니면 컴파운드될 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 알약은 내부 복용량 및 외부 조사량 요소를 포함할 수 있고, 후자는 전자를 덮는 봉투의 형태이다. 상기 두 성분들은 위에서 붕해를 견디도록 작용하고 내부 성분을 손상없이 십이지장 내로 들어가게 하거나 방출이 지연되게 작용하는 장용층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 상기 장용층 또는 코팅에 사용될 수 있고, 상기 물질은 많은 폴리머 산 및 폴리머 산과 셀락, 세틸 알코올, 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 물질과의 혼합물을 포함한다.

[0446] 경구로 또는 주사에 의한 투여를 위해 본 발명의 화합물 및 조성물이 혼입될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적합하게는 풍미를 갖는 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 및 목화씨 오일, 참깨 오일, 코코넛 오일, 또는 땅콩 오일과 같은 식용 오일을 갖는 풍미를 갖는 현탁액, 뿐만 아니라 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비히클을 포함한다.

[0447] 흡입용 조성물은 약제학적으로 허용가능한, 수성 또는 유기 용매, 또는 그의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 상기 액체 또는 고형 조성물은 상기에 기재된 바와 같은 적당한 약제학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 코 호흡 경로에 의해 투여된다. 조성물은 불활성 가스를 사용하여 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 호흡될 수 있거나, 상기 분무 장치는 얼굴 마스크 텐트, 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터 경구로 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0448] 환자에게 투여되는 화합물 또는 조성물의 양은 투여될 것, 예방 또는 치료와 같은 투여 목적, 환자의 상태, 투여 방식 등에 따라 달라질 것이다. 치료적 적용시, 조성물은 이미 질환을 겪고 있는 환자에게 질환 및 그의 합병증의 증상을 치유하거나 적어도 부분적으로 정지시키는데 충분한 양으로 투여될 수 있다. 효과적인 용량은 치료될 질환 상태 뿐만 아니라 질환의 중증도, 환자의 연령, 체중 및 환자의 전반적인 상태 등과 같은 인자들에 좌우되는 주치 임상의의 판단에 의해 좌우될 것이다.

[0449] 환자에게 투여되는 조성물은 상기 기재된 약제학적 조성물의 형태일 수 있다. 이들 조성물은 종래의 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있거나, 멸균 여과될 수 있다. 수용액은 있는 그대로 사용하기 위해 포장되거나 동결건조될 수 있고, 상기 동결건조된 제제는 투여 전에 멸균 수성 담체와 조합된다. 화합물 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 더 바람직하게는 5 내지 9 및 가장 바람직하게는 7 내지 8일 것이다. 어떤 전술한 부형제, 담체, 또는 안정제의 사용은 약제학적 염의 형성을 야기할 것임이 이해될 것이다.

[0450] 본 발명의 화합물의 치료적 복용량은, 예를 들면, 치료가 이뤄지는 특정 용도, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 및 상태, 및 처방의의 판단에 따라 달라질 수 있다. 약제학적 조성물에서 본 발명의 화합물의 비율 및 농도는 복용량, 화학적 특성(예를 들면, 소수성), 및 투여 경로를 포함하는 수많은 인자에 따라 달라질 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 비경구 투여를 위해 약 0.1 내지 약 10% w/v의 화합물을 함유하는 수성 생리적 완충액 내에 제공될 수 있다. 일부 전형적인 용량 범위는 1일당 약 1 μg/kg 내지 약 1 g/kg의 체중이다. 일부 구현예에서, 용량 범위는 1일당 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 체중이다. 상기 복용량은 질환 또는 장애의 진행의 유형 및 정도, 특정 환자의 전체 건강 상태, 선택된 화합물의 상대적인 생물학적 효능, 부형제의 제형, 및 그의 투여 경로와 같은 변수에 좌우될 것 같다. 효과적인 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유도된 용량-반응 곡선으로부터 외삽될 수 있다.

[0451] 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 추가의 활성 성분과 조합하여 제형될 수 있으며, 이는 항-바이러스제, 백신, 항체, 면역 증진제, 면역 억제제, 항-염증제 등과 같은 임의의 약제를 포함할 수 있다.

[0452] *라벨링된 화합물 및 분석 방법*

[0453] 본 발명의 또 하나의 측면은 인간을 포함하는 조직 샘플에서 FGFR 효소를 국부화하고 정량화하기 위해, 그리고 라벨링된 화합물의 억제 결합에 의해 FGFR 효소 리간드를 확인하기 위해, 이미지화 뿐만 아니라 시험관내 및 생체내 검정에서 유용할, 본 발명의 형광 염료, 스핀 라벨, 중금속 또는 방사선-라벨링된 화합물에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 상기 라벨링된 화합물을 함유하는 FGFR 효소 분석을 포함한다.

[0454] 본 발명은 추가로 동위원소로-라벨링된 본 발명의 화합물을 포함한다. "동위원소로" 또는 "방사선-라벨링된" 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 전형적으로 발견되는(즉, 자연 발생하는) 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 가지고 있는 원자에 의해 대체되거나 치환된 본 발명의 화합물이다. 본 발명의 화합물에 내

에 혼입될 수 있는 적합한 방사선핵종은 비제한적으로 ^{2}H(또한 중수소의 경우 D로서 기재됨), ^{3}H(또한 트리튬의 경우 T로서 기재됨), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I 및 ^{131}I를 포함한다. 본 발명의 방사선-라벨링된 화합물 내에 혼입되는 방사선핵종은 상기 방사선-라벨링된 화합물의 특정 적용에 좌우될 것이다. 예를 들면, 시험관내 FGFR 효소 라벨링 및 경쟁 분석의 경우, ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I , ^{131}I, 또는 ^{35}S를 포함하는 화합물이 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사선-이미지화 적용의 경우, ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br 또는 ^{77}Br이 일반적으로 가장 유용할 것이다.

[0455] "방사선-라벨링된" 또는 "라벨링된 화합물"은 적어도 하나의 방사선핵종을 포함한 화합물인 것으로 이해된다. 일부 구현예에서 상기 방사선핵종은 ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S 및 ^{82}Br로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0456] 유기 화합물 내로 방사선-동위원소를 혼입하기 위한 합성 방법은 본 발명의 화합물에 적용될 수 있고 당해기술에 공지되어 있다.

[0457] 본 발명의 방사선-라벨링된 화합물은 화합물을 확인하는/평가하는 스크리닝 분석에 사용될 수 있다. 일반적으로, 새로 합성된 또는 확인된 화합물(즉, 시험 화합물)은 본 발명의 방사선-라벨링된 화합물이 FGFR 효소에 결합하는 것을 감소시키는 능력에 대해 평가될 수 있다. 따라서, FGFR 효소에 결합하기 위해 방사선-라벨링된 화합물과 경쟁하는 시험 화합물의 능력은 그의 결합 친화도와 직접 상관관계가 있다.

[0458] *키트*

[0459] 본 발명은 또한 예를 들면 FGFR-연관된 질환 또는 장애, 비만, 당뇨병 및 본원에 언급된 다른 질환의 치료 또는 예방에 유용한 약제학적 키트를 포함하며, 이는 치료적으로 유효량의 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 함유하는 하나 이상의 용기를 포함한다. 그와 같은 키트는 추가로, 당해분야의 숙련가에게 쉽게 자명할 바와 같이, 원하는 경우, 예를 들면, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 갖는 용기, 추가의 용기 등과 같은 하나 이상의 다양한 종래의 약제학적 키트 구성요소를 포함할 수 있다. 투여될 성분의 양, 투여를 위한 지침, 및/또는 성분을 혼합하기 위한 지침을 가리키는 삽입물 또는 라벨로서의 설명이 키트 내에 또한 포함될 수 있다.

[0460] 본 발명은 구체적인 예에 의해 더 상세히 기재될 것이다. 하기 예는 설명적인 목적을 위해 제공되며, 어떤 방식으로 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아니다. 당해분야의 숙련가는 본질적으로 동일한 결과를 생성하기 위해 변화되거나 변형될 수 있는 다양한 비-임계적 파라미터를 쉽게 인식할 것이다. 실시예의 화합물은 하기 기재된 바와 같이 하나 이상의 FGFR의 억제제인 것으로 확인되었다.

[0461] **실시예**

[0462] 본 발명의 화합물을 위한 실험 절차들이 하기에 제공되어 있다. 제조된 일부 화합물의 예비 LC-MS 정제는 워터스(Waters) 질량 유도된 분획화 시스템 상에서 수행하였다. 이들 시스템의 작업을 위한 기본적인 장비 셋업, 프로토콜, 및 제어 소프트웨어는 문헌에 상세히 기재되어 왔다. 예를 들면 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**)]을 참조한다. 분리된 화합물을 전형적으로 하기 조건 하에서 순도 체크를 위해 분석적 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법(LCMS)에 두었다: 기기; Agilent 1100 시리즈, LC/MSD, 칼럼: Waters Sunfire™ C_{18} 5 ㎛, 2.1 x 5.0 mm, 완충제: 이동상 A: 물 중에 0.025% TFA 및 이동상 B: 아세토니트릴 중에 0.025% TFA; 유속 1.5 mL/분으로 3분 내에 B의 구배 2% 내지 80%.

[0463] 제조된 일부 화합물들은 또한 실시예에 명시된 바와 같은 MS 검출기 또는 플래시 크로마토그래피(실리카겔)를 갖는 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC)에 의해 예비 크기로 분리되었다. 전형적인 예비 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC) 칼럼 조건은 하기와 같다:

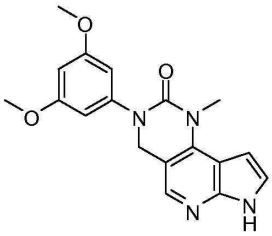
[0464] pH = 2 정제: Waters Sunfire™ C_{18} 5 ㎛, 19 x 100 mm 칼럼, 이동상 A: 물 중에 0.1% TFA(트리플루오로아세트산) 및 이동상 B: 아세토니트릴 중에 0.1% TFA로 용출됨; 유속은 30 mL/분이었고, 분리 구배는 문헌에 기재된 바와 같이 화합물 특이적 방법 최적화 프로토콜을 이용하여 각 화합물에 대해 최적화됨["Preparative LCMS

Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. 전형적으로, 30 x 100 mm 칼럼으로 이용된 유속은 60 mL/분이었다.

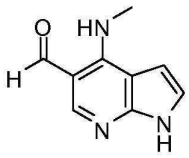
[0465] pH = 10 정제: Waters XBridge C_{18} 5 μm, 19 x 100 mm 칼럼, 이동상 A: 물 중에 0.15% NH_4OH 및 이동상 B: 아세토니트릴 중에 0.15% NH_4OH; 유속은 30 mL/분이었고, 분리 구배는 문헌에 기재된 바와 같이 화합물 특이적 방법 최적화 프로토콜을 이용하여 각 화합물에 대해 최적화됨["Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. 전형적으로, 30 x 100 mm 칼럼으로 이용된 유속은 60 mL/분이었다.

[0466] **실시예 1**

[0467] **3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

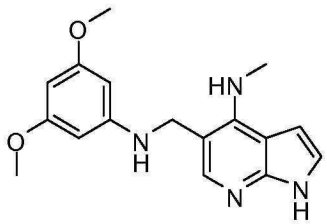
[0468] 

[0469] *단계 1: 4-(메틸아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드*

[0470] 

[0471] 2-메톡시에탄올 (6 mL) 중 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드 (CAS # 958230-19-8), Adesis, 카탈로그 #4-263; Synnovator, 카탈로그 #PBN2011188로부터: 2.71 g, 15 mmol) 및 메틸아민 (에탄올 중 33 wt. %, 24 mL, 200 mmol)의 혼합물을 110 ℃로 가열하고 밤새 밀봉된 압력 플라스크에서 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 농축했다. 잔여물을 HCl 용액 (1 N, 25 mL)에서 용해시키고 50 ℃로 가열했다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 중화했다. The 밝은 황색 침전물을 여과로 수집하고, 물 및 헥산으로 세정하고 그 다음 진공에서 건조시켜서 원하는 생성물 (2.54 g, 97 %)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. $C_9H_{10}N_3O$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 176.1; 실측치 176.1.

[0472] *단계 2: 5-{[(3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-N-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민*

[0473] 

[0474] 에탄올 (50 mL) 중 4-(메틸아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드 (1.75 g, 10 mmol) 및 3,5-디메톡시-벤젠아민 (2.30 g, 15.0 mmol)의 혼합물에 아세트산 (8.5 mL, 150 mmol)을 부가했다. 수득한 밝은 황색 서스펜션을 가열 환류했다. 3 시간 동안 교반한 후, 수득한 적색 용액을 실온으로 냉각하고 나트륨 시아노보로하이드라이드 (1.9 g, 30 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 포화된 Na_2CO_3 용액으로 중화했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 유기 층을 물 및 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 0 내지 10 % MeOH/DCM으로 용출된 칼럼 (Biotage®: 40 g 실리카겔 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (2.33 g, 75 %)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.

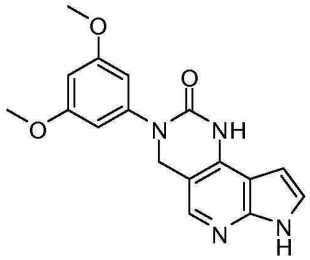
$C_{17}H_{21}N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 313.2; 실측치 313.1.

[0475] *단계 3: 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6] 피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[0476] 테트라하이드로푸란 (1.5 mL) 중 5-{[(3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-N-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민 (16 mg, 0.05 mmol) 및 트리에틸아민 (21 μL, 0.15 mmol)의 교반된 용액에 테트라하이드로푸란 (0.5 mL) 중 트리포스겐 (18 mg, 0.06 mmol)을 0 ℃에서 부가했다. 수득한 황색 서스펜션을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 NaOH 용액 (1 N, 1 mL)을 부가했다. 모든 침전물을 용해시켜 2 개 층의 용액을 얻었고 반응 혼합물을 0 ℃에서 추가 30 분 동안 교반했다. 원하는 생성물을 함유하는 유기 층을 RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{18}H_{19}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 339.1; 실측치; 339.1.

[0477] **실시예 2**

[0478] **3-(3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

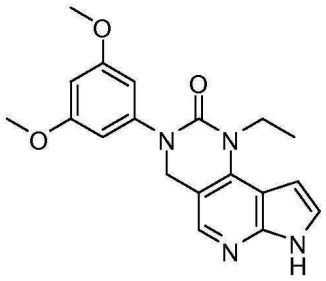


[0479]

[0480] 이러한 화합물을, 실시예 1에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만 암모늄 하이드록사이드 용액 대신에 메틸아민으로 대체하고 반응 온도는 단계 1에서 130 ℃로 상승되었다. $C_{17}H_{17}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 325.1; 실측치; 325.1.

[0481] **실시예 3**

[0482] **3-(3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

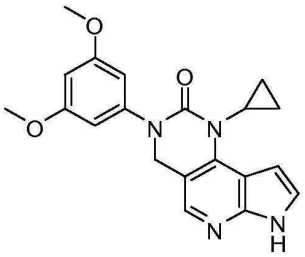


[0483]

[0484] 이러한 화합물을, 실시예 1에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만 에틸아민 (THF 중 2 M) 대신에 메틸아민으로 대체하고 반응 온도는 단계 1에서 130 ℃로 상승되었다. $C_{19}H_{21}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 353.2; 실측치; 353.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.42 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.21 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[0485] **실시예 4**

[0486] **1-사이클로프로필-3-(3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로 [3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

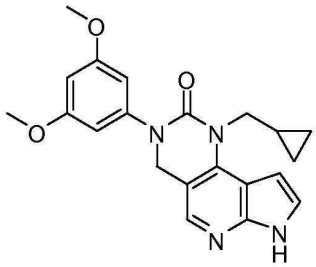


[0487]

[0488] 이러한 화합물을, 실시예 1에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만 사이클로프로필아민 대신에 메틸아민으로 대체하고 반응 온도는 단계 1에서 130 ℃로 상승되었다. $C_{20}H_{21}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 365.2; 실측치; 365.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.39 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 1.14 - 1.08 (m, 2H), 0.76 - 0.66 (m, 2H).

[0489] **실시예 5**

[0490] **1-(사이클로프로필메틸)-3-(3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

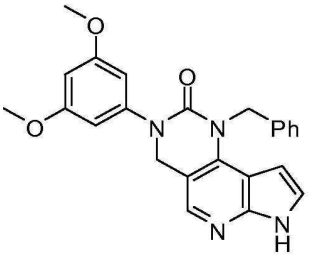


[0491]

[0492] 이러한 화합물을, 실시예 1에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만 사이클로프로필메틸아민 대신에 메틸아민으로 대체하고 반응 온도는 단계 1에서 130 ℃로 상승되었다. $C_{21}H_{23}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 379.2; 실측치; 379.1.

[0493] **실시예 6**

[0494] **1-벤질-3-(3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로 [3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

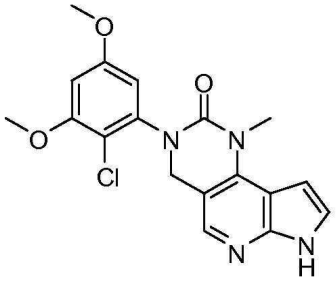


[0495]

[0496] 이러한 화합물을, 실시예 1에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만 벤질아민 대신에 메틸아민으로 대체하고 반응 온도는 단계 1에서 130 ℃로 상승되었다. $C_{24}H_{23}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 415.2; 실측치; 415.2.

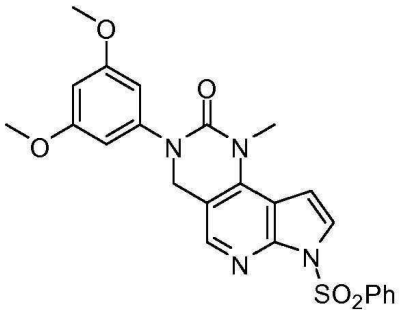
[0497] **실시예 7**

[0498] **3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[0499]

[0500] *단계 1: 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0501]

[0502] 테트라하이드로푸란 (50 mL) 중 5-{[(3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-N-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민 (*실시예 1, 단계 2*: 2.33 g, 7.46 mmol) 및 트리에틸아민 (3.1 mL, 22 mmol)의 교반된 용액에 테트라하이드로푸란 (20 mL) 중 트리포스겐 (2.66 g, 8.95 mmol)을 0 ℃에서 부가했다. 수득한 황색 서스펜션을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 NaOH 용액 (1 N, 20 mL)을 부가했다. 모든 침전물을 용해시켜 2 개의 층의 용액을 얻었고 반응 혼합물을 0 ℃에서 추가 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 유기 층들을 조합하고 물, 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 테트라하이드로푸란 (50 mL)에서 용해시키고 0 ℃로 냉각하고 그 다음 수산화나트륨 (미네랄 오일 중 60 wt. % 분산물, 600 mg, 15 mmol)을 3 번에 걸쳐 부가했다. 수득한 갈색 용액을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 벤젠설포닐 클로라이드 (1.4 mL, 11 mmol)을 적가했다. 0 ℃에서 30 분 동안 교반한 후, 반응을 물로 켄칭하고 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 층들을 조합하고 물, 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔여물을 20 내지 50 % EtOAc/헥산 로 용출된 칼럼 (Biotage®: 40 g 실리카겔 칼럼으로 정제하여 밝은 황색 고형물을 얻었고, 이것을 디에틸 에테르로 분쇄하여 순수한 생성물 (2.75 g, 77 %)을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{24}H_{23}N_4O_5S$ $[M+1]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 479.1; 실측치; 479.1.

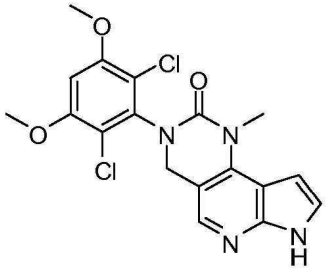
[0503] *단계 2: 3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[0504] 아세토니트릴 (3 mL, 60 mmol) 중 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (29 mg, 0.06 mmol)의 교반된 용액에 0 ℃에서 디클로로메탄 (0.2 mL) 중 설푸릴 클로라이드 (7.36 μL, 0.09 mmol)을 5 분에 걸쳐 적가했다. 수득한 밝은 황색 용액을 0 ℃에서 10 분 동안 교반하고, 그 시간에 LC-MS는 개시 물질의 완전한 소비를 명시했다. 반응을 0 ℃에서 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 물, 염수로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물 및 탄산칼륨 (50 mg, 0.36 mmol)을 메탄올 (9.5 mL) 및 물 (0.5 mL)에서 용해시켰다. 수득한 용액을 65 ℃로 가열하고 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{18}H_{18}ClN_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 373.1; 실측치; 373.2.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

[0505] **실시예 8**

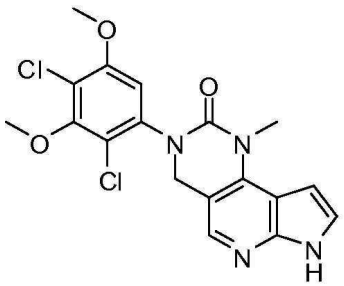
[0506] **3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[0507] 

[0508] 이러한 화합물을 실시예 7, 단계 2에 대해 기재된 것과 동일한 반응으로 형성했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 순수한 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{18}H_{17}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 407.1; 실측치; 407.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.66 (s, 3H).

[0509] **실시예 9**

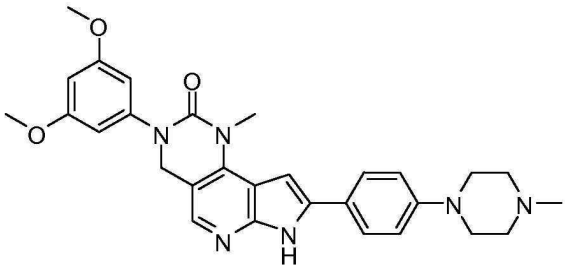
[0510] **3-(2,4-디클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[0511] 

[0512] 이러한 화합물을 실시예 7, 단계 2에 기재된 것과 동일한 반응으로 소량의 생성물로서 형성했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 순수한 화합물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{18}H_{17}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 407.1; 실측치; 407.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (br, 1H), 4.95 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

[0513] **실시예 10**

[0514] **3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

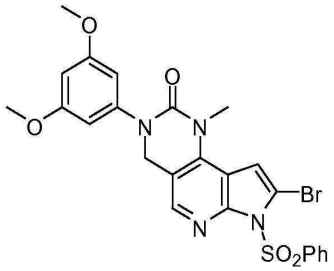
[0515] 

[0516] *단계 1: 리튬 디이소프로필아마이드 (LDA) 용액 (THF 중 1 M)의 제조*

[0517] 테트라하이드로푸란 (0.46 mL) 중 N,N-디이소프로필아민 (0.14 mL, 1.0 mmol)의 냉각된 (-78 ℃) 용액에 n-부

틸리튬 (헥산 중 2.5 M, 0.40 mL, 1.0 mmol)을 적가했다. 혼합물을 -78 ℃에서 5 분 동안 교반하고 그 다음 0 ℃로 따뜻하게 하고 20 분 동안 교반하여 THF 중 1 mL의 1 M LDA 용액을 얻었다.

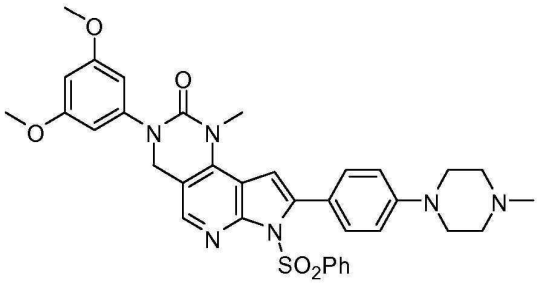
[0518] *단계 2: 8-브로모-3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0519]

[0520] 테트라하이드로푸란 (3 mL) 중 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (*실시예 7, 단계 1*; 49 mg, 0.10 mmol)의 냉각된 (-78 ℃) 용액에 새로 제조된 리튬 디이소프로필아마이드 (LDA) 용액 (THF 중 1 M, 0.30 mL)을 적가했다. 수득한 용액을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 테트라하이드로푸란 (0.2 mL) 중 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄 (37 mg, 0.11 mmol)의 용액을 부가했다. -78 ℃에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응을 포화된 NH_4Cl 용액으로 -78 ℃에서 켄칭하고 그 다음 실온으로 따뜻하게 했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 층들을 조합하고 그 다음 물, 염수로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용했다. $C_{24}H_{22}BrN_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 557.0; 실측치; 557.1.

[0521] *단계 3: 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0522]

[0523] 8-브로모-3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (12 mg, 0.022 mmol), 1-메틸-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진 (Alfa Aesar로부터, 카탈로그 # H51659, 13 mg, 0.043 mmol), 디클로로메탄 (1:1) (4 mg, 0.004 mmol)과 복합된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로-팔라듐 (II), 및 탄산칼륨 (6.0 mg, 0.043 mmol)의 혼합물을 1,4-디옥산 (3 mL)에서 용해시키고 그 다음 물 (0.3 mL)을 부가했다. 혼합물을 탈가스하고 그 다음 질소로 역-충전했다. 이러한 과정을 3회 반복했다. 반응 혼합물을 90 ℃로 가열하고 1 시간 동안 교반하고, 그 시간에 LC-MS는 반응의 완료를 명시했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 농축했다. 잔여물을 0 내지 10 % MeOH/DCM으로 용출된 칼럼 (Biotage®: 12 g 실리카겔 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (12 mg, 86 %)을 황색 고형물로서 얻었다. $C_{35}H_{37}N_6O_5S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 653.3; 실측치; 653.3.

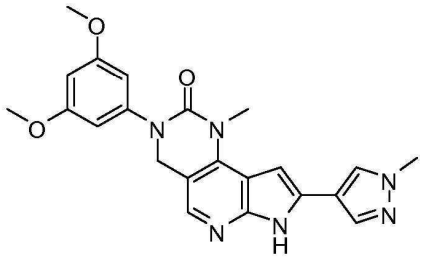
[0524] *단계 4: 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[0525] 테트라하이드로푸란 (2 mL) 중 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]-피리미딘-2-온 (12 mg, 0.02 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 t-부톡사이드 (THF 중 1 M, 0.2 mL)을 부가했다. 수득한 황색 용액을 실온에서 15 분 동안 교반하고 그 다음 메탄올로 희석하고 RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 황색 고형물로서 얻었다. $C_{29}H_{33}N_6O_3$

$[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 513.3; 실측치; 513.3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.40 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.98 (br, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (br, 2H), 3.18 (br, 2H), 3.05 (br, 2H), 2.88 (s, 3H).

[0526] **실시예 11**

[0527] **3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

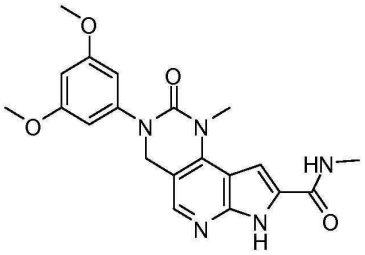


[0528]

[0529] 이러한 화합물을 실시예 10에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-메틸-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진으로 대체했다. $C_{22}H_{23}N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 419.2; 실측치; 419.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.40 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.67 (s, 3H).

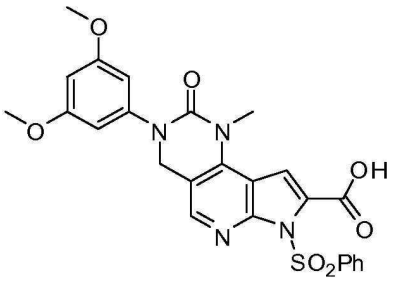
[0530] **실시예 12**

[0531] **3-(3,5-디메톡시페닐)-N,1-디메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복사마이드**



[0532]

[0533] *단계 1: 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복실산*

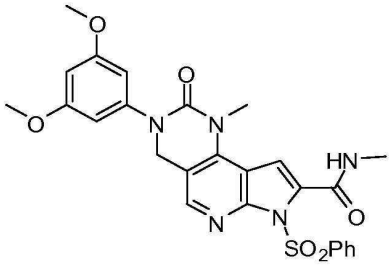


[0534]

[0535] 테트라하이드로푸란 (3 mL) 중 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (44 mg, 0.092 mmol)의 냉각된 (-78 ℃) 용액에 LDA 용액 (새로 제조됨, THF 중 1M, 0.30 mL, 0.3 mmol)을 적가했다. 수득한 용액을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 건조 CO_2 가스 (건조관을 통과시켜 드라이아이스로부터 제조됨)로 반응 혼합물에 30 분 동안 거품을 일으켰다. 혼합물을 서서히 실온으로 따뜻하게 하고 1 N HCl로 산성화하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 물, 염수로 세

정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{25}H_{23}N_4O_7S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 523.1; 실측치; 523.2.

[0536] *단계 2: 3-(3,5-디메톡시페닐)-N,1-디메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복사마이드*

[0537] 

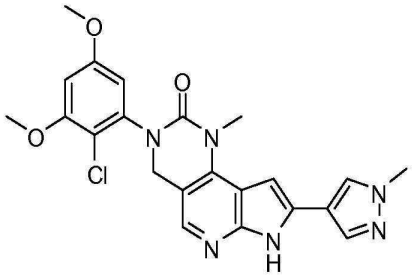
[0538] 단계 1로부터의 조 생성물 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)- 포스포늄헥사플루오로포스페이트 (41 mg, 0.092 mmol)을 테트라하이드로푸란 (5 mL)에서 용해시키고 그 다음 트리에틸아민 (38 ㎕, 0.28 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하고 그 다음 메틸아민 (THF 중 2 M, 140 ㎕, 0.28 mmol)을 부가했다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 그 다음 물, 염수로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔여물을 30 내지 100 % EtOAc/헥산으로 용출된 칼럼 (Biotage®: 12 g 실리카겔 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (21 mg, 43 %)을 얻었다. $C_{26}H_{26}N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 536.2; 실측치; 536.1.

[0539] *단계 3: 3-(3,5-디메톡시페닐)-N,1-디메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복사마이드*

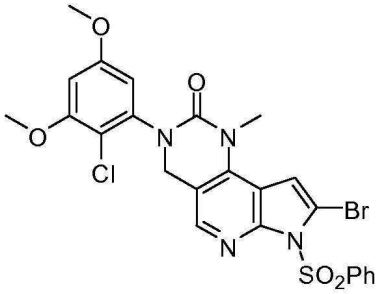
[0540] 테트라하이드로푸란 (3 mL) 중 3-(3,5-디메톡시페닐)-N,1-디메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복사마이드 (21 mg, 0.039 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 tert-부톡사이드 (THF 중 1 M, 0.4 mL, 0.4 mmol)을 부가했다. 수득한 황색 용액을 실온에서 15 분 동안 교반하고 그 다음 MeOH로 희석하고 RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{20}H_{22}N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 396.2; 실측치; 396.2.

[0541] **실시예 13**

[0542] **3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[0543] 

[0544] *단계 1: 8-브로모-3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0545]

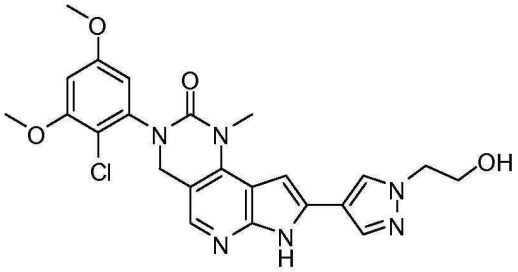
[0546] 아세토니트릴 (3 mL) 중 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (96 mg, 0.20 mmol)의 냉각된 (0 ℃) 용액에 염화메틸렌 (1 mL) 중 설푸릴 클로라이드 (16 ㎕, 0.20 mmol)의 용액을 적가했다. 0 ℃에서 5 분 동안 교반한 후, 반응을 물로 켄칭하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 그 다음 유기 층을 물, 염수로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 테트라하이드로푸란 (3 mL, 40 mmol)에서 용해시키고 -78 ℃로 냉각하고 그 다음 LDA 용액 (새로 제조됨, THF 중 1M, 0.70 mL, 0.70 mmol)을 부가했다. 수득한 황색 용액을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 0.5 mL의 THF 중 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄 (72 mg, 0.22 mmol)의 용액을 부가했다. 수득한 갈색 용액을 -78 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 그 시간에 LC-MS는 반응의 완료를 명시했다. 반응을 포화된 NH_4Cl 용액으로 -78 ℃에서 켄칭하고 그 다음 실온으로 따뜻하게 했다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고 유기 층을 물, 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔여물을 0 내지 5 % EtOAc/DCM으로 용출된 Biotage® 12 g 실리카겔 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (45 mg, 38 %)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0547] *단계 2: 3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[0548] 8-브로모-3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (15 mg, 0.025 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (10 mg, 0.051 mmol), 클로로메탄 (1:1) (2 mg, 0.002mmol) 및 탄산칼륨 (10. mg, 0.076 mmol) 과의 복합물인 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 혼합물을 1,4-디옥산 (3 mL, 40 mmol)에서 용해시키고 그 다음 물 (0.3 mL, 20 mmol)을 부가했다. 혼합물을 탈가스하고 그 다음 질소로 3회 역-충전했다. 수득한 적색 용액을 90 ℃로 가열하고 30 분 동안 교반하고, 그 시간에 LC-MS는 반응의 완료를 명시했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 EtOAc로 희석하고 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 테트라하이드로푸란 (3 mL)에서 용해시키고 그 다음 칼륨 tert-부톡사이드 (THF 중 1M, 0.2 mL, 0.2 mmol)을 부가했다. 수득한 황색 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 MeOH로 희석하고 RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 453.1; 실측치; 453.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

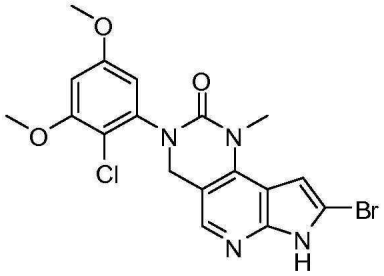
[0549] **실시예 14**

[0550] **3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-8-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[0551]

[0552] *단계 1: 8-브로모-3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0553]

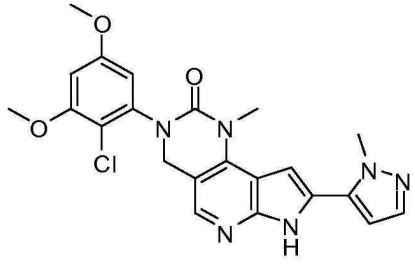
[0554] 테트라하이드로푸란 (3 mL) 중 8-브로모-3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (15 mg, 0.025 mmol)의 용액에 칼륨 tert-부톡사이드 (THF 중 1 M, 0.1 mL, 0.1 mmol)을 부가했다. 실온에서 20 분 동안 교반한 후, 반응을 물로 켄칭하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{18}H_{17}BrClN_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 451.0; 실측치; 451.0.

[0555] *단계 2: 3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-8-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-피라졸-4-일]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[0556] 단계 1로부터의 조 생성물, 2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일]에탄올 (12 mg, 0.051 mmol), 디클로로메탄 (1:1) (2 mg, 0.002 mmol), 및 탄산칼륨 (10 mg, 0.076 mmol)과 복합된 [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]디클로로팔라듐(II)의 혼합물을 1,4-디옥산 (3 mL)에서 용해시키고 및 물 (0.3 mL). 반응 혼합물을 탈가스하고 그 다음 질소로 3회 역-충전했다. 수득한 용액을 90 ℃로 가열했다. 7 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 MeOH로 희석하고, 그 다음 여과하고 RP-HPLC (pH = 10)로 정제하여 생성물을 황색 고형물로서 얻었다. $C_{23}H_{24}ClN_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 483.2; 실측치; 483.2.

[0557] **실시예 15**

[0558] **3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



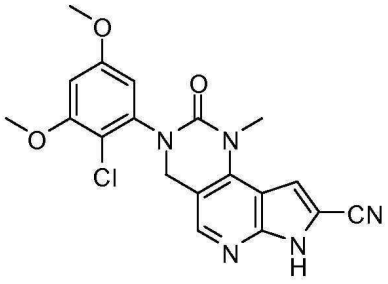
[0559]

[0560] 이러한 화합물을 실시예 14, 단계 2에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤

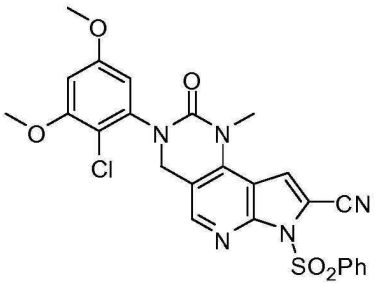
란-2-일)-1H-피라졸-1-일]에탄올로 대체하고 반응 시간은 2 시간이었다. $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 453.1; 실측치; 453.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

[0561] **실시예 16**

[0562] **3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카보니트릴**

[0563] 

[0564] *단계 1: 3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카보니트릴*

[0565] 

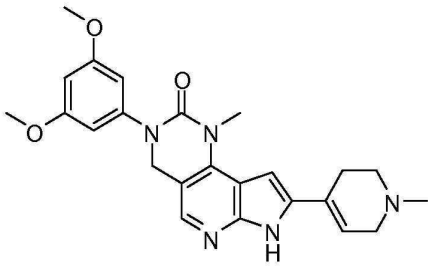
[0566] 이러한 화합물을 실시예 13, 단계 1에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 4-메틸벤젠설포닐 시아나이드 대신에 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄으로 대체했다. 반응 혼합물을 RP-HPLC (pH = 10)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

[0567] *단계 2: 3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카보니트릴*

[0568] 페닐설포닐-보호 그룹을 *실시예 10, 단계 4*에서 기재된 것과 유사한 조건을 사용하여 제거했다. 생성물을 RP-HPLC (pH = 10)로 정제하여 백색 고형물을 얻었다. $C_{19}H_{17}ClN_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 398.1; 실측치; 398.0.

[0569] **실시예 17**

[0570] **3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

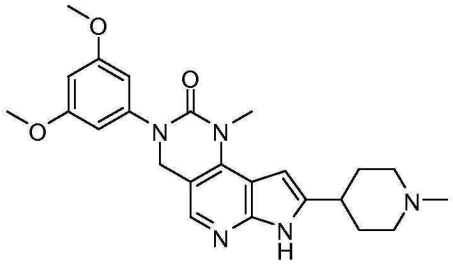


[0571]

[0572] 이러한 화합물을 실시예 10에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘 대신에 1-메틸-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-피페라진으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 순수한 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{24}H_{28}N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 434.2; 실측치; 434.2.

[0573] **실시예 18**

[0574] **3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(1-메틸피페리딘-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

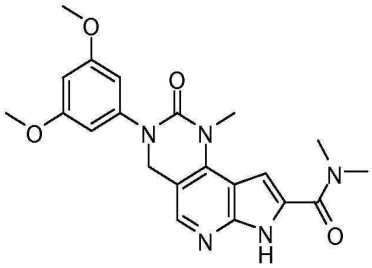


[0575]

[0576] 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (8 mg, 0.02 mmol) 및 팔라듐 (탄소상 10 wt. %, 10 mg, 0.009 mmol)의 혼합물을 메탄올 (5 mL)에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 수소의 밸룬 하에서 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 그 시간에 LC-MS는 반응의 완료를 명시했다. 혼합물을 여과하고 RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{24}H_{30}N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 436.2; 실측치; 436.2.

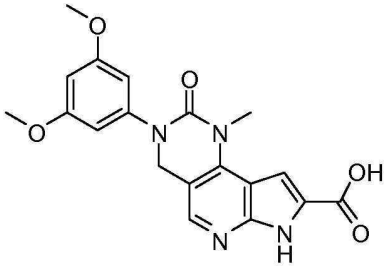
[0577] **실시예 19**

[0578] **3-(3,5-디메톡시페닐)-N,N,1-트리메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복사마이드**



[0579]

[0580] *단계 1: 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6] 피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복실산*



[0581]

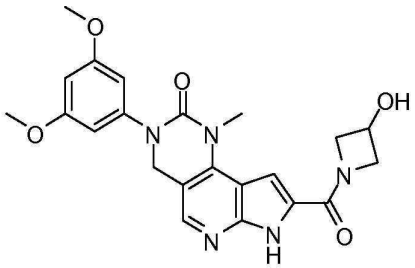
[0582] THF 중 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복실산 (실시예 12, 단계 1에서 기재된 바와 같이 제조됨; 1 당량)의 교반된 용액에 칼륨 tert-부톡사이드 (THF 중 1M, 5 당량)을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하고 그 다음 1N HCl로 산성화했다. 혼합물을 물로 희석하고 그 다음 디클로로메탄/이소프로필 알코올 (2:1)로 추출했다. 유기 층들을 조합하고 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용했다. $C_{19}H_{19}N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 383.1; 실측치; 383.1.

[0583] *단계 2: 3-(3,5-디메톡시페닐)-N,N,1-트리메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복사마이드*

[0584] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복실산 (13 mg, 0.034 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (16 mg, 0.037 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (50 μL, 0.3 mmol) 및 디메틸아민 (THF 중 2M, 80 μL, 0.2 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 그 시간에 LC-MS는 반응의 완료를 명시했다. 혼합물을 MeOH로 희석하고 그 다음 RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{21}H_{24}N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 410.2; 실측치; 410.2.

[0585] **실시예 20**

[0586] **3-(3,5-디메톡시페닐)-8-[(3-하이드록시아제티딘-1-일)카보닐]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

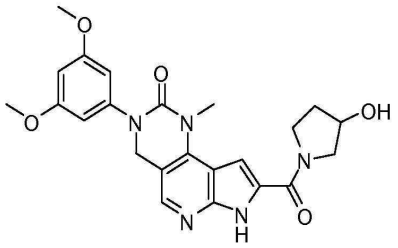


[0587]

[0588] 이러한 화합물을 실시예 19, 단계 2에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드 대신에 디메틸아민으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{22}H_{24}N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 438.2; 실측치; 438.2.

[0589] **실시예 21**

[0590] **3-(3,5-디메톡시페닐)-8-[(3-하이드록시피롤리딘-1-일)카보닐]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

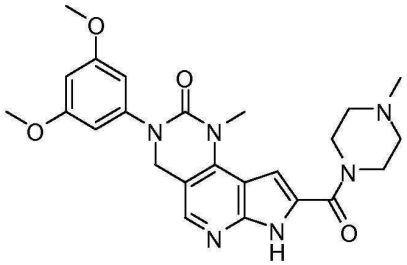


[0591]

[0592] 이러한 화합물을 실시예 19, 단계 2에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-피롤리디놀 대신에 디메틸아민으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{23}H_{26}N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 452.2; 실측치; 452.2.

[0593] **실시예 22**

[0594] **3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[(4-메틸피페라진-1-일)카보닐]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

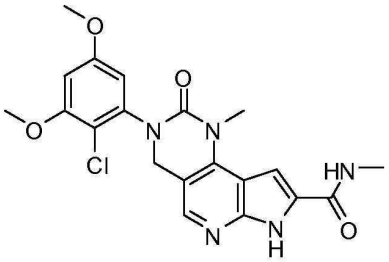


[0595]

[0596] 이러한 화합물을 실시예 19, 단계 2에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸-피페라진 대신에 디메틸아민으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{24}H_{29}N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 465.2; 실측치; 465.2.

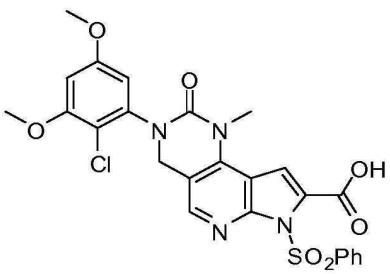
[0597] **실시예 23**

[0598] **3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-N,1-디메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복사마이드**



[0599]

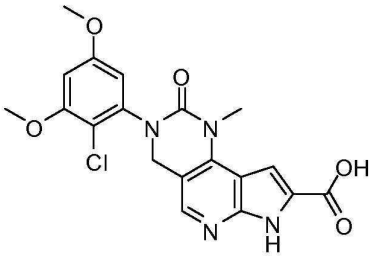
[0600] *단계 1: 3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복실산*



[0601]

[0602] 아세토니트릴 (3 mL) 중 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (107 mg, 0.224 mmol)의 냉각된 (0 ℃) 용액에 염화메틸렌 (1 mL) 중 설푸릴 클로라이드 (18 ㎕, 0.224 mmol)의 용액을 적가했다. 0 ℃에서 5 분 동안 교반한 후, 반응을 물로 켄칭하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 그 다음 유기 층을 물, 염수로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔여물을 테트라하이드로푸란 (3 mL)에서 용해시키고 냉각된 -78 ℃로 그 다음 LDA 용액 (새로 제조됨, THF 중 1 M, 0.78 mL, 0.78 mmol)을 부가했다. 수득한 황색 용액을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 건조 CO_2 가스 (건조관을 통과시켜 드라이아이스로부터 제조됨)로 반응 혼합물에 30 분 동안 거품을 일으켰다. 혼합물을 서서히 실온으로 따뜻하게 하고 1 N HCl로 산성화하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 물, 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{25}H_{22}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 557.1; 실측치; 557.1.

[0603] *단계 2: 3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복실산*



[0604]

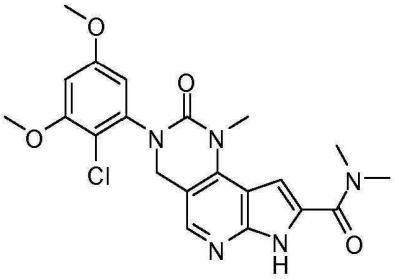
[0605] 테트라하이드로푸란 (3 mL, 40 mmol) 중 3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복실산 (20 mg, 0.04 mmol)의 용액에 칼륨 tert-부톡사이드 (THF 중 1 M, 0.2 mL, 0.2 mmol)을 부가했다. 수득한 황색 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 물로 켄칭하고 1 N HCl로 산성화했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 층들을 조합하고 그 다음 염수로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 조 생성물을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{19}H_{18}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 417.1; 실측치; 417.1.

[0606] *단계 3: 3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-N,1-디메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복사마이드*

[0607] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 단계 2로부터의 조 생성물 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (17 mg, 0.039 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (25 μL, 0.18 mmol) 및 메틸아민 (THF 중 2M, 54 μL, 0.11 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 그 시간에 LC-MS는 반응의 완료를 명시했다. 혼합물을 MeOH로 희석하고 그 다음 RP-HPLC (pH = 10)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{20}H_{21}ClN_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 430.1; 실측치; 430.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.11 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.83 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H).

[0608] **실시예 24**

[0609] **3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-N,N,1-트리메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복사마이드**

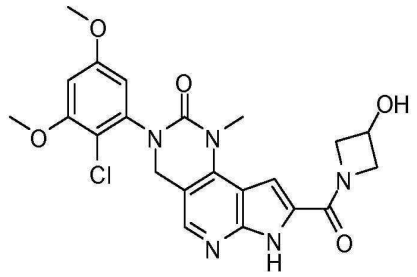


[0610]

[0611] 이러한 화합물을 실시예 23, 단계 3과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 디메틸아민 (THF 중 2 M) 대신에 메틸아민으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{21}H_{23}ClN_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 444.1; 실측치; 444.1.

[0612] **실시예 25**

[0613] **3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(3-하이드록시아제티딘-1-일)카보닐]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

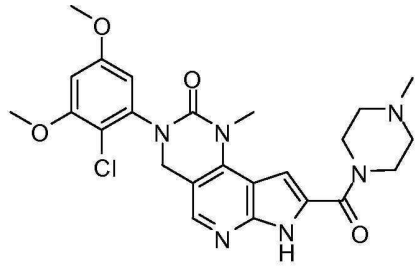


[0614]

[0615] 이러한 화합물을 실시예 23, 단계 3과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드 대신에 메틸아민으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{22}H_{23}ClN_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 472.1; 실측치; 472.2.

[0616] **실시예 26**

[0617] **3-(2-클로로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[(4-메틸피페라진-1-일)카보닐]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



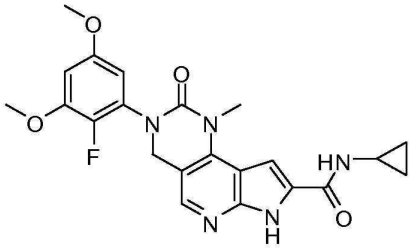
[0618]

[0619] 이러한 화합물을 실시예 23, 단계 3과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸-피페라진 대신에 메틸아민으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{24}H_{28}ClN_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 499.2; 실측치; 499.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.50 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.50 (br, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (br, 2H), 3.42 (br, 2H), 3.13 (br, 2H), 2.87 (s, 3H).

[0620] **실시예 27**

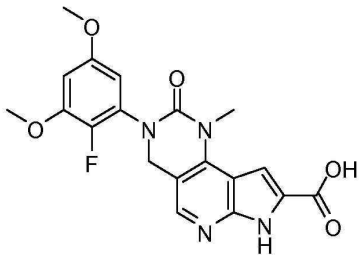
[0621] **N-사이클로프로필-3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,**

6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복사마이드



[0622]

[0623] *단계 1: 3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복실산*



[0624]

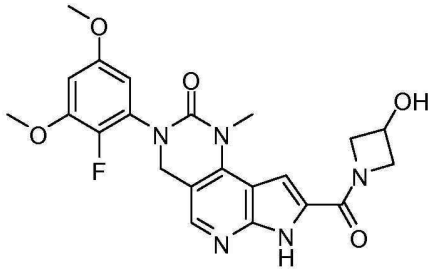
[0625] 아세토니트릴 (5 mL) 중 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복실산 (125 mg, 0.239 mmol)의 교반된 용액에 1-(클로로메틸)-4-플루오로-1,4-디아조니아바이사이클로[2.2.2]옥탄 디테트라플루오로보레이트 (Aldrich로부터, 카탈로그 #439479, 102 mg, 0.287 mmol)을 부가했다. 수득한 황색 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 그 시간에 LCMS은 원하는 생성물에 대한 반응의 완료를 명시했다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 테트라하이드로푸란 (5 mL)에서 용해시키고 그 다음 칼륨 tert-부톡사이드 (THF 중 1M, 1.2 mL, 1.2 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하고 그 다음 1 N HCl로 산성화했다. 혼합물을 DCM/IPA (2:1)로 추출하고 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{19}H_{18}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 401.1; 실측치; 401.1.

[0626] *단계 2:N-사이클로프로필-3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복사마이드*

[0627] N,N-디메틸포름아미드 (2.5 mL) 중 3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복실산 (6 mg, 0.015 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (8 mg, 0.018 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (20 μL, 0.1 mmol) 및 사이클로프로필아민 (5.2 μL, 0.075 mmol)을 부가했다. 수득한 황색 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 그 시간에 LC-MS는 반응의 완료를 명시했다. 혼합물을 MeOH로 희석하고 그 다음 RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{22}H_{23}FN_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 440.2; 실측치; 440.1.

[0628] **실시예 28**

[0629] **3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(3-하이드록시아제티딘-1-일)카보닐]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

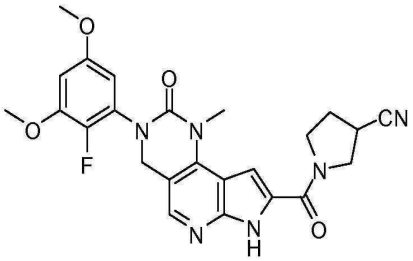


[0630]

[0631] 이러한 화합물을 실시예 27, 단계 2와 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{22}H_{23}FN_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 456.2; 실측치; 456.2.

[0632] **실시예 29**

[0633] **1-{[3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-일]카보닐}피롤리딘-3-카보니트릴**

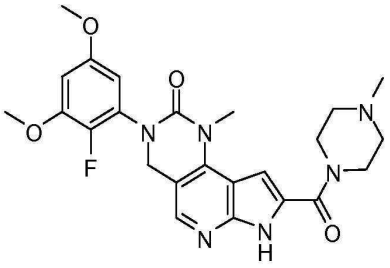


[0634]

[0635] 이러한 화합물을 실시예 27, 단계 2와 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 피롤리딘-3-카보니트릴 하이드로클로라이드 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{24}H_{24}FN_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 479.2; 실측치; 479.2.

[0636] **실시예 30**

[0637] **3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[(4-메틸피페라진-1-일)카보닐]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

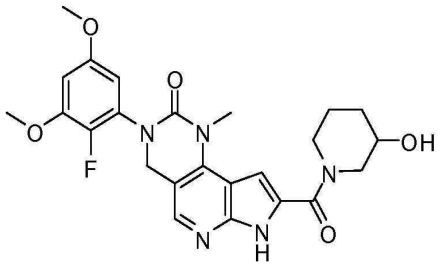


[0638]

[0639] 이러한 화합물을 실시예 27, 단계 2와 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸-피페라진 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{24}H_{28}FN_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 483.2; 실측치; 483.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.69 (dd, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.50 (br, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.49 (br, 2H), 3.39 (br, 2H), 3.14 (br, 2H), 2.86 (s, 3H).

[0640] **실시예 31**

[0641] **3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(3-하이드록시피페리딘-1-일)카보닐]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

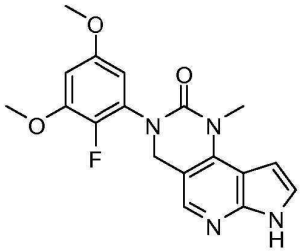


[0642]

[0643] 이러한 화합물을 실시예 27, 단계 2와 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 피페리딘-3-올 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{24}H_{27}FN_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 484.2; 실측치; 484.2.

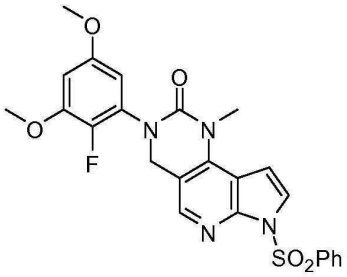
[0644] **실시예 32**

[0645] **3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[0646]

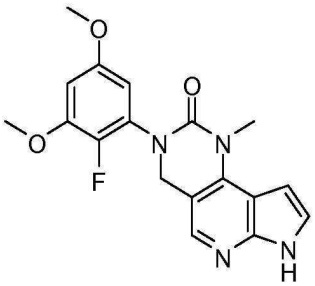
[0647] *단계 1: 3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0648]

[0649] 아세토니트릴 (9 mL) 중 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (*실시예 7, 단계 1*: 63.0 mg, 0.132 mmol)의 용액에 1-(클로로메틸)-4-플루오로-1,4-디아조니아바이사이클로[2.2.2]옥탄 디테트라플루오로보레이트 (95.6 mg, 0.270 mmol)을 부가했다. 서스펜션을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음 수득한 용액을 농축하여 용매를 제거했다. 잔여물을 AcOEt에서 용해시키고, $NaHCO_3$ 수용액, 염수로 세정하고 그 다음 $MgSO_4$ 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 원하는 화합물을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{24}H_{22}FN_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 497.1; 실측치; 497.1.

[0650] *단계 2: 3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

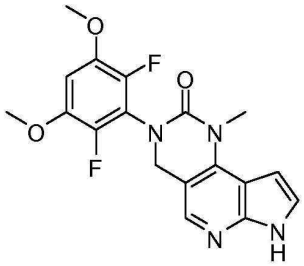


[0651]

[0652] THF (2 mL) 중 단계 1에서의 상기 잔여물의 용액에 THF (390 μL, 0.39 mmol) 중 1.0 M 칼륨 tert-부톡사이드를 부가했다. 용액을 실온에서 30 분 교반하고, 그 다음 농축하여 용매를 제거했다. 잔여물을 MeOH에서 용해시키고 RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{18}H_{18}FN_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 357.1; 실측치; 357.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 6.7, 2.9 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 5.2, 2.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).

[0653] **실시예 33**

[0654] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

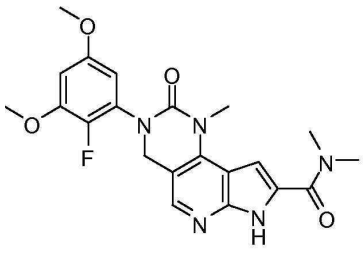


[0655]

[0656] 이러한 화합물을 실시예 32에 대해 기재된 것과 동일한 반응에서 형성했다. $C_{18}H_{17}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 375.1; 실측치; 375.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.65 (s, 3H).

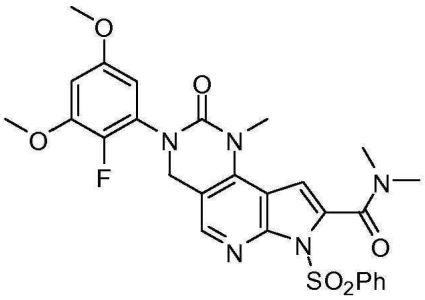
[0657] **실시예 34**

[0658] **3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-N,N,1-트리메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복사마이드**



[0659]

[0660] *단계 1: 3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-N,N,1-트리메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복사마이드*



[0661]

[0662] THF (0.5 mL) 중 N,N-디이소프로필아민 (1.0E2 μL, 0.76 mmol)의 용액에 헥산 (0.30 mL, 0.76 mmol) 중 2.5 M n-부틸리튬을 -78 ℃에서 적가했다. 혼합물을 -78 ℃에서 5 분 동안 교반하고, 그 다음 0 ℃까지 따뜻하게 하고 20 분 동안 교반했다. 그 다음 -78 ℃로 다시 냉각했다.

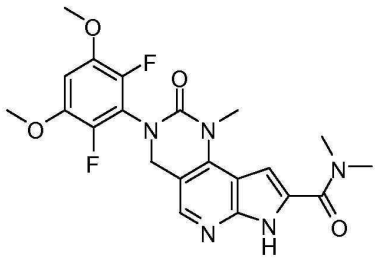
[0663] 테트라하이드로푸란 (1.0 mL) 중 3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (75.0 mg, 0.151 mmol) (3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온과 혼합됨, *실시예 32, 단계 1)*의 용액에 제조된 LDA 용액을 -78 ℃에서 적가했다. 수득한 황색 서스펜션을 -78 ℃에서 50 분 동안 교반하고, 그 다음 테트라하이드로푸란 (1.0 mL) 중 N,N-디메틸카바모일 클로라이드 (70 μL, 0.76 mmol)의 용액을 적가했다. 반응 혼합물을 -20 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 포화된 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, 및 그 다음 AcOEt로 2회 추출했다. 조합된 유기 상을 염수로 세정하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 용매를 감압 하에서 제거하여 원하는 화합물을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{27}H_{27}FN_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 568.2; 실측치; 568.2.

[0664] *단계 2: 3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-N,N,1-트리메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복사마이드*

[0665] THF (2 mL) 중 단계 1에서 만들어진 상기 잔여물의 용액에 THF (450 μL, 0.45 mmol) 중 1.0 M 칼륨 tert-부톡사이드를 부가했다. 용액을 실온에서 30 분 교반하고, 그 다음 농축하여 용매를 제거했다. 잔여물을 MeOH에서 용해시키고 RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{21}H_{23}FN_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 428.2; 실측치; 428.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 6.64 - 6.60 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.35 - 2.95 (m, 6H).

[0666] **실시예 35**

[0667] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-N,N,1-트리메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복사마이드**

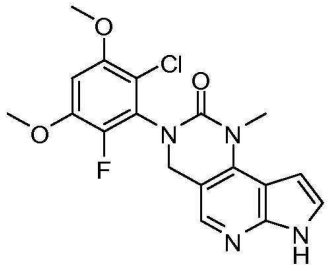


[0668]

[0669] 이러한 화합물을 실시예 34에 대해 기재된 것과 동일한 반응에서 형성하고, LC-MS 계산된 for $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 446.2; 실측치; 446.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.36 - 2.92 (m, 6H).

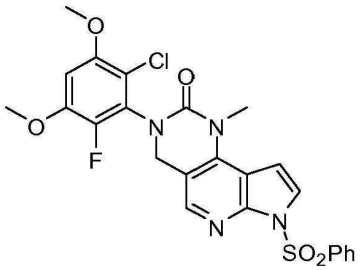
[0670] **실시예 36**

[0671] **3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[0672]

[0673] *단계 1: 3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0674]

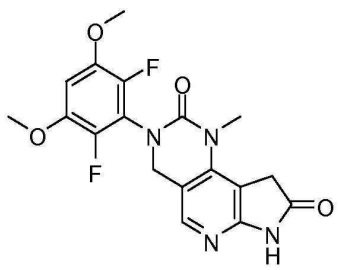
[0675] 아세토니트릴 (8 mL) 중 3-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐₩)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (290.0 mg, 0.5841 mmol)의 용액에 염화메틸렌 (2 mL) 중 설푸릴 클로라이드 (49.6 μL, 0.613 mmol)의 용액을 0 ℃에서 적가했다. 수득한 용액을 0 ℃에서 10 분 동안 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 그 다음 유기 층을 물, 염수로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 원하는 화합물을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{24}H_{21}ClFN_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 531.1; 실측치; 531.1.

[0676] *단계 2: 3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[0677] THF (3 mL) 중 단계 2에서 형성된 상기 잔여물의 용액에 THF (1.8 mL, 1.8 mmol) 중 1.0 M 칼륨 tert-부톡사이드를 부가했다. 용액을 실온에서 30 분 교반하고, 그 다음 농축하여 용매를 제거했다. 잔여물을 MeOH에서 용해시키고 RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{18}H_{17}ClFN_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 391.1; 실측치; 391.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.10 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

[0678] **실시예 37**

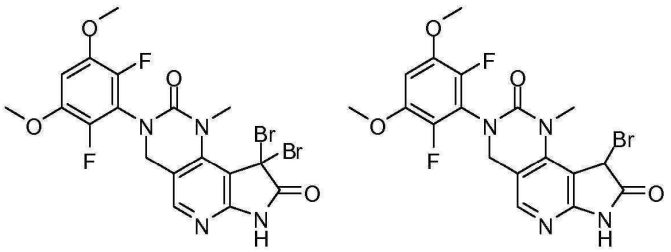
[0679] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온**



[0680]

[0681] *단계 1: 9,9-디브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온 및 9-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-*

3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온



[0682]

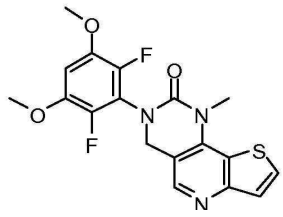
[0683] 피리디늄 트리브로마이드 (120 mg, 0.37 mmol)을 tert-부틸 알코올 (1.2 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d] 피리미딘-2-온 (40.0 mg, 0.107 mmol)의 혼합물에 부가하고 및 그 다음 반응을 30 ℃에서 밤새 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$, 물, 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 그 다음 농축하여 조 생성물을 상기 2 개의 생성물의 혼합물로서 제공했고, 이것을 다음 단계에서 직접적으로 사용했다. LCMS $(M+H)^+$: m/z = 549.0, 471.0.

[0684] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온*

[0685] 아연 (10 mg, 0.2 mmol)을 메탄올 (0.3 mL) / 아세트산 (0.3 mL) 중 9-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d] 피리미딘-2,8-디온 (10.0 mg, 0.0213 mmol) 및 9,9-디브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d] 피리미딘-2,8-디온 (10.0 mg, 0.0182 mmol)의 혼합물에 부가하고, 그 다음 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 그 다음 생성물을 RP-HPLC (pH = 2)로 정제했다. $C_{18}H_{17}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 391.1; 실측치; 391.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.39 (s, 3H).

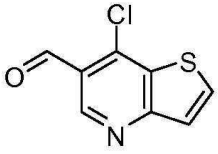
[0686] **실시예 38**

[0687] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-3,4-디하이드로티에노[2',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온**



[0688]

[0689] *단계 1: 7-클로로티에노[3,2-b]피리딘-6-카브알데하이드*



[0690]

[0691] 테트라하이드로푸란 (5.0 mL) 중 에틸 7-클로로티에노[3,2-b]피리딘-6-카복실레이트 (CAS # 90690-94-1) Synthonix, Inc로부터 구매됨, 카탈로그 #E4282, 409 mg, 1.69 mmol)의 용액에 0 ℃에서 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 (헥산 중 1.0 M, 5.1 mL, 5.1 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 이 온도에서 2 시간 동안 교반한 후 이것을 was MeOH (5 mL) 및 $NaHCO_3$ 용액 (10 mL)로 켄칭했다. 수성 상을 EtOAc (3 × 10 mL)로 추출하고, 그것을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 미가공의 알코올을 추가 정제없이 사용했다. C_8H_7ONSCl $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 200.1; 실측치 200.1.

[0692] 염화메틸렌 (5.0 mL) 중 상기 수득된 알코올의 용액에 중탄산나트륨 (710 mg, 8.5 mmol) 및 데스-마틴 (Dess-Martin) 페리오디난 (860 mg, 2.0 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 1 시간 동안 교반한 후 그것을 $Na_2S_2O_3$ 용액 (5 mL) 및 $NaHCO_3$ 용액 (5 mL)로 켄칭했다. 수성 상을 염화메틸렌 (3 × 10 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공에서 농축했다. 미가공의 혼합물을 플래시 칼럼 (MeOH/DCM, 3%~20%)로 정제하여 알데하이드 (237 mg, 72%, 2 단계 동안에)을 백색 고형물로서 얻었다. C_8H_5ONSCl $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 198.1; 실측치 198.1.

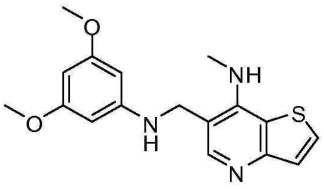
[0693] *단계 2: 7-(메틸아미노)티에노[3,2-b]피리딘-6-카브알데하이드*



[0694]

[0695] 메틸아민 (에탄올 중 33%, 2.0 mL, 16.0 mmol) 중 7-클로로티에노[3,2-b]피리딘-6-카브알데하이드 (237 mg, 1.20 mmol)의 용액을 3 시간 동안 110 ℃로 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 용액을 진공에서 농축했다. The 미가공의 이민을 염화수소 (물 중 1.0 M, 3.6 mL, 3.6 mmol)에서 용해시키고, 수득한 혼합물을 60 ℃에서 3 시간 동안 교반했다. 용액을 NaOH (2.0 M, 1.7 mL, 3.4 mmol) 및 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 중화했다. 이것을 여과하고 고진공 상에서 건조한 후, 순수한 7-(메틸아미노)티에노[3,2-b]피리딘-6-카브알데하이드 (150 mg, 65%)을 황색 고형물로서 수득했다. $C_9H_9ON_2S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 193.2; 실측치 193.2.

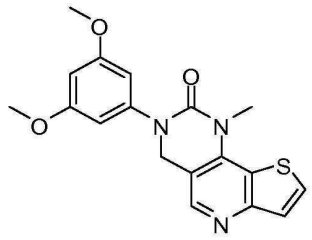
[0696] *단계 3: 6-{[(3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-N-메틸티에노[3,2-b]피리딘-7-아민*



[0697]

[0698] 에탄올 (3.0 mL) 중 7-(메틸아미노)티에노[3,2-b]피리딘-6-카브알데하이드 (75 mg, 0.39 mmol)의 용액에 3,5-디메톡시아닐린 (120 mg, 0.78 mmol) 및 아세트산 (0.223 mL, 3.92 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 90 ℃에서 2 시간 동안 교반한 후 그것을 실온으로 냉각했다. 나트륨 시아노보로하이드라이드 (120 mg, 2.0 mmol)을 용액에 부가하고 혼합물을 추가 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고 RF-HPLC (pH 10)로 정제하여 6-{[(3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-N-메틸티에노[3,2-b]피리딘-7-아민 (96 mg, 74%)을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{17}H_{20}O_2N_3S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 330.1; 실측치 330.1.

[0699] *단계 4: 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-3,4-디하이드로티에노[2',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온*



[0700]

[0701] CH_3CN (3.0 mL) 중 6-{[(3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-N-메틸티에노[3,2-b]피리딘-7-아민 (96 mg, 0.13 mmol)의 용액에 1,1'-티오카보닐디이미다졸 (210 mg, 1.2 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 110 ℃에서 12 시간 동안 교반한 후 그것을 진공에서 농축했다. 미가공의 혼합물을 플래시 칼럼 (MeOH/DCM 5%~20%)로 정제하여 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-3,4-디하이드로티에노[2',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온 (120 mg,

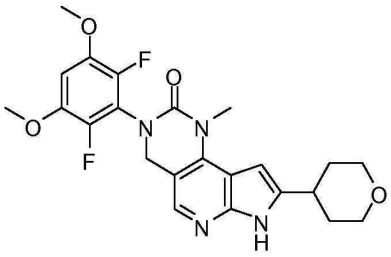
86%)을 황색 고형물로서 얻었다. $C_{18}H_{18}O_3N_3S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 356.1; 실측치 356.1.

[0702] *단계 5: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-3,4-디하이드로티에노[2',3':5,6] 피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온*

[0703] CH_3CN (1.0 mL) 중 3-(3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-3,4-디하이드로티에노[2',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온 (10.0 mg, 0.0281 mmol)의 용액에 1-(클로로메틸)-4-플루오로-1,4-디아조니아바이사이클로[2.2.2]옥탄 디테트라플루오로보레이트 (Selectfluor®) (24.9 mg, 0.0703 mmol)을 실온에서 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후 그것을 MeOH (9 mL)로 희석했다. The 화합물을 RF-HPLC (pH = 10)로 정제하여 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-3,4-디하이드로티에노[2',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H) (3.0 mg, 27%)을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{18}H_{16}F_2N_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 392.1; 실측치 392.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.71 (s, 3H).

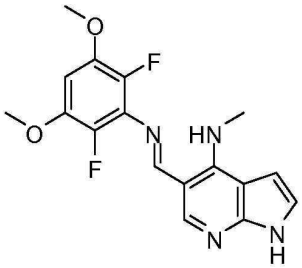
[0704] **실시예 39**

[0705] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[0706]

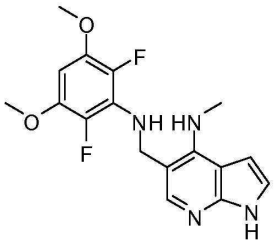
[0707] *단계 1: 5-{(E)-[(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)이미노]메틸}-N-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민*



[0708]

[0709] 톨루엔 (200 mL) 중 4-(메틸아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드 (1.98 g, 11.3 mmol, 실시예 1, 단계 1에서 기재된 바와 같이 제조됨), 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (2.6 g, 14 mmol) 및 D-(+)-10-캄포르설폰산 (Aldrich, 카탈로그 # 21360: 0.72 g, 3.1 mmol)의 혼합물을 딘-스탁 트랩을 통해 물의 공비 제거와 함께 48 시간 동안 가열 환류했다. 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{17}H_{17}F_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 347.1; 실측치 347.1.

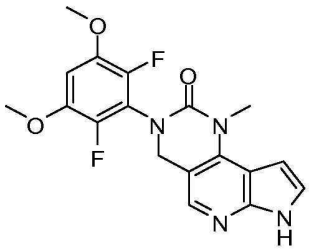
[0710] *단계 2: 5-{[(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-N-메틸-1H-피롤로[2,3-b] 피리딘-4-아민*



[0711]

[0712] 단계 1로부터의 조 생성물을 테트라하이드로푸란 (200 mL)에서 용해시키고 0 ℃로 냉각하고 그 다음 $LiAlH_4$ (0.86 g, 23 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 50 ℃로 따뜻하게 하고 밤새 교반했다. 반응을 최소량의 물의 부가에 의해 0 ℃에서 켄칭하고 그 다음 셀라이트를 통해 여과하고 THF로 세정했다. 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 디클로로메탄 중 0-5 % 메탄올로 용출된 실리카겔 칼럼상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (2.00, 51%)을 황색 고형물로서 얻었다. $C_{17}H_{19}F_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 349.1; 실측치 349.1.

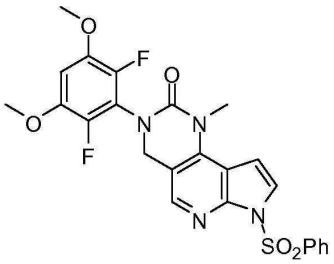
[0713] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6] 피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0714]

[0715] 트리포스겐 (2.0 g, 6.8 mmol)을 테트라하이드로푸란 (160 mL) 중 단계 2로부터의 생성물 및 트리에틸아민 (7.9 mL, 56 mmol)의 용액에 0 ℃에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 1M NaOH (50 mL)을 부가했다. 30 분 동안 실온에서 교반한 후, NH_4Cl (10 mL)의 포화된 수용액을 부가했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 혼합물을 다음 단계를 위해 추가 정제없이 사용했다. $C_{18}H_{17}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 375.1; 실측치 375.0.

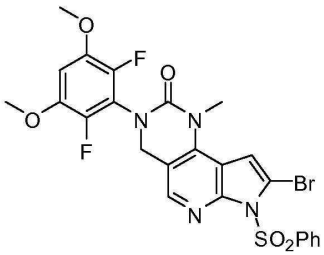
[0716] *단계 4: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0717]

[0718] 테트라하이드로푸란 (30 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (2.30 g, 6.14 mmol)의 교반된 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60 %, 0.344 g, 8.60 mmol)을 0 ℃에서 부가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 벤젠설포닐 클로라이드 (0.94 mL, 7.4 mmol)을 부가했다. 0 ℃에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응을 NH_4Cl의 포화된 수용액으로 켄칭하고 그 다음 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 그 다음 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 DCM (0-30%) 중 에틸 아세테이트로 용출된 실리카겔 칼럼상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (1.89 g, 68.8%)을 얻었다. $C_{24}H_{21}F_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 515.1; 실측치 515.0.

[0719] *단계 5: 8-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

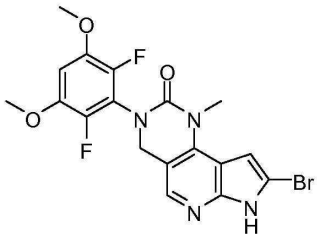


[0720]

[0721] (1) LDA 용액의 제조: 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 N,N-디이소프로필아민 (0.632 mL, 4.51 mmol)의 교반된 용액에 -78 ℃에서 헥산 (1.6 mL, 4.0 mmol) 중 2.5 M n-부틸리튬을 적가했다. 백색 침전물이 형성된 후, 혼합물을 0 ℃로 따뜻하게 하고 10 분 동안 교반했다.

[0722] (2) 테트라하이드로푸란 (100 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (1.60 g, 3.11 mmol)의 교반된 용액에 -78 ℃에서 새로 제조된 LDA 용액을 적가했다. 30 분 후, 테트라하이드로푸란 (6 mL) 중 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄 (1.06 g, 3.26 mmol)의 용액을 적가했다. 수득한 맑은 황색 용액을 -78 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 NH_4Cl의 포화된 수용액으로 켄칭하고 그 다음 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 DCM (0-10 %) 중 EtOAc를 갖는 실리카겔 칼럼상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (1.50 g, 81.3 %)을 얻었다. $C_{24}H_{20}BrF_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 593.0; 실측치 592.9.

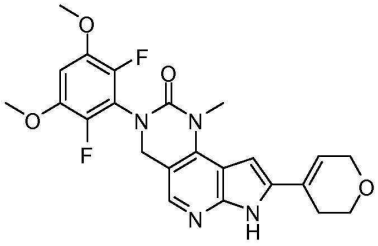
[0723] *단계 6: 8-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0724]

[0725] 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 8-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (1.50 g)의 교반된 용액에 메탄올 (1.9 mL, 9.3 mmol) 중 5.0 M 나트륨 메톡사이드를 부가했다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물로 희석하고 1 N HCl로 pH = 8로 조정하고, 그 다음 농축하여 THF를 제거했다. 고형물을 여과하고, 물로 세정하고 진공에서 건조시켜서 원하는 생성물 (0.83 g)을 얻었다. $C_{18}H_{16}BrF_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 453.0; 실측치 453.0.

[0726] *단계 7: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0727]

[0728] 1,4-디옥산 (0.80 mL) 및 물 (0.20 mL) 중 8-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (10.0 mg, 0.0221 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피란 (6.0 mg, 0.029 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로

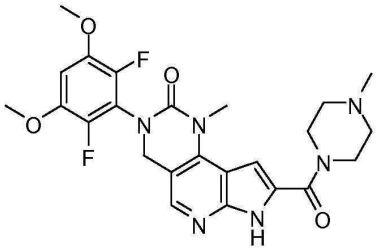
센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 복합물 (1:1) (2 mg, 0.003 mmol) 및 탄산칼륨 (9.1 mg, 0.066 mmol)의 혼합물을 탈가스하고 질소로 충전했다. 95 ℃에서 3 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고, 여과했다. 용액을 다음 단계에서 사용했다. $C_{23}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 457.2; 실측치 457.1.

[0729] *단계 8: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[0730] 활성탄상 팔라듐 (10 wt %, 10 mg)을 메탄올 (5 mL) 중 단계 7로부터의 생성물의 용액에 부가하고 및 반응 혼합물을 H_2의 밸룬 하에서 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 459.2; 실측치 459.1.

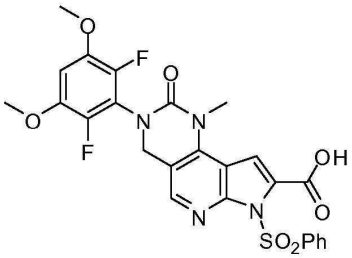
[0731] **실시예 40**

[0732] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[(4-메틸피페라진-1-일)카보닐]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[0733]

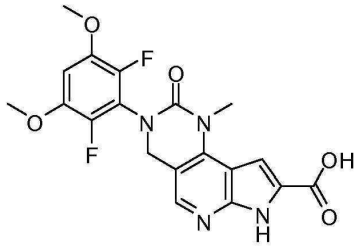
[0734] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복실산*



[0735]

[0736] 테트라하이드로푸란 (20 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (700 mg, 1.36 mmol)의 교반된 용액에 새로 제조된 LDA 용액 (THF 중 1M, 1.95 mL, 1.4 당량)을 -78 ℃에서 부가했다. 혼합물을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 건조 CO_2 가스 (건조관을 통과시켜 드라이아이스로부터 제조됨)로 반응 혼합물에 30 분 동안 거품을 일으켰다. 그 다음 반응을 1N HCl로 -78 ℃에서 켄칭했다. 실온으로 따뜻하게 한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 칼럼: 0 내지 5 % MeOH/DCM으로 정제하여, 원하는 생성물 (519 mg, 68 %)을 얻었다. $C_{25}H_{21}F_2N_4O_7S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 559.1; 실측치 559.1.

[0737] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복실산*



[0738]

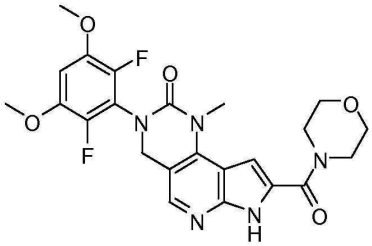
[0739] 테트라하이드로푸란 (23 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복실산 (762 mg, 1.36 mmol)의 용액에 THF (6.0 mL, 6.0 mmol) 중 1.0 M 칼륨 tert-부톡사이드를 부가했다. 수득한 밝은 황색 서스펜션을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 시간에 LC-MS는, 반응이 원하는 생성물에 대해 완료되었음을 명시했다. 반응을 물로 켄칭하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 수성 층을 1N HCl로 산성화하고 백색 침전물을 여과를 통해 수집하고 건조하여 순수한 생성물 (528 mg, 93 %)을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{19}H_{17}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 419.1; 실측치 419.1.

[0740] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[(4-메틸피페라진-1-일) 카보닐]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[0741] N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카복실산 (207 mg, 0.495 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 (210 μL, 1.5 mmol), 그 다음 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (230 mg, 0.52 mmol)를 부가했다. 혼합물을 5 분 동안 실온에서 교반하고 그 다음 1-메틸피페라진 (160 μL, 1.5 mmol)을 부가했다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고 그 다음 RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물 (200 mg, 81 %)을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{24}H_{27}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 501.2; 실측치 501.1.

[0742] **실시예 41**

[0743] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(모폴린-4-일카보닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

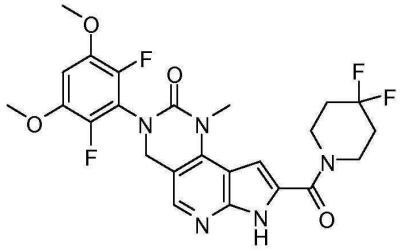


[0744]

[0745] 이러한 화합물을 실시예 40, 단계 3과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 모폴린 대신에 1-메틸피페라진으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{23}H_{24}F_2N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 488.2; 실측치; 488.2.

[0746] **실시예 42**

[0747] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)카보닐]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

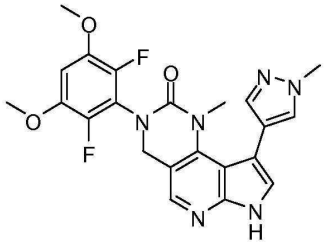


[0748]

[0749] 이러한 화합물을 실시예 40, 단계 3과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 4,4-디플루오로피페리딘 하이드로클로라이드 대신에 1-메틸피페라진으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{24}H_{24}F_4N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 522.2; 실측치; 522.1.

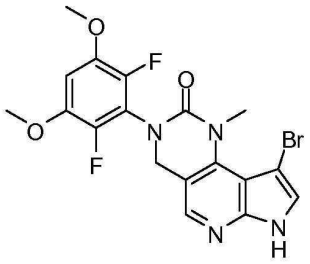
[0750] **실시예 43**

[0751] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-9-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[0752]

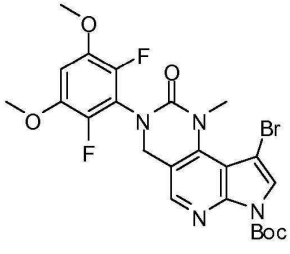
[0753] *단계 1: 9-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0754]

[0755] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (168.0 mg, 0.4488 mmol)의 용액에 N,N-디메틸포름아미드 (0.56 mL) 중 N-브로모석신이마이드 (88 mg, 0.49 mmol)의 용액을 0 ℃에서 적가했다. 수득한 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고 CH_2Cl_2로 추출했다. 조합된 유기 상을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조했다. 용매를 감압 하에서 제거하여 원하는 화합물을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{18}H_{16}BrF_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 453.0; 실측치; 453.1.

[0756] *단계 2: tert-부틸 9-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-7H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-7-카복실레이트*



[0757]

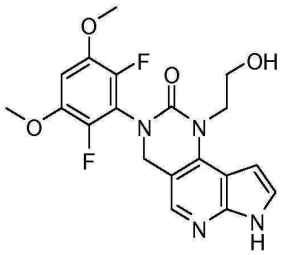
[0758] 염화메틸렌 (3 mL) 중 9-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (200 mg, 0.4 mmol)의 교반된 용액에 디-tert-부틸 카보네이트 (180 mg, 1.0 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (10.8 mg, 0.088 mmol)을 부가했다. 수득한 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 시간에 LC-MS 분석은 반응의 완료를 보여주었다. 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 CH_2Cl_2 중 10% AcOEt로 용출하는 실리카겔 칼럼상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물 (170 mg, 70 %)을 얻었다. $C_{23}H_{24}BrF_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 553.1; 실측치; 553.0.

[0759] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-9-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

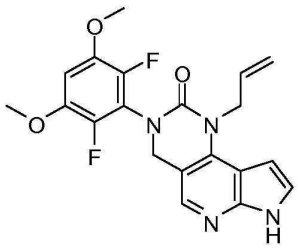
[0760] 1,4-디옥산 (1.7 mL) 및 물 (0.2 mL) 중 tert-부틸 9-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-7H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-7-카복실레이트 (35.0 mg, 0.063 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (26 mg, 0.13 mmol), 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐 (6 mg, 0.01 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (33 μL, 0.19 mmol)의 혼합물을 탈가스하고 그 다음 질소로 충전했다. 120 ℃에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고 농축 건조했다. 잔여물을 TFA/CH_2Cl_2 (1:1, 1 mL)에서 용해시키고 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 MeOH에서 용해시키고 RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{22}H_{21}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 455.2; 실측치; 455.1.

[0761] **실시예 44**

[0762] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

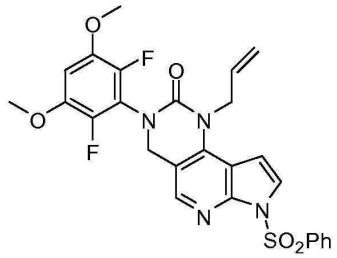
[0763] 

[0764] *단계 1: 1-알릴-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[0765] 

[0766] 이러한 화합물을, *실시예 39, 단계 1-3*의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 4-(알릴아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드 (실시예 1, 단계 1에 따라 제조됨) 대신에 4-(메틸아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드로 대체했다. $C_{20}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 401.1; 실측치; 401.1.

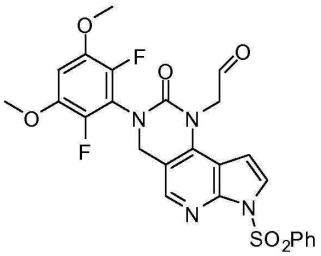
[0767] *단계 2: 1-알릴-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0768]

[0769] DMF (4 mL) 중 1-알릴-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (0.35 g, 0.89 mmol)의 용액에 수산화나트륨 ((미네랄 오일 중 60% 분산, 0.053 g, 1.3 mmol)을 0 ℃에서 부가했다. 혼합물을 20 분 동안 교반하고 그 다음 벤젠설포닐 클로라이드 (0.14 mL, 1.1 mmol)을 부가하고 반응을 추가 1 시간 동안 0 ℃에서 교반했다. 혼합물을 물로 희석하고 형성된 침전물을 여과를 통해 수집하고 그 다음 물로 세정하고 건조하여 원하는 생성물. 에 대해 계산된 LC-MS $C_{26}H_{23}F_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 541.1; 실측치; 541.1.

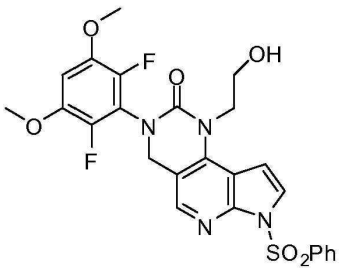
[0770] *단계 3. [3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]아세트알데하이드*



[0771]

[0772] tert-부틸 알코올 (2 mL) 중 1-알릴-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (120 mg, 0.22 mmol)의 용액에 N-메틸모폴린 N-옥사이드 (28.6 mg, 0.244 mmol) 및 물 (0.70 mL, 39 mmol)을 부가했다. 그 다음 이 용액에 수성 오스뮴 테트라옥사이드 (0.070 mL, 0.011 mmol, 4%)을 부가했다. 또 하나의 부분의 N-메틸모폴린 N-옥사이드 (28.6 mg, 0.244 mmol)을 3 시간 후 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반했다. 용액을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 상에서 건조하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 THF (1.7 mL) / 물 (0.83 mL)에서 용해시키고 그 다음 나트륨 퍼아이오데이트 (0.14 g, 0.66 mmol)을 부가하고, 그 다음 아세트산 (0.0032 mL, 0.055 mmol)을 0 ℃에서 부가했다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 농축했다. 잔여물을 EtOAc/CH_2Cl_2 (0 내지 20%) 로 용출하는 실리카겔 칼럼상 플래시 크로마토그래피로 정제했다. $C_{25}H_{21}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 543.1; 실측치; 543.1.

[0773] *단계 4.3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0774]

[0775] 메탄올 (1.5 mL) 중 [3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일] 아세트알데하이드 (50.0 mg, 0.0922 mmol)의 용액에 나

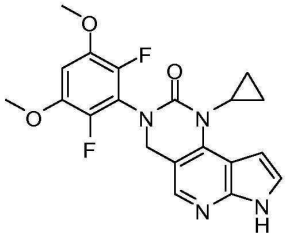
트륨 테트라하이드로보레이트 (7.0 mg, 0.18 mmol)을 부가했다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을 염화메틸렌으로 희석하고 그 다음 $NaHCO_3$의 포화된 수용액, 물, 및 염수로 세정하고, 그 다음 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 생성물을 제공했고, 이것을 다음 단계에서 직접적으로 사용했다. $C_{25}H_{23}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 545.1; 실측치; 545.1.

[0776] *단계 5.3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

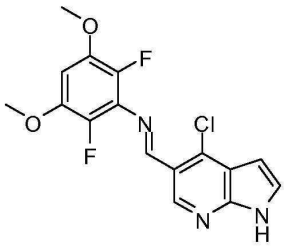
[0777] 물 (0.1 mL, 0.6 mmol) 중 6.0 M 수산화칼륨을 THF (0.6 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (30.0 mg, 0.0551 mmol)의 용액에 부가하고 및 그 다음 혼합물을 70 ℃에서 밤새 교반했다. 생성물을 RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{19}H_{19}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 405.1; 실측치; 405.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 6.73 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

[0778] **실시예 45**

[0779] **1-사이클로프로필-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

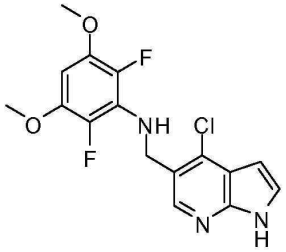
[0780] 

[0781] *단계 1: N-[(1E)-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸렌]-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린*

[0782] 

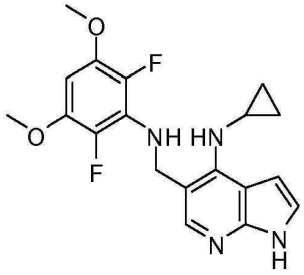
[0783] 톨루엔 (300 mL) 중 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드 (5.00 g, 27.7 mmol), 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (6.3 g, 33 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 1수화물 (1.1 g, 5.8 mmol)의 혼합물을 딘-스탁 트랩을 통해 물의 공비 제거와 함께 가열 환류했다. 밤새 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[0784] *단계 2: N-[(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸]-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린*

[0785] 

[0786] 단계 1로부터의 조 생성물을 테트라하이드로푸란 (300 mL)에서 용해시키고 0 ℃로 냉각하고 그 다음 LiAlH4 (3.6 g, 96 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 50 ℃로 따뜻하게 하고 밤새 교반했다. 그 다음 반응을 최소량의 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 희석했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 디클로로메탄 (0-5%) 중 메탄올로 용출하는 실리카겔 칼럼상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (7.00 g, 71.5%)을 얻었다. $C_{16}H_{15}ClF_2N_3O_2$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 354.1; 실측치 354.0.

[0787] *단계 3:N-사이클로프로필-5-{[(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민*

[0788] 

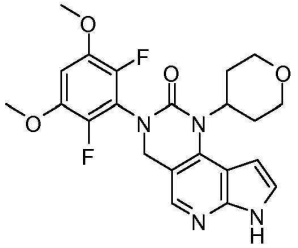
[0789] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 N-[(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸]-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (0.25 g, 0.71 mmol), 사이클로프로필아민 (0.088 mL, 1.3 mmol), 아세트산팔라듐 (16 mg, 0.071 mmol), (R)-(+)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸 (44 mg, 0.071 mmol), 및 탄산세슘 (0.70 g, 2.1 mmol)의 혼합물을 탈가스하고 그 다음 질소로 충전했다. 160 ℃에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 DCM (0-5%) 중 MeOH로 용출하는 실리카겔 칼럼상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (0.17 g, 64 %)을 얻었다. $C_{19}H_{21}F_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 375.2; 실측치 375.1.

[0790] *단계 4:1-사이클로프로필-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[0791] 트리포스겐 (0.20 g, 0.6 mmol)을 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중 N-사이클로프로필-5-{[(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민 (0.17 g, 0.44 mmol) 및 트리에틸아민 (590 μL, 4.2 mmol)의 용액에 0 ℃에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 그 다음 2 N NaOH (2.0 mL)을 부가했다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 DCM (0-5%) 중 MeOH로 용출하는 실리카겔 칼럼상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{20}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 401.1; 실측치 401.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.97 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.97 -6.93 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 0.70 - 0.62 (m, 2H).

[0792] **실시예 46**

[0793] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

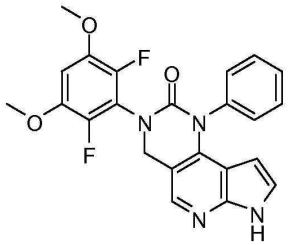
[0794] 

[0795] 이러한 화합물을 실시예 45에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 테트라하이드로-2H-피란-4-아민

대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{22}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 445.2; 실측치 445.0. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.48 - 4.32 (m, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 2.82 - 2.62 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H).

[0796] **실시예 47**

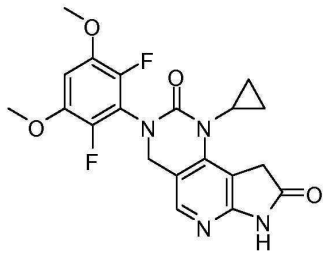
[0797] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-페닐-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[0798] 

[0799] 이러한 화합물을 실시예 45에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 아닐린 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. C23H19F2N4O3 $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 437.1; 실측치 437.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 3H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.31 - 4.27 (m, 1H), 3.89 (s, 6H).

[0800] **실시예 48**

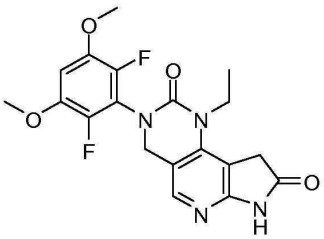
[0801] **1-사이클로프로필-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온**

[0802] 

[0803] 이러한 화합물을 실시예 37에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-사이클로프로필-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (*실시예 45*) 대신에 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d] 피리미딘-2-온으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 10)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{20}H_{19}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 417.1; 실측치 417.0. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.14 - 3.00 (m, 1H), 1.08 - 0.94 (m, 2H), 0.69 - 0.58 (m, 2H).

[0804] **실시예 49**

[0805] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온**



[0806]

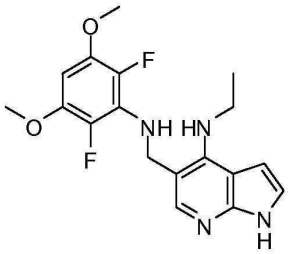
[0807] *단계 1: 4-(에틸아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드*



[0808]

[0809] 2-메톡시에탄올 (20 mL, 200 mmol) 중 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드 (CAS # 958230-19-8, Lakestar Tech, Lot: 124-132-29: 3.0 g, 17 mmol) 및 에틸아민 (물 중 10M, 8.3 mL, 83 mmol)의 혼합물을 130 ℃로 가열하고 밤새 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 1N HCl (30 mL)로 처리하고 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 포화된 $NaHCO_3$ 수용액으로 중화했다. 침전물을 여과를 통해 수집하고 그 다음 물로 세정하고 건조하여 원하는 생성물 (2.9 g, 92 %)을 얻었다. $C_{10}H_{12}N_3O$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 190.1; 실측치; 190.1.

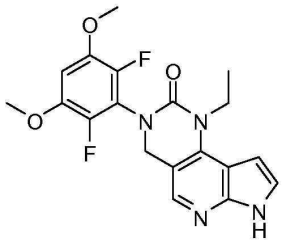
[0810] *단계 2: 5-{[(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-N-에탈*-1H-피롤로[*2,3-b]피리딘-4-아민*



[0811]

[0812] 자일렌 (250 mL) 중 4-(에틸아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드 (7.0 g, 37 mmol), 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (9.1 g, 48 mmol) 및 [(1S)-7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵트-1-일]메탄설폰산 (Aldrich, 카탈로그 # 21360: 2 g, 7 mmol)의 혼합물을 2 일 동안 딘-스탁을 사용하여 물의 공비 제거와 함께 가열 환류하고 그 시간에 LC-MS는 반응의 완료를 보여주었다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 테트라하이드로푸란 (500 mL)에서 용해시키고 그 다음 THF (37 mL, 74 mmol) 중 2.0 M 리튬 테트라하이드로알루미네이트를 서서히 부가하고 수득한 혼합물을 50 ℃에서 3 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각했다. 반응을 물, 15% 수성 NaOH 및 물의 부가로 켄칭했다. 혼합물을 여과하고 THF로 세정했다. 여과물을 농축하고 잔여물을 CH_2Cl_2로 세정하고 그 다음 여과하여 순수한 생성물 (11 g, 82 %)을 얻었다. $C_{18}H_{21}F_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 363.2; 실측치; 363.1.

[0813] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6] 피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0814]

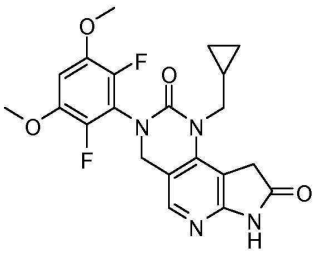
[0815] 테트라하이드로푸란 (30 mL) 중 트리포스겐 (5.5 g, 18 mmol)의 용액을 테트라하이드로푸란 (100 mL) 중 5-{[(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-N-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민 (5.6 g, 15 mmol)의 혼합물에 0 ℃에서 서서히 부가하고 그 다음 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반했다. 혼합물을 0 ℃로 냉각하고 그 다음 물 (100 mL, 100 mmol) 중 1.0 M 수산화나트륨을 서서히 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 형성된 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세정하고, 건조하여 정제된 원하는 생성물의 제 1 배치를 제공했다. 여과물 중 유기 층을 분리하고 수성 층을 염화메틸렌으로 추출했다. 조합된 유기 층을 농축하고 잔여물을 염화메틸렌으로 분쇄하고 그 다음 여과하고 건조하여 또 하나의 배치의 생성물 (총 5.5 g, 92 %)을 제공했다. $C_{19}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 389.1; 실측치; 389.1.

[0816] *단계 4: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온*

[0817] 이소프로필 알코올 (70 mL, 900 mmol)/물 (7 mL, 400 mmol) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (3.0 g, 7.7 mmol)의 혼합물에 피리디늄 트리브로마이드 (11 g, 31 mmol)을 부가했다. 그 다음 반응 혼합물을 40 ℃에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 그 다음 아세트산 (10 mL, 200 mmol) 및 아연 (5.05 g, 77.2 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 여과했다. 여과물을 농축하고 잔여물을 물 (100 mL)/AcCN (10 mL)로 분쇄하고 30 분 동안 교반했다. 고형물을 여과를 통해 수집하고 그 다음 건조했다. 그 다음 고형물을 CH_2Cl_2/MeOH (100 mL/10 mL)와 함께 30 분 동안 교반하고 그 다음 여과하고 건조하여 순수한 원하는 생성물을 제공했다. 여과물을 농축하고 잔여물을 AcCN/물 (40 mL/5 mL)와 함께 40 ℃에서 10 분 동안 교반하고 그 다음 여과하고 건조하여 또 하나의 배치의 순수한 생성물을 제공했다. $C_{19}H_{19}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 405.1; 실측치; 405.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (t, 3H), 3.86 (m, 2H), 3.88 (s, 6 H), 3.90 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.03(m, 1H), 7.83 (s, 1H), 11.01 (s, 1H) ppm.

[0818] **실시예 50**

[0819] **1-(사이클로프로필메틸)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온**



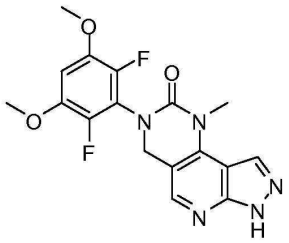
[0820]

[0821] 이러한 화합물을 실시예 49의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 4-(사이클로프로필메틸아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드 (실시예 1, 단계 1에 따라 제조됨) 대신에 4-(에틸아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드로 대체했다. $C_{21}H_{21}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 431.2; 실측치; 431.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.19 - 3.87 (m, 8H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 1H), 0.50 - 0.43 (m, 2H),

0.31 - 0.24 (m, 2H).

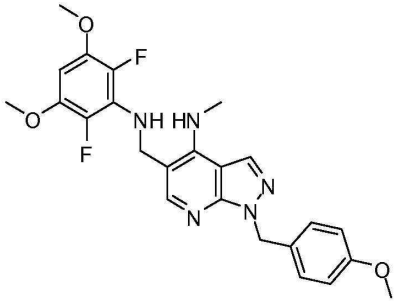
[0822] **실시예 51**

[0823] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[0824]

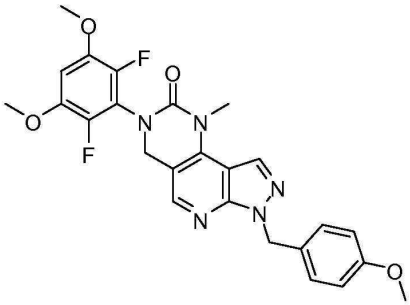
[0825] *단계 1: 5-{[(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-1-(4-메톡시벤질)-N-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-아민*



[0826]

[0827] 이러한 화합물을, 1-(4-메톡시벤질)-4-(메틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카브알데하이드 (WO 2007/134259에서 기재된 것과 동일한 방법으로 제조됨)로부터 실시예 *39, 단계 1-2*에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 미가공의 혼합물을 플래시 칼럼 (MeOH/DCM, 3%~20%)로 정제하여 아닐린을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{24}H_{26}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 470.2; 실측치 470.2.

[0828] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-7-(4-메톡시벤질)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0829]

[0830] 이러한 화합물을 실시예 39, 단계 3에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 생성물을 플래시 칼럼 (EtOAc/헥산, 30%~80%)로 정제하여 우레아를 백색 고형물로서 얻었다. $C_{25}H_{24}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 496.2; 실측치 496.1.

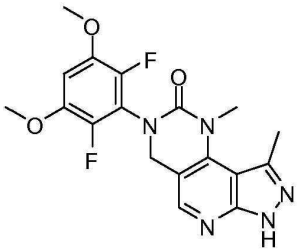
[0831] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로 [4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[0832] TFA (4.0 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-7-(4-메톡시벤질)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (300 mg, 0.6 mmol)의 용액을 2 시간 동안 70 ℃로 가열했다. 용액을 실온으로 냉각하고 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 RP-HPLC (pH 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백

색 고형물로서 얻었다. $C_{17}H_{16}O_3N_5F_2$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 376.1; 실측치 376.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.66 (s, 3H).

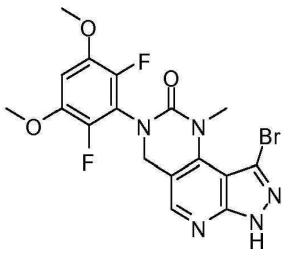
[0833] **실시예 52**

[0834] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,9-디메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[0835]

[0836] *단계 1: 9-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0837]

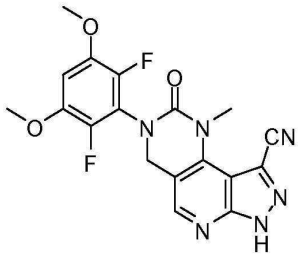
[0838] CH_3CN (6.0 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (250.0 mg, 0.6661 mmol)의 용액에 0 ℃에서 N-브로모석신이마이드 (150 mg, 0.86 mmol)을 부가했다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 칼럼 (MeOH/DCM, 3%~30%)로 정제하여 생성물 (300.0 mg, 99 %)을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{17}H_{15}BrO_3N_5F_2$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 454.0; 실측치 454.1.

[0839] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,9-디메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[0840] 1,4-디옥산 (2.0 mL) 중 9-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (80.0 mg, 0.176 mmol)의 용액에 디클로로메탄 (20.0 mg, 0.0245 mmol)과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 복합물을 부가했다. 이 용액에 $ZnMe_2$ (0.50 mL, 톨루엔 중 2.0 M 용액, 1.0 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 1 시간 동안 100 ℃로 가열한 후 그것을 MeOH로 희석하고 RP-HPLC (pH 2)로 정제했다. $C_{18}H_{18}O_3N_5F_2$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 390.1; 실측치 390.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.55 (s, 3H), 2.67 ppm (s, 3H).

[0841] **실시예 53**

[0842] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-9-카보니트릴**

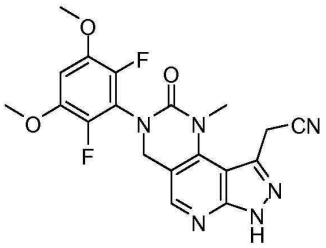


[0843]

[0844] DMF (1.0 mL) 중 9-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (15.0 mg, 0.033 mmol)의 용액에 시안화아연 (12.0 mg, 0.099 mmol) 및 디클로로메탄과 복합된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (5.0 mg, 0.007 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 1 시간 동안 180 ℃로 가열한 후 그것을 MeOH로 희석하고 RP-HPLC (pH 2)로 정제했다. $C_{18}H_{15}O_3N_6F_2$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 401.1; 실측치 401.1.

[0845] **실시예 54**

[0846] **[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-9-일]아세토니트릴**

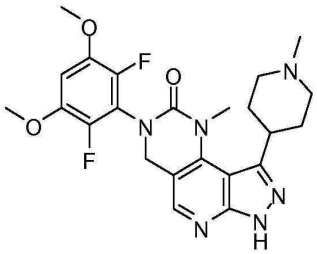


[0847]

[0848] N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL, 13 mmol) 중 (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (3.3 mg, 0.0057 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (2.6 mg, 0.0029 mmol), 9-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (13.0 mg, 0.0286 mmol)의 혼합물에 질소의 대기 하에서 (트리메틸실릴)아세토니트릴 (12 μL, 0.086 mmol), 그 다음 아연 디플루오라이드 (5.9 mg, 0.057 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 140 ℃에서 4.5 시간 동안 마이크로웨이브 조건 하에서 교반했다. 혼합물을 MeOH로 희석하고 RP-HPLC (pH 2)로 정제하여 생성물을 얻었다. $C_{19}H_{17}O_3N_6F_2$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 415.1; 실측치 415.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.82 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.52 (s, 3H).

[0849] **실시예 55**

[0850] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-9-(1-메틸피페리딘-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



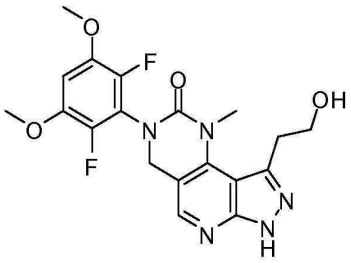
[0851]

[0852] 이러한 화합물을, 실시예 39, 단계 7-8에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 9-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘로부터 제조했다. 잔여물을 RP-HPLC (pH 2)로 정제하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{23}H_{27}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-

MS: 473.2; 실측치 473.2.

[0853] **실시예 56**

[0854] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9-(2-하이드록시에틸)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



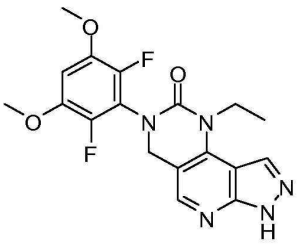
[0855]

[0856] 1,4-디옥산 (0.80 mL, 10. mmol) / 물 (0.20 mL, 11 mmol) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (13.6 mg, 0.0881 mmol) 9-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6] 피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (20.0 mg, 0.0440 mmol), 디클로로메탄 (1:1) (5.4 mg, 0.0066 mmol) 및 탄산칼륨 (18.0 mg, 0.13 mmol)과 복합된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II)의 혼합물을 88 ℃에서 가열했다. 1.5 시간 후, 반응을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축했다. 미가공의 혼합물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM, 3%~30%)를 통해 정제하여 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-9-비닐-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6] 피리도[4,3-d]피리미딘-2-온을 얻었다.

[0857] THF (1.0 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-9-비닐-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (17.0 mg, 0.036 mmol)의 용액에 BH_3-THF (0.40 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반한 후 그것을 NaOH (2 N, 0.2 mL) 및 H_2O_2 (0.2 mL)로 켄칭했다. 혼합물을 MeOH로 희석하고 RP-HPLC (pH 2)로 정제하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{19}H_{20}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 420.1; 실측치 420.1.

[0858] **실시예 57**

[0859] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

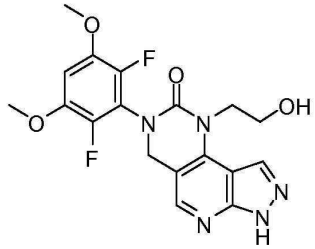


[0860]

[0861] 이러한 화합물을 실시예 51에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 잔여물을 RP-HPLC (pH 2)로 정제하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{18}H_{18}O_3N_5F_2$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 390.1; 실측치 390.1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.06 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.19 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0862] **실시예 58**

[0863] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

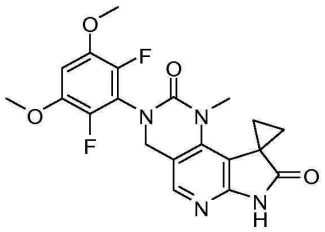


[0864]

[0865] 이러한 화합물을 실시예 44에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 잔여물을 RP-HPLC (pH 2)로 정제하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{18}H_{18}O_4N_5F_2$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 406.1; 실측치 406.1.

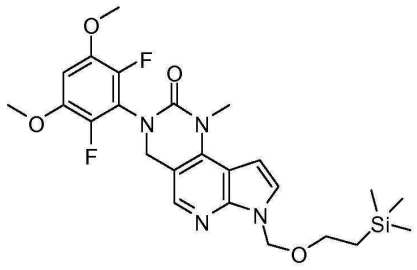
[0866] **실시예 59**

[0867] **3'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1'-메틸-4',7'-디하이드로스피로 [사이클로프로판-1,9'-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘]-2',8'(1'H,3'H)-디온**



[0868]

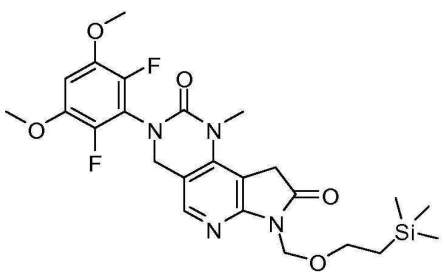
[0869] *단계 1. 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0870]

[0871] DMF (0.8 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (0.10 g, 0.27 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (미네랄 오일 중 60 wt % 분산, 0.013 g, 0.32 mmol)을 0 ℃에서 부가하고 20 분 동안 교반했다. 그 다음 (트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (0.057 mL, 0.32 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 ℃에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 그 다음 물, 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 생성물을 0 내지 40 % EtOAc/CH_2Cl_2로 용출된 크로마토그래피로 단리했다. $C_{24}H_{31}F_2N_4O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 505.2; 실측치 505.2.

[0872] *단계 2.3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온*



[0873]

[0874] 피리디늄 트리브로마이드 (0.299 g, 0.841 mmol)을 이소프로필 알코올 (2 mL)/물 (0.12 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (0.12 g, 0.24 mmol)의 혼합물에 부가하고, 및 그 다음 반응 혼합물을 50 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 그 다음 아세트산 (0.9 mL) 및 아연 (0.157 g, 2.40 mmol)을 부가했다. 혼합물을 6 시간 동안 교반하고 그 다음 여과하고 용매를 제거했다. 잔여물을 염화메틸렌으로 희석하고, 그 다음 포화된 $NaHCO_3$, 물, 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 그 다음 여과하고 농축했다. 잔여물을 0 내지 50 % EtOAc/CH_2Cl_2로 용출된 크로마토그래피로 정제했다. $C_{24}H_{31}F_2N_4O_5Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 521.2; 실측치; 521.1.

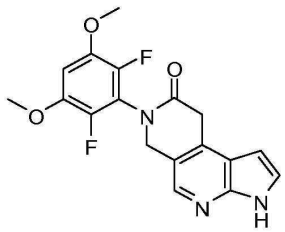
[0875] *단계 3. 3'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1'-메틸-4',7'-디하이드로스피로[사이클로프로판-1,9'-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘]-2',8'(1'H,3'H)-디온*

[0876]

[0877] DMF (2.0 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온 (100.0 mg, 0.192 mmol)의 용액에 질소로 거품을 20 분 동안 일으키고 그 다음 탄산세슘 (190 mg, 0.58 mmol) 및 1-브로모-2-클로로에탄 (48 μL, 0.58 mmol)을 질소 하에서 부가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 여과하고 그 다음 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을 CH_2Cl_2 (0.5 mL)에서 용해시키고 그 다음 TFA (0.8 mL)을 부가하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고 잔여물을 메탄올 (2 mL)에서 용해시키고 그 다음 에틸렌디아민 (0.15 mL)을 부가하고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 생성물을 분취-HPLC (pH 2)로 정제했다. $C_{20}H_{19}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 417.1; 실측치; 417.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.14 (s, 3H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 2H).

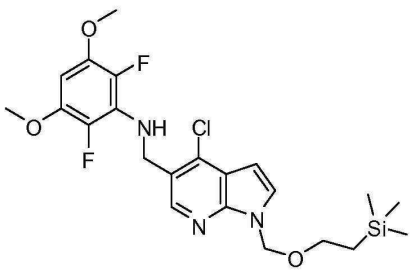
[0878] **실시예 60**

[0879] **7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온**



[0880]

[0881] *단계 1. N-[(4-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸] -2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린*

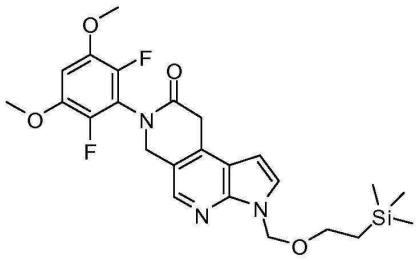


[0882]

[0883] DMF (3.0 mL) 중 *N*-[(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸]-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (0.35 g, 0.99 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (미네랄 오일 중 60 wt % 분산, 48 mg, 1.19 mmol)을 0 ℃에서 부가했다. 혼합물을 20 분 동안 교반하고 그 다음 트리메틸실릴에톡시메틸 클로라이드 (0.210 mL, 1.19 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 ℃에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 그 다음 물 및

염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 0 내지 10 % EtOAc/CH_2Cl_2로 용출된 크로마토그래피로 단리했다. $C_{22}H_{29}ClF_2N_3O_3Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 484.2; 실측치; 484.2.

[0884] *단계 2.7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온*



[0885]

[0886] 칼륨 에틸 말로네이트의 제조: 100 mL 2-목 둥근바닥 플라스크에 디에틸 말로네이트 (22.0 mmol), 물 (20.5 mmol) 및 에탄올 (20 mL)을 충전하고, 및 그 다음 반응 혼합물을 40 ℃에서 교반했다. 에탄올 (20 mL) 중 칼륨 *tert*-부톡사이드 (2.24 g, 20.0 mmol)의 용액을 30 분에 걸쳐 적가했다. 부가의 완료 후, 반응 혼합물을 개시 물질의 소비 때까지 40 ℃에서 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고 그 다음 디에틸 에테르 (20 mL)을 부가했다. 수득한 고형물을 여과로 수집하고, 디에틸 에테르 및 에탄올의 1:1 혼합물, 그 다음 디에틸 에테르로 순차적으로 세정했다. 고형물을 건조하여 칼륨 염을 얻었다.

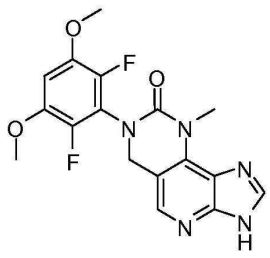
[0887] 메시틸렌 (2.0 mL) 중 *N*-[(4-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸]-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (200.0 mg, 0.4132 mmol), 칼륨 에틸 말로네이트 (140 mg, 0.83 mmol), 디사이클로헥실(2',6'-디이소프로폭시바이페닐-2-일)포스핀 (5.8 mg, 0.012 mmol) 및 π-알릴팔라듐 클로라이드 이량체 (14 mg, 0.037 mmol)의 혼합물을 진공처리하고 질소로 3회 재충전했다. 반응 혼합물을 160 ℃에서 밤새 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 여과하고 그 다음 에틸 아세테이트로 세정했다. 여과물을 농축했다. 잔여물을 0 내지 40 % EtOAc/CH_2Cl_2로 용출된 크로마토그래피로 정제했다. $C_{24}H_{30}F_2N_3O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 490.2; 실측치; 490.2.

[0888] *단계 3.7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온*

[0889] 트리플루오로아세트산 (1.0 mL)을 염화메틸렌 (1.0 mL) 중 7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온 (60.0 mg, 0.122 mmol)의 용액에 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 메탄올 (1.0 mL)에서 용해시키고 그 다음 에틸렌디아민 (0.2 mL)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 동안 교반했다. 생성물을 분취-HPLC (pH 2)로 정제했다. $C_{18}H_{16}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 360.1; 실측치; 360.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.77 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.64 - 6.60 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.89 (s, 6H).

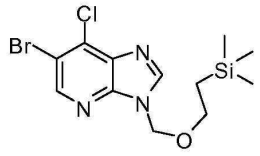
[0890] **실시예 61**

[0891] **7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9-메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-이미다조 [4',5':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-온**



[0892]

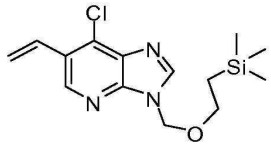
[0893] *단계 1: 6-브로모-7-클로로-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3H이미다조[4,5-b]피리딘*



[0894]

[0895] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 6-브로모-7-클로로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (560 mg, 2.4 mmol, PharmaBlock Inc., Cat# PB02862)의 용액에 수산화나트륨 (미네랄 오일 중 60% NaH 분산, 125 mg, 3.13 mmol)을 0 ℃에서 적가했다. 수득한 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반했다. 그 다음 [β-(트리메틸실릴)에톡시]메틸클로라이드 (0.51 mL, 2.89 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 2 시간 동안 0 ℃에서 교반했다. 반응을 포화된 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하고 그 다음 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 물, 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 0 내지 10 % EtOAc/DCM으로 용출된 실리카겔 칼럼상 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (615 mg, 70 %)을 황색 오일로서 얻었다. $C_{12}H_{18}BrClN_3OSi$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 362.0; 실측치; 362.0.

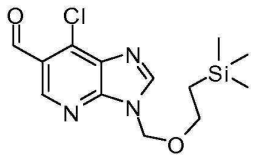
[0896] *단계 2: 7-클로로-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-6-비닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘*



[0897]

[0898] 1,4-디옥산 (9 mL, 100 mmol) 및 물 (1 mL, 60 mmol) 중 6-브로모-7-클로로-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (615 mg, 1.70 mmol), 4-메틸-2,6-디옥소-8-비닐테트라하이드로[1,3,2]옥사자보롤로[2,3-b][1,3,2]옥사자보롤-4-이움-8-우이드 (326 mg, 1.78 mmol), 탄산칼륨 (470 mg, 3.4 mmol) 및 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노펜일)포스핀)디클로로팔라듐 (II) (Aldrich, Cat# 678740; 36 mg, 0.05mmol)의 용액을 진공처리하고 그 다음 질소로 3회 충전했다. 수득한 혼합물을 95 ℃로 가열하고 5 시간 동안 교반하고, 그 시간에 LC-MS는 반응의 완료를 명시했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc로 희석하고 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 0 내지 10 % EtOAc/DCM으로 용출된 실리카겔 칼럼상 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (454 mg, 86 %)을 황색 오일로서 얻었다. $C_{14}H_{21}ClN_3OSi$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 310.1; 실측치; 310.0.

[0899] *단계 3: 7-클로로-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-카브알데하이드*



[0900]

[0901] *tert-부틸* 알코올 (10 mL, 100 mmol) 및 물 (2 mL, 100 mmol) 중 7-클로로-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-6-비닐-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 (454 mg, 1.46 mmol)의 용액에 N-메틸모폴린 N-옥사이드 (257 mg, 2.20 mmol), 그 다음 오스뮴 테트라옥사이드 (물 중 4wt %, 0.46 mL, 0.073 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 동안 교반했다. 그 다음 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 테트라하이드로푸란 (11 mL, 140 mmol) 및 물 (5.5 mL, 3.0E2 mmol)에서 용해시키고 그 다음 0 ℃로 냉각했다. 용액에 나트륨 퍼아이오데이트 (940 mg, 4.4 mmol) 및 아세트산 (21 μL, 0.37 mmol)을 부가했다. 0 ℃에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 0 내지 20 % EtOAc/DCM으로 용출된 실리카겔 칼럼상 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (290 mg, 63 %)을 백색 고형

물로서 얻었다. $C_{13}H_{19}ClN_3O_2Si$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 312.1; 실측치; 312.0.

[0902] *단계 4: 7-(메틸아미노)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-카브알데하이드*

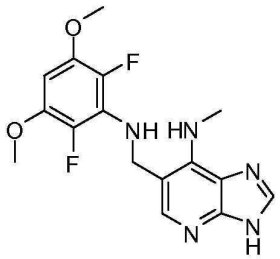


[0903]

[0904] 2-메톡시에탄올 (2 mL) 중 7-클로로-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-카브알데하이드 (225 mg,0.722 mmol)의 용액에 메틸아민 (EtOH 중 33wt %, 2 mL, 16 mmol)을 부가했다. 혼합물을 110 ℃에서 밀봉된 튜브에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고 잔여물을 10 mL 0.5 N HCl에서 용해시키고 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$ 수용액으로 중화했다. 수득한 백색 침전물을 여과를 통해 수집하고 그 다음 건조했다.

[0905] 상기 고형물을 3 mL DCM에서 용해시키고 3 mL TFA를 부가했다. 수득한 맑은 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고 그 다음 진공에서 건조시켰다. 미가공의 생성물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_8H_9N_4O$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 177.1; 실측치; 177.1.

[0906] *단계 5: 6-{[(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-N-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-아민*



[0907]

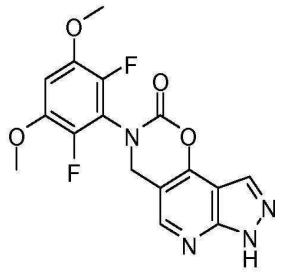
[0908] 톨루엔 (20 mL, 200 mmol) 중 7-(메틸아미노)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-카브알데하이드 (100 mg, 0.6 mmol), 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (160 mg, 0.85 mmol) 및 D-(+)-10-캄포르설폰산 (40 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 딘-스탁 트랩으로 물의 공비 제거와 함께 가열 환류했다. 혼합물을 24 시간 동안 환류하고 그 다음 실온으로 냉각하고 농축했다. 잔여물을 테트라하이드로푸란 (15 mL, 180 mmol)에서 용해시키고 0 ℃로 냉각하고 그 다음 리튬 테트라하이드로알루미네이트 (75 mg, 2.0 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을 45 ℃로 따뜻하게 하고 1 시간 동안 교반했다. 반응을 0.1 mL의 물 그 다음 0.1 mL의 15 % NaOH 용액 그 다음 0.3 mL의 물의 부가로 켄칭했다. 혼합물을 10 분 동안 교반하고 그 다음 여과했다. 여과물을 농축하고 잔여물을 0 내지 10 % MeOH/DCM으로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (155 mg, 80 %)을 황색 고형물로서 얻었다. $C_{16}H_{18}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 350.1; 실측치; 350.0.

[0909] *단계 6:7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9-메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-이미다조[4',5':5,6] 피리도[4,3-d]피리미딘-8-온*

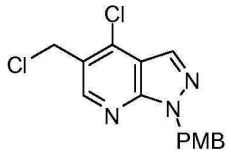
[0910] 테트라하이드로푸란 (5 mL, 60 mmol) 중 6-{[(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-N메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-아민 (155 mg, 0.44 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.31mL, 2.2 mmol), 그 다음 트리포스겐 (140 mg, 0.49 mmol)을 부가했다. 수득한 황색 서스펜션을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 5 mL의 1N NaOH 수용액을 부가했다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 물, 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 MeOH에서 용해시키고 분취 HPLC (pH 2, ACN/물)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{17}H_{16}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 376.1; 실측치; 376.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.05 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.85 (s, 3H).

[0911] **실시예 62**

[0912] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,7-디하이드로피라졸로[4',3':5,6]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2(3*H*)-온**

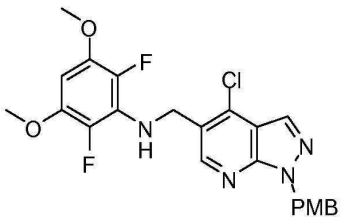
[0913] 

[0914] *단계 1: 4-클로로-5-(클로로메틸)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘*

[0915] 

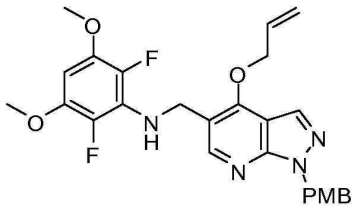
[0916] 염화메틸렌 (30 mL, 500 mmol) 중 [4-클로로-1-(4-메톡시벤질)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]메탄올 (2.70 g, 8.9 mmol) (Lakestar Tech: Lot #123-017-22)의 교반된 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (3.10 mL, 17.8 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (820 μL, 11 mmol)을 순차적으로 0 ℃에서 부가했다. 15 분 후, 반응 혼합물을 실온까지 따뜻하게 했다. 추가 2 시간 후, 반응을 포화된 수성 $NaHCO_3$으로 켄칭하고, 그 다음 염화메틸렌으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 그 다음 농축했다. 잔여물 (2.50 g)을 직접적으로 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{15}H_{14}Cl_2N_3O$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LC-MS: m/z = 322.1; 실측치; 322.1.

[0917] *단계 2: N-{[4-클로로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]메틸}-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린*

[0918] 

[0919] *N,N*-디이소프로필에틸아민 (15 mL) 중 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (0.88 g, 4.6 mmol) 및 4-클로로-5-(클로로메틸)-1-(4-메톡시벤질)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘 (1.00 g, 3.10 mmol)의 교반된 슬러리를 90 ℃로 가열했다. 8 시간 후, 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고 잔여물을 (헥산 중 0-45% EtOAc로 용출하는) 플래시 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물 (1.02 g, 71%)로서 얻었다. $C_{23}H_{22}ClF_2N_4O_3$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LC-MS: m/z = 475.1; 실측치; 475.1.

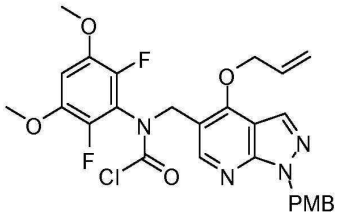
[0920] *단계 3: N-{[4-(allyloxy)-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]메틸}-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린*



[0921]

[0922] *N,N*-디메틸포름아미드 (9 mL, 100 mmol) 중 2-프로펜-1-올 (43 μL, 0.63 mmol)의 교반된 용액에 수산화나트륨 (미네랄 오일 중 60 wt %, 34 mg, 0.84 mmol)을 0 ℃에서 부가했다. 15 분 후, *N*-{[4-클로로-1-(4-메톡시벤질)-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-5-일]메틸}-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (200 mg, 0.4 mmol)을 부가하고 수득한 혼합물을 100 ℃로 가열했다. 100 ℃에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 포화된 수성 NH_4Cl로 켄칭하고, 그 다음 염화메틸렌으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 그 다음 농축했다. 잔여물 (0.2 g, 96%)을 직접적으로 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{26}H_{27}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LC-MS: m/z = 497.2; 실측치; 497.1

[0923] *단계 4: {[4-(allyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl]methyl}(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)carbamic chloride*



[0924]

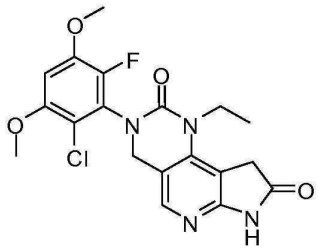
[0925] THF (6 mL) 중 *N*-{[4-(allyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-yl]methyl}-2,6-difluoro-3,5-dimethoxyaniline (150 mg, 0.30 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 (84.2 μL, 0.604 mmol) 및 트리포스겐 (134 mg, 0.453 mmol)을 순차적으로 실온에서 부가했다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 포화된 수성 NH_4Cl로 켄칭하고, 그 다음 염화메틸렌으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 그 다음 농축했다. 잔여물 (0.16 g, 95%)을 직접적으로 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{27}H_{25}ClF_2N_4O_5$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LC-MS: m/z = 559.2; 실측치; 559.2.

[0926] *단계 5: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-4,7-디하이드로피라졸로[4',3':5,6]피리도[3,4-e][1,3]옥사진-2(3H)-온*

[0927] THF (0.5 mL) /1-프로판올 (3 mL, 40 mmol) 중 미가공의 {[4-(allyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-5-yl]methyl}(2,6-difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)carbamic chloride (0.16 g, 0.287 mmol)의 교반된 용액에 로듐 클로라이드 트리히드레이트 (7.95 mg, 0.0302 mmol)을 부가했다. 그 다음 혼합물을 90 ℃까지 따뜻하게 했다. 2 시간 후, 반응을 포화된 수성 NH_4Cl로 켄칭하고, 그 다음 염화메틸렌으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 그 다음 농축했다. 잔여물을 트리플루오로아세트산 (2 mL, 20 mmol)에서 용해시키고 75 ℃로 1 시간 동안 가열했다. 그 다음 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고 잔여물을 (60 mL/분의 유속에서 0.05% TFA을 함유하는 아세토니트릴/물의 구배로 용출하는 XBridge C18 칼럼) RP-HPLC 상에서 정제하여 원하는 생성물 (50 mg, 46%)을 그것의 TFA 염으로서 얻었다. $C_{16}H_{13}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$에 대해 계산된 LC-MS: m/z = 363.1; 실측치; 363.1; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.41(s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.14 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.92 (s, 6 H) ppm.

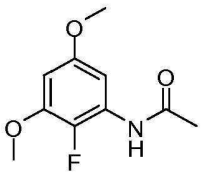
[0928] **실시예 63**

[0929] **3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온**



[0930]

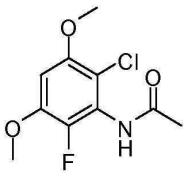
[0931] *단계 1: N-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)아세트아마이드*



[0932]

[0933] 아세토니트릴 (200 mL) 중 N-(3,5-디메톡시페닐)아세트아마이드 (14.8 g, 75.8 mmol)의 용액에 1-(클로로메틸)-4-플루오로-1,4-디아조니아바이사이클로[2.2.2]옥탄 디테트라플루오로보레이트 (Alfa Aesar, 카탈로그 # L17003: 29 g, 81 mmol)을 부가했다. 수득한 서스펜션을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 에틸 아세테이트 (AcOEt)에서 용해시키고 그 다음 포화된 $NaHCO_3$ 수용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 그 다음 여과하고 농축했다. 잔여물을 헥산 중 0 내지 50 % AcOEt로 용출된 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (7.8 g, 48 %)을 얻었다. $C_{10}H_{13}FNO_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 214.1; 실측치 214.0.

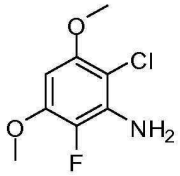
[0934] *단계 2: N-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)아세트아마이드*



[0935]

[0936] 아세토니트릴 (40 mL) 중 N-(2-플루오로-3,5-디메톡시페닐)아세트아마이드 (3.50 g, 16.4 mmol)의 용액에 설푸릴 클로라이드 (1.3 mL, 16 mmol)을 0 ℃에서 적가했다. 수득한 황색 용액을 실온으로 따뜻하게 하고 30 분 동안 교반했다. 그 다음 반응을 포화된 $NaHCO_3$ 용액 (25 mL)의 적가로 켄칭했다. 침전물을 여과를 통해 수집하고 그 다음 물로 세정하고, 건조하여 원하는 생성물 (3.0 g, 77 %)을 얻었다. $C_{10}H_{12}ClFNO_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 248.0; 실측치 248.0.

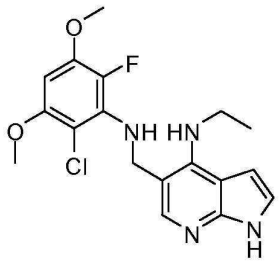
[0937] *단계 3: 2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시아닐린*



[0938]

[0939] 에탄올 (120 mL) 중 N-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)아세트아마이드 (3.0 g, 12 mmol)의 용액에 물 (60 mL) 중 2.0 M 수산화칼륨을 부가했다. 수득한 용액을 밤새 환류하고 그 다음 실온으로 냉각하고 농축하여 에탄올을 제거했다. 침전물을 여과를 통해 수집하고 그 다음 물 및 헥산으로 세정하고, 그 다음 건조하여 생성물 (1.44 g, 58 %)을 얻었다. $C_8H_{10}ClFNO_2$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 206.0; 실측치 206.1.

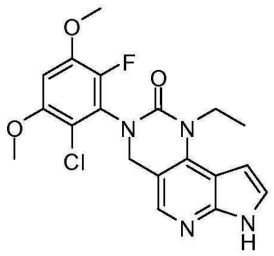
[0940] *단계 4: 5-{[(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-N-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민*



[0941]

[0942] 톨루엔 (200 mL, 2000 mmol) 중 4-(에틸아미노)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드 (실시예 49, *단계 1*: 1.6 g, 8.3 mmol), 2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (1.7 g, 8.3 mmol) 및 [(1S)-7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵트-1-일]메탄설폰산 (Aldrich, 카탈로그 # 21360: 0.6 g, 2 mmol)의 혼합물을 4 일 동안 딘-스탁 트랩을 사용하여 물의 공비 제거로 가열 환류했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 농축했다. 잔여물을 테트라하이드로푸란 (40 mL)에서 용해시키고 그 다음 리튬 테트라하이드로알루미네이트 (0.78 g, 21 mmol)을 적가했다. 혼합물을 50 ℃에서 3 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각했다. 반응을 물 (0.8 mL), 15 % 수성 NaOH (0.8 mL) 그 다음 물 (2.4 mL)의 부가로 켄칭했다. 혼합물을 여과하고 THF로 세정했다. 여과물을 농축하고 잔여물을 CH_2Cl_2 중 0 내지 5 % MeOH로 용출된 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (1.1 g, 35 %)을 얻었다. $C_{18}H_{21}ClFN_4O_2$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 379.1; 실측치 379.1.

[0943] *단계 5: 3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로 [3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0944]

[0945] 테트라하이드로푸란 (30 mL) 중 5-{[(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-N-에틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민 (1.55 g, 4.09 mmol)의 혼합물에 0 ℃에서 트리에틸아민 (2.8 mL, 20 mmol), 그 다음 테트라하이드로푸란 (8 mL) 중 트리포스겐 (1.8 g, 6.1 mmol)의 용액을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 그 다음 0 ℃로 냉각하고 그 다음 물 (30 mL) 중 1.0 M 수산화나트륨을 서서히 부가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 그 다음 반응 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 CH_2Cl_2 중 0 내지 5 % MeOH로 용출된 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (1.1 g, 66 %)을 얻었다. $C_{19}H_{19}ClFN_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 405.1; 실측치; 405.1.

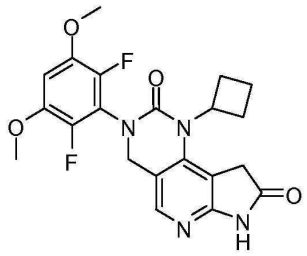
[0946] *단계 6: 3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온*

[0947] 이소프로필 알코올 (10 mL, 100 mmol) 및 물 (0.8 mL, 40 mmol) 중 3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (1.14 g, 2.82 mmol)의 혼합물에 피리디늄 트리브로마이드 (3.5 g, 9.8 mmol)를 부가했다. 수득한 혼합물을 30 ℃에서 밤새 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 아세트산 (10 mL, 200 mmol) 및 아연 (1.84 g, 28.2 mmol)을 부가했다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고 여과물을 농축했다. 잔여물을 물로 분쇄하고 침전물을 여과를 통해 수집하고 그 다음 물로 세정했다. 고형물을 CH_2Cl_2 중 0 내지 5 % MeOH로 용출된 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{19}H_{19}ClFN_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 421.1; 실측치; 421.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 10 H),

1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

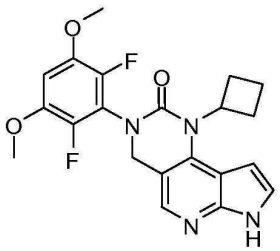
[0948] **실시예 64**

[0949] **1-사이클로부틸-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온**



[0950]

[0951] *단계 1:1-사이클로부틸-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0952]

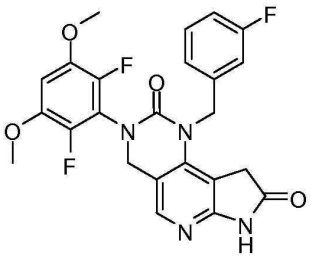
[0953] 이러한 화합물을 실시예 45에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 사이클로부틸아민 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. $C_{21}H_{21}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 415.2; 실측치; 415.1.

[0954] *단계 2:1-사이클로부틸-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온*

[0955] 이러한 화합물을 실시예 63, 단계 6에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-사이클로부틸-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 대신에 3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온으로 대체했다. $C_{21}H_{21}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 431.2; 실측치; 431.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.80 (s, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H).

[0956] **실시예 65**

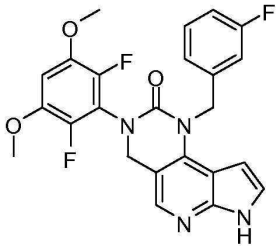
[0957] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(3-플루오로벤질)-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온**



[0958]

[0959] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(3-플루오로벤질)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로*

[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온



[0960]

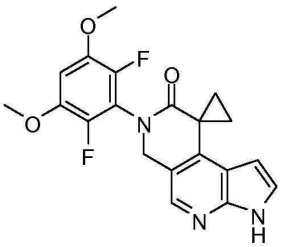
[0961] 이러한 화합물을 실시예 45에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-(3-플루오로페닐)메탄아민 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. $C_{24}H_{20}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 469.1; 실측치; 469.1.

[0962] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(3-플루오로벤질)-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온*

[0963] 이러한 화합물을 실시예 63, 단계 6에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(3-플루오로벤질)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 대신에 3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온으로 대체했다. $C_{24}H_{20}F_3N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 485.1; 실측치; 485.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.12 - 6.96 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.41 (s, 2H).

[0964] **실시예 66**

[0965] **7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-6',7'-디하이드로스피로[사이클로프로판-1,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-8'(3'H)-온**

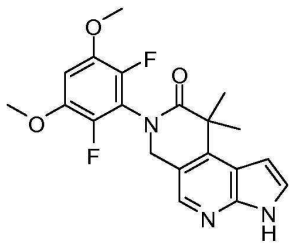


[0966]

[0967] N,N-디메틸포름아미드 (0.85 mL, 11 mmol) 중 7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온 (40 mg, 0.082 mmol)의 용액에 질소로 20 분 동안 거품을 일으키고 그 다음 탄산세슘 (80 mg, 0.24 mmol) 및 1-브로모-2-클로로-에탄 (20.3 μL, 0.245 mmol)을 질소 하에서 부가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 CH_2Cl_2 (1 mL)에서 용해시키고 그 다음 TFA (1 mL)을 부가했다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축하고 잔여물을 메탄올 (2 mL)에서 용해시키고 그 다음 에틸렌 디아민 (0.15 mL)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 생성물을 분취-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{20}H_{18}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 386.1; 실측치; 386.1.

[0968] **실시예 67**

[0969] **7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온**

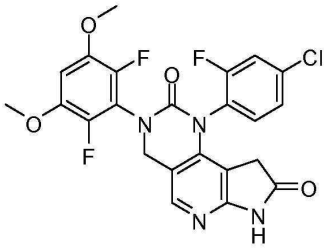


[0970]

[0971] 이러한 화합물을 실시예 66에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 요오드화메틸 대신에 1-브로모-2-클로로에탄으로 대체했다. 생성물을 분취-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{20}H_{20}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 388.1; 실측치; 388.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.73 - 6.70 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 1.72 (s, 6H).

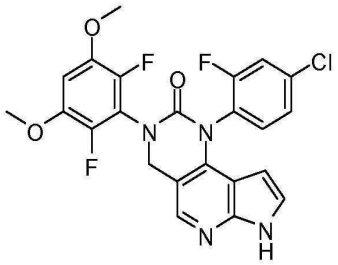
[0972] **실시예 68**

[0973] **1-(4-클로로-2-플루오로페닐)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온**



[0974]

[0975] *단계 1:1-(4-클로로-2-플루오로페닐)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0976]

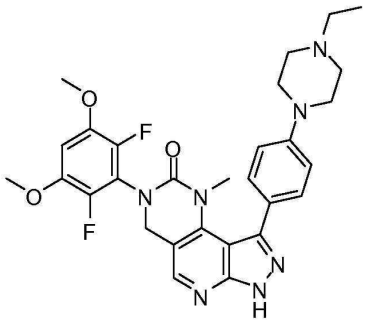
[0977] 이러한 화합물을 실시예 45에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 4-클로로-2-플루오로아닐린 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 489.1; 실측치 489.0.

[0978] *단계 2:1-(4-클로로-2-플루오로페닐)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온*

[0979] 이러한 화합물을 실시예 63, 단계 6에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-(4-클로로-2-플루오로페닐)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 대신에 3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온으로 대체했다. $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 505.1; 실측치; 505.0. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 2.58 - 2.34 (m, 2H).

[0980] **실시예 69**

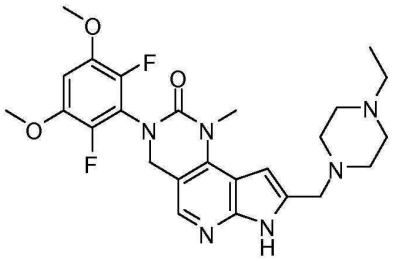
[0981] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9-[4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[0982] 

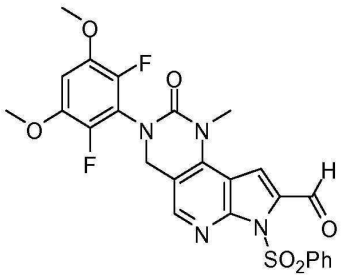
[0983] 1,4-디옥산 (0.75 mL) 및 물 (0.25 mL) 중 9-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (30.0 mg, 0.066 mmol) 및 1-에틸-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진 (31.0 mg, 0.099 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (36.0 mg, 0.26 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (7.6 mg, 0.0066 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 12 시간 동안 100 ℃로 가열한 후 그것을 MeOH로 희석하고 RP-HPLC (pH 2)로 정제했다. $C_{29}H_{32}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 564.3; 실측치 564.3. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.8 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.22-2.98 (m, 6H), 2.78 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H).

[0984] **실시예 70**

[0985] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[0986] 

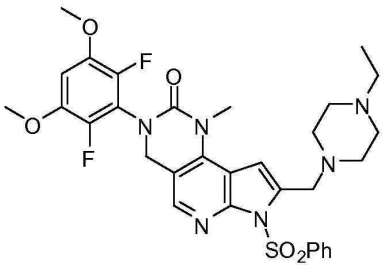
[0987] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카브알데하이드*

[0988] 

[0989] 냉각된 -78 ℃로 냉각된 테트라하이드로푸란 (20 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (*실시예 39, 단계 4*: 885 mg, 1.72 mmol)의 용액에 새로 제조된 리튬 디이소프로필아마이드 (LDA) 용액 (THF 중 1 M, 2.6 mL)을 부가했다. 수득한 황색 서스펜션을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)을

부가했다. 혼합물을 -78 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 1N HCl로 켄칭했다. 그 다음 반응 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 물, 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 DCM 중 0 내지 10 % EtOAc로 용출된 실리카겔 칼럼상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (730 mg, 78 %)을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{25}H_{21}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 543.1; 실측치 543.1.

[0990] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[0991] 

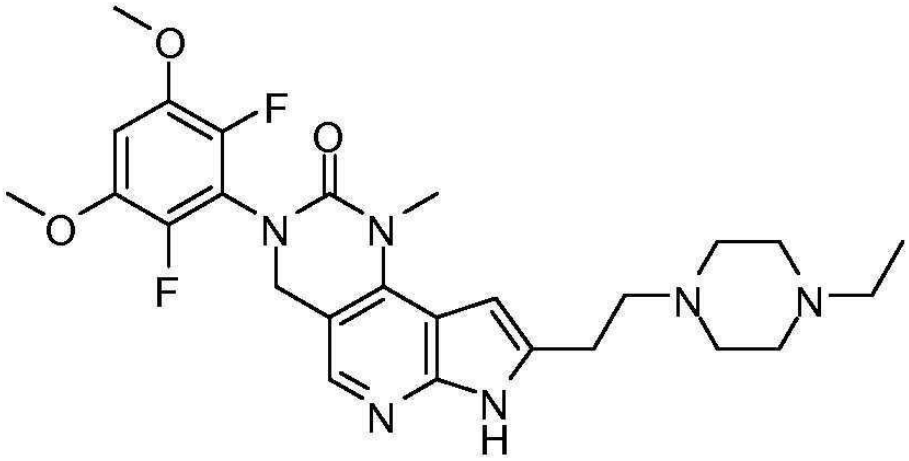
[0992] 0 ℃로 냉각된 트리플루오로아세트산 (2.1 mL, 28 mmol) 중 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (680 mg, 3.2 mmol)의 용액에 3 mL의 디클로로메탄 (DCM) 그 다음 1-에틸피페라진 (580 μL, 4.6 mmol)을 부가하여 황색 용액을 얻었다. 그 다음 DCM (10 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카브알데하이드 (500 mg, 0.92 mmol)의 용액을 5 분에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 따뜻하게 하고 밤새 동안 교반했다. 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$에 붓고 그 다음 DCM으로 추출했다. 그 다음 유기 층을 물, 염수로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 DCM 중 0 내지 10 % MeOH로 용출된 실리카겔 칼럼상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (590 mg, 100 %)을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{31}H_{35}F_2N_6O_5S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 641.2; 실측치 641.2.

[0993] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[0994] 25 mL의 THF 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (590 mg, 0.92 mmol)의 용액에 칼륨 tert-부톡사이드 (THF 중 1 M, 4.6 mL)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 반응을 포화된 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 물, 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 분취 HPLC (pH = 2, ACN/H_2O)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{25}H_{31}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 501.2; 실측치 501.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.89 (s, 8H), 3.63 (s, 3H), 3.49 (br, 2H), 3.21 - 2.91 (m, 6H), 2.57 (br, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

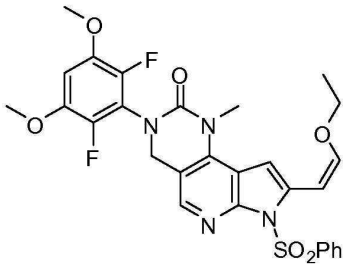
[0995] **실시예 71**

[0996] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[0997]

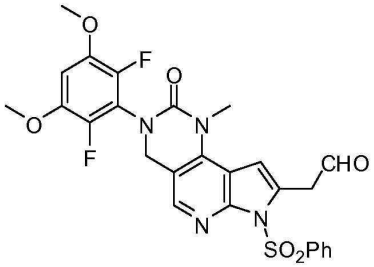
[0998] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(Z)-2-에톡시비닐]-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[0999]

[1000] 1,4-디옥산 (5 mL, 60 mmol) 및 물 (0.5 mL, 30 mmol) 중 8-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (*실시예 39, 단계 5*: 120 mg, 0.20 mmol), 2-[(Z)-2-에톡시비닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (Synthonix, Cat # E2791: 79 mg, 0.40 mmol), 디클로로메탄 (1:1) (Aldrich, 카탈로그 # 379670: 20 mg, 0.02 mmol) 및 탄산칼륨 (83 mg, 0.60 mmol)과 복합된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)의 혼합물을 함유하는 플라스크를 진공처리하고 그 다음 질소로 3회 충전했다. 반응 혼합물을 95 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 농축했다. 잔여물을 헥산 중 0 내지 20 % EtOAc로 용출된 실리카겔 칼럼상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (106 mg, 91 %)을 얻었다. $C_{28}H_{27}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 585.2; 실측치 585.1.

[1001] *단계 2: [3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-일]아세트알데하이드*

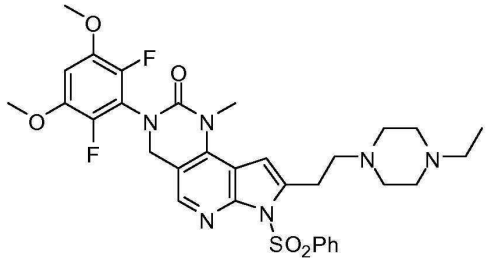


[1002]

[1003] 테트라하이드로푸란 (10 mL, 100 mmol) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(Z)-2-에톡시비닐]-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (97 mg, 0.16 mmol)의 용액에 물 (1.6 mL, 1.6 mmol) 중 1.0 M 염화수소를 부가했다. 혼합물을 60 ℃에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 중화했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 물,

염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{26}H_{23}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 557.1; 실측치 557.1.

[1004] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1005]

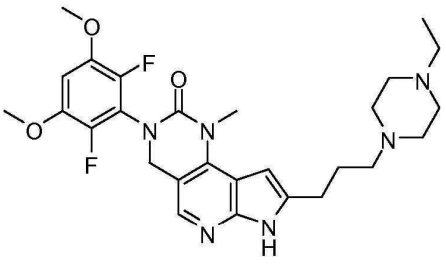
[1006] 염화메틸렌 (2 mL) 중 [3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-일]아세트알데하이드 (30 mg, 0.054 mmol)의 용액에 1-에틸피페라진 (21 μL, 0.16 mmol) 및 아세트산 (100 μL)을 부가했다. 수득한 황색 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (35 mg, 0.16 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 포화된 Na_2CO_3으로 중화하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 그 다음 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{32}H_{37}F_2N_6O_5S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 655.3; 실측치 655.2.

[1007] *단계 4: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1008] 단계 3으로부터의 조 생성물을 테트라하이드로푸란 (3 mL)에서 용해시키고 그 다음 THF (0.20 mL, 0.20 mmol) 중 1.0 M 칼륨 tert-부톡사이드를 부가했다. 수득한 황색 서스펜션을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 MeOH로 희석하고 분취 HPLC (pH 2, ACN/H_2O)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{26}H_{33}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 515.3; 실측치 515.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.43 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.18 (br, 4H), 3.07 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 4H), 2.88 (br, 4H), 1.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

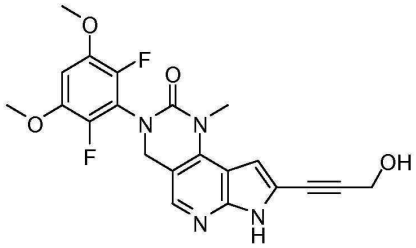
[1009] **실시예 72**

[1010] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[3-(4-에틸피페라진-1-일)프로필]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1011]

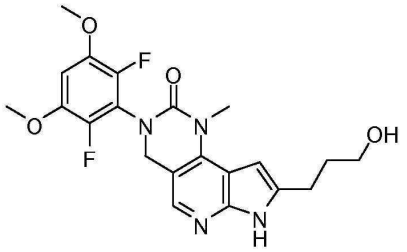
[1012] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1013]

[1014] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL,20 mmol) 중 8-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (40 mg, 0.088 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (10 mg,0.009 mmol) 및 구리(I) 아이오다이드 (3 mg, 0.02 mmol)의 혼합물을 함유하는 플라스크를 진공처리하고 그 다음 질소로 충전했다. 그 다음 2-프로핀-1-올 (26 μL, 0.44 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (77 μL, 0.44 mmol)을 부가했다. 수득한 용액을 80 ℃로 가열하고 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 여과하고 그 다음 분취 HPLC (pH 2, ACN/H_2O)로 정제하여 원하는 생성물을 황색 고형물로서 얻었다. $C_{21}H_{19}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 429.1; 실측치 429.1.

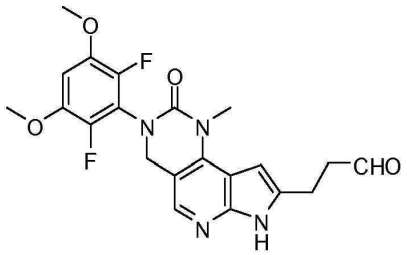
[1015] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(3-하이드록시프로필)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1016]

[1017] 단계 1로부터의 생성물을 테트라하이드로푸란 (3 mL, 60 mmol)에서 용해시키고 메탄올 (3 mL, 100 mmol) 그 다음 팔라듐 (탄소상 10 wt %, 20 mg)을 부가했다. 혼합물을 수소의 밸룬 하에서 2 시간 동안 실온에서 교반하고 그 다음 셀라이트를 통해 여과하고 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{21}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 433.2; 실측치 433.2.

[1018] *단계 3:3-[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-일]프로판알*



[1019]

[1020] 염화메틸렌 (5 mL, 80 mmol) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(3-하이드록시프로필)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (40. mg, 0.092 mmol)의 용액에 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (59 mg, 0.14 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 반응을 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 물, 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{21}H_{21}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 431.2; 실측치 431.1.

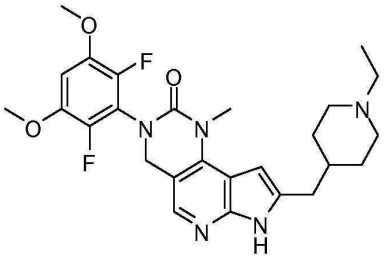
[1021] *단계 4: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[3-(4-에틸피페라진-1-일)프로필]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이*

드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온

[1022] 단계 3으로부터의 조 생성물을 메탄올 (10 mL)에서 용해시키고 그 다음 1-에틸피페라진 (59 μL, 0.46 mmol) 및 아세트산 (100 μL, 2 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 나트륨 시아노보로하이드라이드 (29 mg, 0.46 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 반응을 포화된 Na_2CO_3 용액으로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 물, 염수로 세정하고, 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 MeOH에서 용해시키고 분취 HPLC (pH 2, ACN/H_2O)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{27}H_{35}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 529.3; 실측치 529.3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.37 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.64 (s, 3H), 3.09 (br, 4H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.87 (br, 4H), 2.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

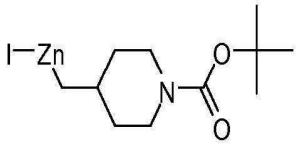
[1023] **실시예 73**

[1024] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(1-에틸피페리딘-4-일)메틸]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1025]

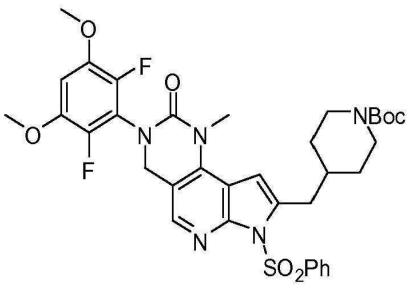
[1026] *단계 1: {[1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일]메틸}(아이오도)아연*



[1027]

[1028] N,N-디메틸포름아미드 (0.6 mL, 8 mmol) 중 아연 (255 mg, 3.90 mmol) 및 셀라이트 P65 (50 mg)의 슬러리에 클로로트리메틸실란 : 1,2-디브로모에탄의 7:5 V/V 혼합물 (81 μL)을 5 분에 걸쳐 적가했다. 슬러리를 15 분에서 실온에서 교반하고 그 다음 N,N-디메틸포름아미드 (1.5 mL, 19 mmol) 중 tert-부틸 4-(아이오도메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (WO 2007/030366에서 기재된 바와 같은 보고된 절차를 사용하여 제조됨: 976 mg, 3.00 mmol)의 용액을 적가했다. 부가의 완료 후, 반응 혼합물을 65 ℃에서 5 분 동안 가열하고 그 다음 실온으로 냉각하고 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여과물을 직접적으로 다음 단계에서 사용했다.

[1029] *단계 2: tert-부틸 4-{[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-일]메틸}피페리딘-1-카복실레이트*

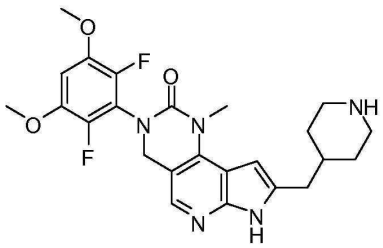


[1030]

[1031] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 8-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (163 mg, 0.275 mmol), 디클로로메탄 (1:1) (22 mg, 0.027 mmol) 및 구리(I) 아이오다이드 (16 mg, 0.082 mmol)와 복합된 [1,1'-비스(디페닐포스

피노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 혼합물을 함유하는 플라스크를 진공처리하고 그 다음 질소로 충전했다. 단계 1로부터의 용액 (0.82 mL)을 부가하고 그 다음 반응 혼합물을 다시 진공처리하고 질소로 충전했다. 수득한 혼합물을 85 ℃로 가열하고, 밤새 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 그 다음 셀라이트를 통해 여과하고 EtOAc로 세정했다. 그 다음 여과물을 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 DCM 중 0 내지 30 % EtOAc로 용출된 실리카겔 칼럼상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (148 mg, 76 %)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. $C_{35}H_{40}F_2N_5O_7S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 712.3; 실측치 712.1.

[1032] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(피페리딘-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1033]

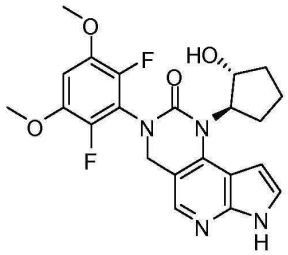
[1034] 테트라하이드로푸란 (5 mL, 60 mmol) 중 tert-부틸 4-{[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-일]메틸}피페리딘-1-카복실레이트 (140 mg, 0.20 mmol)의 용액에 THF (1.0 mL) 중 1.0 M 칼륨 tert-부톡사이드를 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 물, 염수로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 2 mL의 DCM에서 용해시키고 그 다음 2 mL의 TFA를 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 농축했다. 잔여물을 EtOAc에서 용해시키고 그 다음 포화된 $NaHCO_3$ 용액. 유기 층을 물, 염수로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 그 다음 농축하여 원하는 생성물을 황색 고형물로서 얻었다. 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{24}H_{28}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 472.2; 실측치 472.1.

[1035] *단계 4: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(1-에틸피페리딘-4-일)메틸]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1036] MeOH (2 mL) 및 THF (2 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(피페리딘-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (17 mg, 0.035 mmol)의 교반된 용액에 THF (35 μL) 중 5.0 M 아세트알데하이드를 부가했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 나트륨 시아노보로하이드라이드 (11 mg, 0.18 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 분취 HPLC (pH 2, ACN/H_2O)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{26}H_{32}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 500.2; 실측치 500.2.

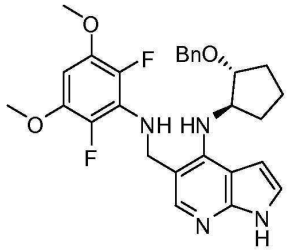
[1037] **실시예 74**

[1038] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1039]

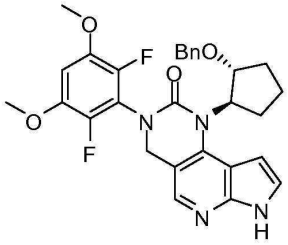
[1040] *단계 1: N-[(1R,2R)-2-(벤질옥시)사이클로펜틸]-5-{[(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노] 메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민*



[1041]

[1042] 1,4-디옥산 (3 mL, 40 mmol) 중 N-[(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸]-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (실시예 45, 단계 1-2에서 기재된 바와 같이 제조됨: 100. mg, 0.283 mmol), (1R,2R)-2-(벤질옥시)사이클로펜타n아민 (Aldrich, Cat # 671533: 81.1 mg, 0.424 mmol), 아세트산팔라듐 (6 mg, 0.03 mmol), (R)-(+)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸 (20 mg, 0.03 mmol), 및 탄산세슘 (280 mg, 0.85 mmol)의 혼합물을 진공처리하고 그 다음 질소로 충전했다. 혼합물을 160 ℃로 가열하고 밤새 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고 여과하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 DCM 중 0 내지 5 % MeOH로 용출된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (63 mg, 44 %)을 황색 고형물로서 얻었다. $C_{28}H_{31}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 509.2; 실측치 509.3.

[1043] *단계 2: 1-[(1R,2R)-2-(벤질옥시)사이클로펜틸]-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1044]

[1045] 테트라하이드로푸란 (3 mL, 40 mmol) 중 단계 1로부터의 생성물의 용액에 트리에틸아민 (90 μL, 0.65 mmol) 및 트리포스겐 (56 mg, 0.19 mmol)을 부가했다. 수득한 황색 서스펜션을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 3 mL의 1 N NaOH를 부가했다. 혼합물을 실온에서 추가 1 시간 동안 교반하고 그 다음 EtOAc로 희석했다. 유기 층을 물, 염수로 세정하고, 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 DCM 중 0 내지 5 % MeOH로 용출된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 황색 고형물로서 얻었다. $C_{29}H_{29}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 535.2; 실측치 535.1.

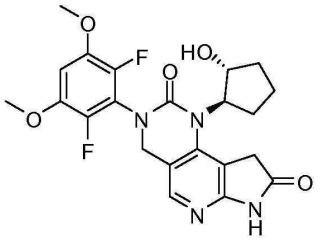
[1046] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1047] 메탄올 (5 mL) 및 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중 단계 2로부터의 생성물의 용액에 팔라듐 (활성탄상 10 wt %, 20 mg) 및 몇 방울의 농축된 HCl을 부가했다. 혼합물을 수소의 밸룬 하에서 실온에서 6 시간 동안 교반하고 그 다음 셀라이트를 통해 여과하고 농축했다. 잔여물을 분취 HPLC (pH 2, ACN/H_2O)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{22}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 445.2; 실측치 445.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.93 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 4.83 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.29 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 1H).

[1048] **실시예 75**

[1049] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸]-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤**

로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온

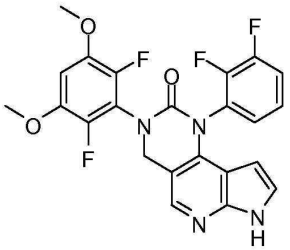


[1050]

[1051] 이소프로필 알코올 (5 mL) 및 물 (0.25 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (*실시예 74*: 8 mg, 0.02 mmol)의 용액에 피리디늄 트리브로마이드 (29 mg, 0.09 mmol)을 부가했다. 수득한 황색 용액을 30 ℃까지 따뜻하게 하고 밤새 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 그 다음 아연 (24 mg, 0.37 mmol) 및 아세트산 (0.2 mL, 4 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 여과하고 농축했다. 잔여물을 MeOH에서 용해시키고 그 다음 분취 HPLC (pH 2, ACN/H_2O)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{22}H_{23}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 461.2; 실측치 461.2.

[1052] **실시예 76**

[1053] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2,3-디플루오로페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

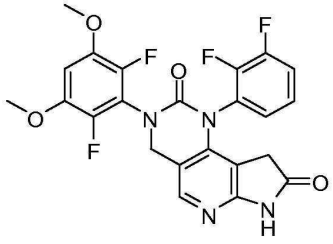


[1054]

[1055] 이러한 화합물을 실시예 45에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2,3-디플루오로아닐린 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. $C_{23}H_{17}F_4N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 473.1; 실측치; 473.0. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.15- 4.85 (m, 2H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 3.90 (s, 6H).

[1056] **실시예 77**

[1057] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2,3-디플루오로페닐)-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온**



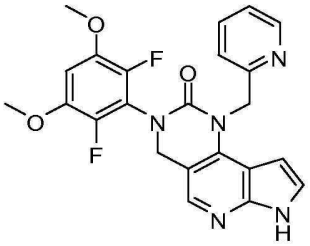
[1058]

[1059] 이러한 화합물을 실시예 75에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2,3-디플루오로페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (*실시예 76*) 대신에 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸]-1,3,4,7-테트라

하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온으로 대체했다. $C_{23}H_{17}F_4N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 489.1; 실측치; 489.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 2.55 (d, *J* = 21.7 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 21.7 Hz, 1H).

[1060] **실시예 78**

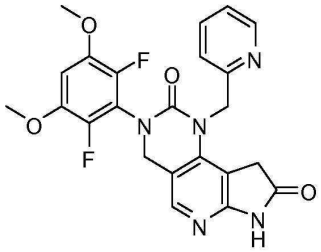
[1061] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(피리딘-2-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1062] 

[1063] 이러한 화합물을 실시예 45에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-피리딘메탄아민 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. $C_{23}H_{20}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 452.2; 실측치; 452.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.11 - 6.06 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.89 (s, 6H).

[1064] **실시예 79**

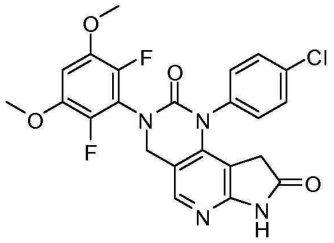
[1065] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(피리딘-2-일메틸)-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온**

[1066] 

[1067] 이러한 화합물을 실시예 75에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(피리딘-2-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (*실시예 78*) 대신에 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온으로 대체했다. $C_{23}H_{20}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 468.1; 실측치; 468.1.

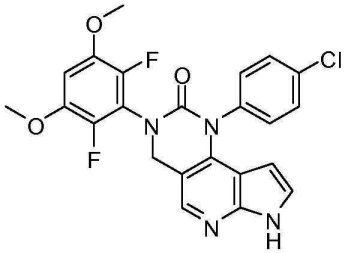
[1068] **실시예 80**

[1069] **1-(4-클로로페닐)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온**



[1070]

[1071] *단계 1:1-(4-클로로페닐)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1072]

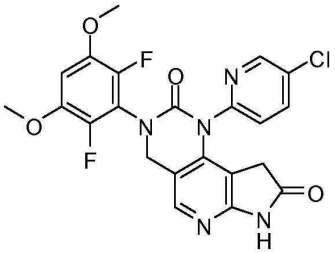
[1073] 이러한 화합물을 실시예 45에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, p-클로로아닐린 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. $C_{23}H_{18}ClF_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 471.1; 실측치; 471.0.

[1074] *단계 2:1-(4-클로로페닐)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온*

[1075] 이러한 화합물을 실시예 75에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-(4-클로로페닐)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 대신에 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온으로 대체했다. $C_{23}H_{18}ClF_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 487.1; 실측치; 487.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 2.36 (s, 2H).

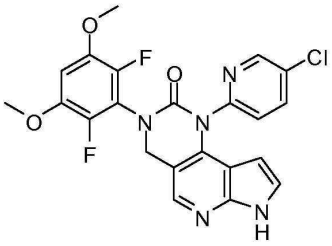
[1076] **실시예 81**

[1077] **1-(5-클로로피리딘-2-일)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온**



[1078]

[1079] *단계 1:1-(5-클로로피리딘-2-일)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1080]

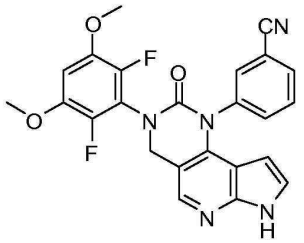
[1081] 이러한 화합물을 실시예 45에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-아미노-5-클로로피리딘 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 472.1; 실측치; 472.0.

[1082] *단계 2:1-(5-클로로피리딘-2-일)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온*

[1083] 이러한 화합물을 실시예 75에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-(5-클로로피리딘-2-일)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 대신에 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온으로 대체했다. $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 488.1; 실측치; 488.1.

[1084] **실시예 82**

[1085] **3-[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴**

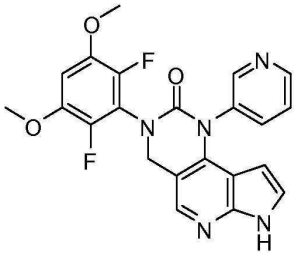


[1086]

[1087] 이러한 화합물을 실시예 45에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-아미노-벤조니트릴 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. $C_{24}H_{18}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 462.1; 실측치; 462.1.

[1088] **실시예 83**

[1089] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-피리딘-3-일-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

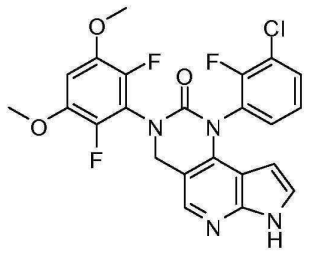


[1090]

[1091] 이러한 화합물을 실시예 45에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-피리딘아민 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. $C_{22}H_{18}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 438.1; 실측치; 438.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 8.75 - 8.68 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 3.90 (s, 6H).

[1092] **실시예 84**

[1093] **1-(3-클로로-2-플루오로페닐)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

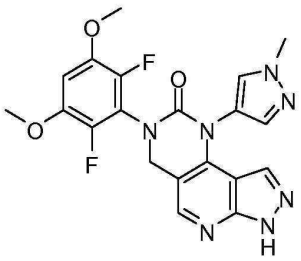


[1094]

[1095] 이러한 화합물을 실시예 45에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-클로로-2-플루오로아닐린 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 489.1; 실측치; 489.0.

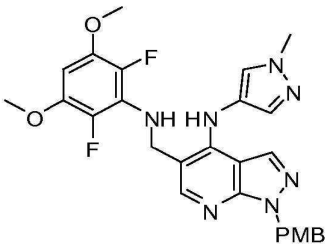
[1096] **실시예 85**

[1097] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1098]

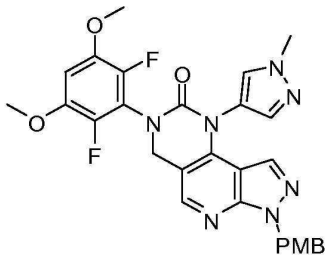
[1099] *단계 1: 5-{[(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-1-(4-메톡시벤질)-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-아민*



[1100]

[1101] 톨루엔 (3 mL) 중 N-{[4-클로로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]메틸}-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (실시예 62, 단계 2에서 기재된 바와 같이 제조됨; 100 mg, 0.2 mmol), 1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (Astatech, Cat # CL4553: 31 mg, 0.32 mmol), 탄산세슘 (380 mg, 1.2 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (24 mg, 0.042 mmol) 및 아세트산팔라듐 (9.4 mg, 0.042 mmol)의 혼합물을 갖는 용기를 진공처리하고 그 다음 질소로 충전했다. 혼합물을 150 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{27}H_{28}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 536.2; 실측치; 536.2.

[1102] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-7-(4-메톡시벤질)-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1103]

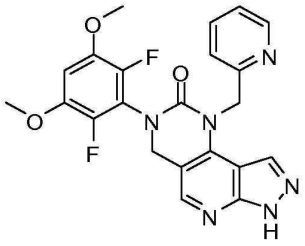
[1104] 단계 1로부터의 조 생성물을 테트라하이드로푸란 (3 mL, 40 mmol)에서 용해시키고 0 ℃로 냉각하고 그 다음 트리포스겐 (75 mg, 0.25 mmol) 및 트리에틸아민 (150 μL, 1.0 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{28}H_{26}F_2N_7O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 562.2; 실측치; 562.2.

[1105] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1106] 단계 2로부터 생성물을 트리플루오로아세트산 (2 mL, 20 mmol)에서 용해시키고 수득한 용액을 70 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 그 다음 그것을 농축하고 잔여물을 분취 HPLC (pH 2, ACN/H_2O)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{20}H_{18}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 442.1; 실측치; 442.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 6H).

[1107] **실시예 86**

[1108] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(피리딘-2-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

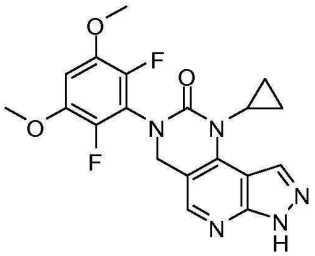


[1109]

[1110] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-피리딘메탄아민 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{22}H_{19}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 453.1; 실측치; 453.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.61 - 8.55 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.89 (s, 6H).

[1111] **실시예 87**

[1112] **1-사이클로프로필-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

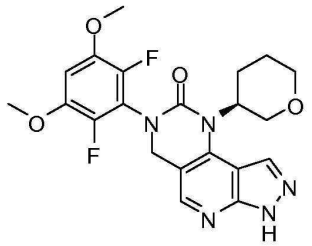


[1113]

[1114] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 사이클로프로필아민 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{19}H_{18}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 402.1; 실측치; 402.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.58 (br, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 0.73 - 0.66 (m, 2H).

[1115] **실시예 88**

[1116] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(3S)-테트라하이드로-2H-피란-3-일]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

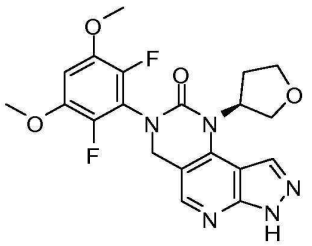


[1117]

[1118] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만,(3S)-테트라하이드로-2H-피란-3-아민 하이드로클로라이드 (J & W PharmLab, Cat # 20-1041S) 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 446.2; 실측치; 446.1.

[1119] **실시예 89**

[1120] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

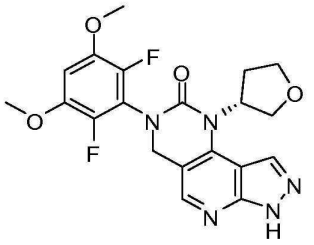


[1121]

[1122] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만,(3S)-테트라하이드로푸란-3-아민 하이드로클로라이드 (Advanced ChemBlocks, Cat # F4071) 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{20}H_{20}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 432.1; 실측치; 432.2.

[1123] **실시예 90**

[1124] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



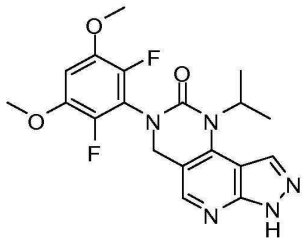
[1125]

[1126] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, (3R)-테트라하이드로푸란-3-아민 하이드로클로라이드 (Advanced ChemBlocks, Cat # F4072) 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대

체했다. $C_{20}H_{20}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 432.1; 실측치; 432.1.

[1127] **실시예 91**

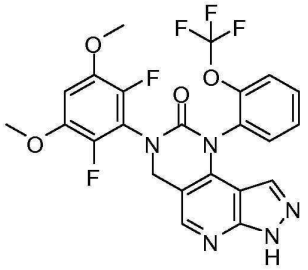
[1128] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-이소프로필-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1129] 

[1130] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-프로판아민 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{19}H_{20}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 404.2; 실측치; 404.1.

[1131] **실시예 92**

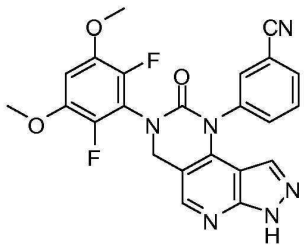
[1132] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[2-(트리플루오로메톡시)페닐]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1133] 

[1134] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-(트리플루오로메톡시)아닐린 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{23}H_{17}F_5N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 522.1; 실측치; 522.1.

[1135] **실시예 93**

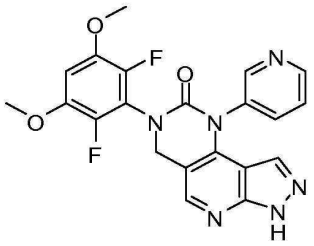
[1136] **3-[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴**

[1137] 

[1138] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-아미노벤조니트릴 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{23}H_{17}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 463.1; 실측치; 463.0.

[1139] **실시예 94**

[1140] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-피리딘-3-일-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

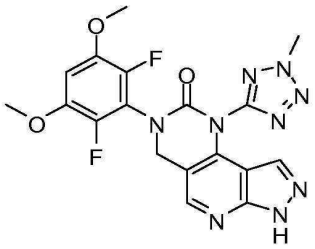


[1141]

[1142] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-피리딘아민 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{21}H_{17}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 439.1; 실측치; 439.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.68 (s, 1H), 8.80 (dd, *J* = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.90 (s, 6H).

[1143] **실시예 95**

[1144] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

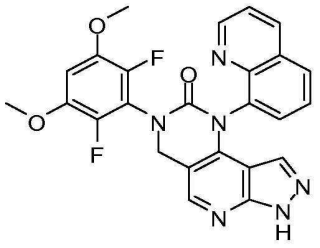


[1145]

[1146] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-메틸-2H-테트라졸-5-아민 (Ark Pharm, Cat # AK-25219) 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{18}H_{16}F_2N_9O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 444.1; 실측치; 444.1. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.84 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.59 (s, 3H), 3.91 (s, 6H).

[1147] **실시예 96**

[1148] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-퀴놀린-8-일-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



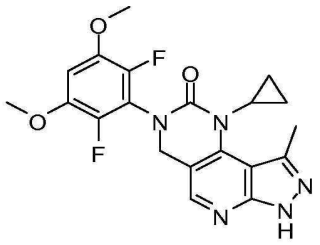
[1149]

[1150] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만,8-퀴놀린아민 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{25}H_{19}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 489.1; 실측치; 489.2.

[1151] **실시예 97**

[1152] **1-사이클로프로필-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,**

6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온

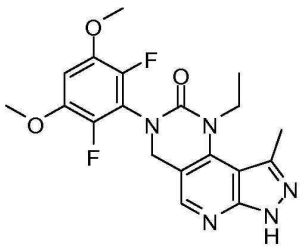


[1153]

[1154] 이러한 화합물을 실시예 52에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-사이클로프로필-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (*실시예 87*) 대신에 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온으로 단계 1에서 대체했다. $C_{20}H_{20}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 416.2; 실측치; 416.1.

[1155] **실시예 98**

[1156] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-9-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

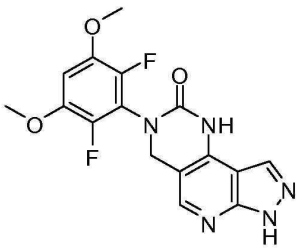


[1157]

[1158] 이러한 화합물을 실시예 52에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (*실시예 57*) 대신에 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온으로 단계 1에서 대체했다. $C_{19}H_{20}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 404.2; 실측치; 404.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.13 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

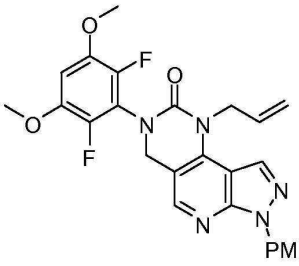
[1159] **실시예 99**

[1160] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1161]

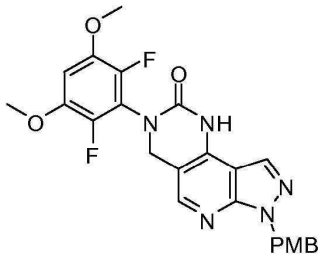
[1162] *단계 1: 1-알릴-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-7-(4-메톡시벤질)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1163]

[1164] 이러한 화합물을 실시예 51, 단계 1-2에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했다. $C_{27}H_{26}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 522.2; 실측치; 522.2.

[1165] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-7-(4-메톡시벤질)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1166]

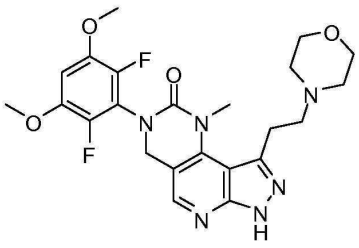
[1167] 에탄올 (1.0 mL, 17 mmol) 및 N-에틸에탄아민 (1.0 mL, 9.7 mmol) 중 1-알릴-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-7-(4-메톡시벤질)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (30.0 mg, 0.0575 mmol)의 용액에 질소 하에서 1,4-비스(디페닐포스피노)부탄 (7.6 mg, 0.017 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (16 mg, 0.017 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 90 ℃로 가열하고 6 시간 동안 교반하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 DCM 중 1 내지 10 % MeOH으로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{24}H_{22}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 482.2; 실측치; 482.2.

[1168] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1169] 단계 2로부터 생성물을 TFA (1 mL)에서 용해시키고 그 다음 75 ℃로 가열하고 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 농축했다. 잔여물을 분취 HPLC (pH 2, 아세토니트릴/물)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{16}H_{14}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 362.1; 실측치; 362.2.

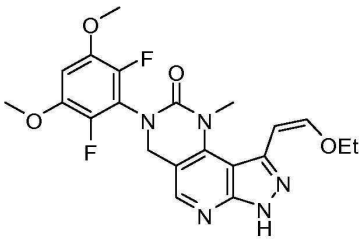
[1170] **실시예 100**

[1171] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-9-(2-모폴린-4-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1172]

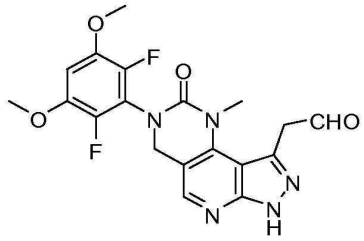
[1173] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9-[(Z)-2-에톡시비닐]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1174]

[1175] 1,4-디옥산 (3.0 mL) /물 (1.0 mL) 중 2-[(Z)-2-에톡시비닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (157 mg, 0.792 mmol), 9-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (180.0 mg, 0.3963 mmol), 디클로로메탄 (1:1) (48 mg, 0.059 mmol) 및 탄산칼륨 (160 mg, 1.2 mmol)과 복합된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)의 혼합물을 88 ℃에서 1.5 시간 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 그 다음 물로 희석하고, DCM으로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 플래시 칼럼을 통해 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 446.2; 실측치; 446.1.

[1176] *단계 2: [3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-9-일]아세트알데하이드*



[1177]

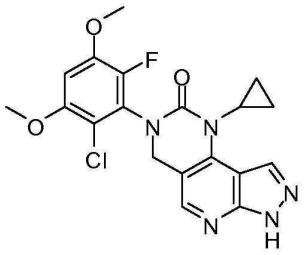
[1178] 단계 2로부터 생성물을 아세톤 (2 mL)에서 용해시키고 10 개 액적의 농축된 HCl을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하고 그 다음 EtOAc로 희석하고 포화된 $NaHCO_3$ 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[1179] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-9-(2-모폴린-4-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1180] MeOH 중 단계 1로부터의 생성물의 용액에 모폴린 (3 당량) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드 (3 당량)을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 분취 HPLC (pH 2, 아세토니트릴/물)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{23}H_{27}F_2N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 489.2; 실측치; 489.2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.67 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.77 - 3.46 (m, 11H), 3.30 - 3.13 (m, 2H).

[1181] **실시예 101**

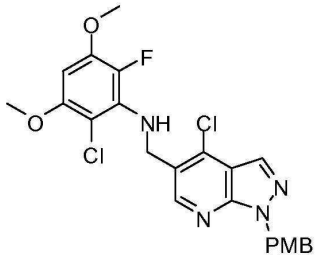
[1182] **3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-사이클로프로필-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1183]

[1184] *단계 1: 2-클로로-N-{[4-클로로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]메틸}-6-플루오로-3,5-디메톡*

시아닐린



[1185]

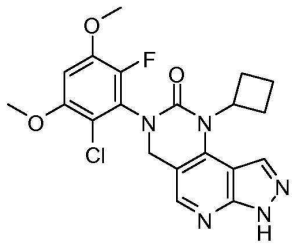
[1186] 이러한 화합물을 실시예 62, 단계 2에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시아닐린 대신에 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린으로 대체했다. $C_{23}H_{22}Cl_2FN_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 491.1; 실측치; 491.1.

[1187] *단계 2: 3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-사이클로프로필-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1188] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-클로로-N-{[4-클로로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]메틸}-6-플루오로-3,5-디메톡시아닐린 대신에 N-{[4-클로로-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일]메틸}-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린으로 및 사이클로프로필아민 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민 디하이드로클로라이드로 대체했다. $C_{19}H_{18}ClFN_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 418.1; 실측치; 418.0.

[1189] **실시예 102**

[1190] **3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-사이클로부틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

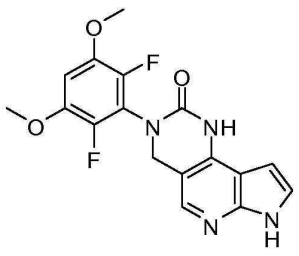


[1191]

[1192] 이러한 화합물을 실시예 101에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 사이클로부틸아민 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. $C_{20}H_{20}ClFN_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 432.1; 실측치; 432.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.63 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.90 - 4.80 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 2H).

[1193] **실시예 103**

[1194] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

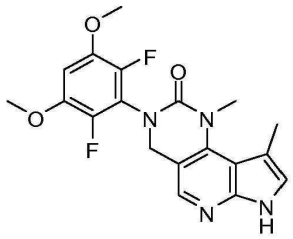


[1195]

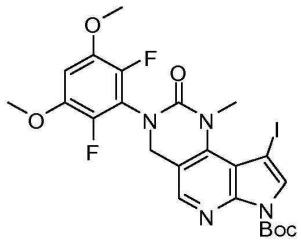
[1196] THF (1.0 mL, 1.0 mmol) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (*실시예 44, 단계 4*: 52 mg, 0.095 mmol) 및 1.0 M 칼륨 tert-부톡사이드의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 염화메틸렌으로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 메탄올에서 용해시키고 Pd/C (10%, 10 mg)을 부가하고 반응 혼합물을 수소 밸룬 하에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여과물을 분취-HPLC (pH 2, 아세토니트릴/물)으로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{17}H_{15}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 361.1; 실측치; 361.1.

[1197] **실시예 104**

[1198] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,9-디메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1199] 

[1200] *단계 1: tert-부틸3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9-아이오도-1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-7H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-7-카복실레이트*

[1201] 

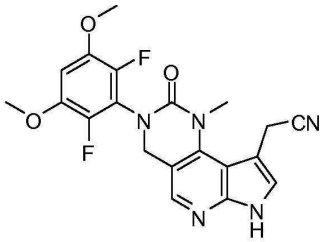
[1202] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL, 200 mmol) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5, 6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (*실시예 33*: 0.99 g, 2.6 mmol)의 용액에 수산화칼륨 (160 mg, 2.9 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하고 그 다음 요오드 (1.0 g, 4.0 mmol)을 부가했다. 수득한 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 디-tert-부틸디카보네이트 (860 mg, 4.0 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (60 mg, 0.5 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 CH_2Cl_2 중 0 내지 10 % AcOEt으로 용출된 칼럼으로 정제했다. $C_{23}H_{24}F_2IN_4O_5$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 601.1; 실측치; 601.0.

[1203] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,9-디메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1204] tert-부틸3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9-아이오도-1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-7H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-7-카복실레이트 (100.0 mg, 0.1666 mmol), 톨루엔 (0.17 mL, 0.33 mmol) 중 2.0 M 디메틸아연, 테트라하이드로푸란 (5 mL, 60 mmol) 중 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐 (5 mg, 0.01 mmol)의 혼합물을 진공처리하고 질소로 충전했다. 반응 혼합물을 65 ℃에서 2.5 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 여과했다. 여과물을 메탄올로 희석하고 분취-HPLC (pH 2, 아세토니트릴/물)으로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{19}H_{19}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 389.1; 실측치; 389.0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.02 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

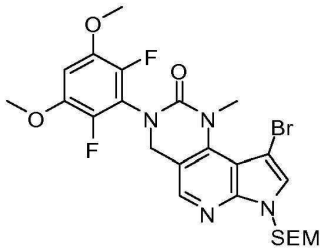
[1205] **실시예 105**

[1206] **[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-9-일]아세토니트릴**



[1207]

[1208] *단계 1: 9-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1209]

[1210] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (*실시예 33*: 400 mg, 1.07 mmol)의 용액에 N-브로모석신이마이드 (210 mg, 1.2 mmol)을 부가했다. 수득한 적색 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고 DCM으로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 DMF (5mL)에서 용해시키고 0 ℃로 냉각하고, 그 다음 미네랄 오일 (60 wt %, 0.13 g, 3.2 mmol) 중 NaH를 부가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 [β-(트리메틸실릴)에톡시]메틸 클로라이드 (0.36 g, 2.1 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 물로 희석하고 DCM으로 추출했다. 유기 층을 물, 염수로 세정하고, 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 DCM 중 0 내지 10% AcOEt으로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{24}H_{30}BrF_2N_4O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 583.1; 실측치; 583.0.

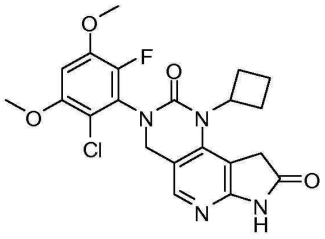
[1211] *단계 2: [3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-9-일]아세토니트릴*

[1212] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 9-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (60 mg, 0.10 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (1.2 mg, 0.002 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (1.9 mg, 0.002 mmol)의 혼합물에, (트리메틸실릴)아세토니트릴 (17.6 μL, 0.128 mmol), 그 다음 아연 디플루오라이드 (8.50 mg, 0.0823 mmol)을 부가했다. 혼합물을 진공처리하고 그 다음 질소로 충전했다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 밤새 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 물로 희석했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 물, 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 DCM (2 mL)에서 용해시키고 TFA (2 mL)을 부가했다. 수득한 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 MeOH에서 용해시키고 그 다음 에틸렌디아민을 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 분취 HPLC (pH 2, 아세토니트릴/물)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{20}H_{18}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 414.1; 실측치; 414.1.

[1213] **실시예 106**

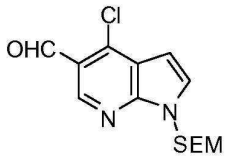
[1214] **3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-사이클로부틸-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리**

도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온



[1215]

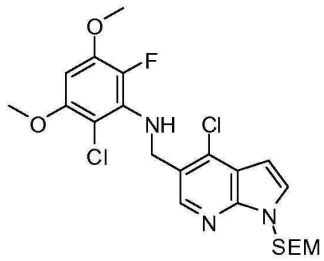
[1216] *단계 1: 4-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드*



[1217]

[1218] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드 (2.0 g, 11 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (미네랄 오일 중 60 wt %, 580 mg, 14 mmol)을 0 ℃에서 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 [β-(트리메틸실릴)에톡시]메틸 클로라이드 (2.4 mL, 13 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1.5 시간 동안 교반하고 그 다음 포화된 NH_4Cl 용액으로 켄칭했다. 그 다음 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층을 물, 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 헥산 중 0 내지 20 % EtOAc로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (2.3 g, 67 %)을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{14}H_{20}ClN_2O_2Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 311.1; 실측치; 311.0.

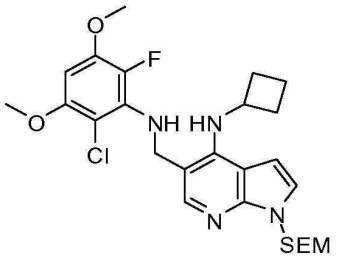
[1219] *단계 2: 2-클로로-N-[(4-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸]-6-플루오로-3,5-디메톡시아닐린*



[1220]

[1221] 트리플루오로아세트산 (4 mL) 중 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.8 g, 8.8 mmol)의 용액에 0 ℃에서 염화메틸렌 (10 mL) 중 4-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드 (600 mg, 1.9 mmol) 및 2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (400.0 mg, 1.945 mmol)의 용액을 적가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 빙수에 붓고 $NaHCO_3$로 중화했다. 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 CH_2Cl_2 중 0 내지 5% AcOEt으로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (0.6 g, 60 %)을 얻었다. $C_{22}H_{29}Cl_2FN_3O_3Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 500.1; 실측치; 500.0.

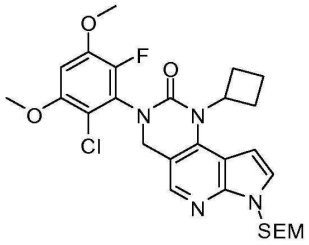
[1222] *단계 3: 5-{[(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-N-사이클로부틸-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민*



[1223]

[1224] 1,4-디옥산 (2 mL, 20 mmol) 중 2-클로로-N-[(4-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸]-6-플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (0.10 g, 0.20 mmol), 사이클로부틸아민 (34 μL, 0.40 mmol), 아세트산팔라듐 (4.5 mg, 0.020 mmol),(9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (10 mg, 0.02 mmol), 및 탄산세슘 (2.0 x 10^2 mg, 0.60 mmol)의 혼합물을 진공처리하고 그 다음 질소로 충전했다. 혼합물을 160 ℃에서 밤새 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 그 다음 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 DCM (0-5%) 중 MeOH로 용출된 실리카겔 칼럼상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{26}H_{37}ClFN_4O_3Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 535.2; 실측치; 535.1.

[1225] *단계 4: 3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-사이클로부틸-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1226]

[1227] THF (5 mL) 중 5-{[(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-N-사이클로부틸-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민 (82 mg, 0.15 mmol)의 용액에 0 ℃에서 트리에틸아민 (110 ㎕, 0.76 mmol), 그 다음 트리포스겐 (68 mg, 0.23 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 1 N NaOH (2 mL)을 부가했다. 혼합물을 0 ℃에서 10 분 동안 교반하고 그 다음 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{27}H_{35}ClFN_4O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 561.2; 실측치; 561.1.

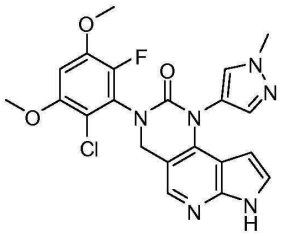
[1228] *단계 5: 3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-사이클로부틸-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온*

[1229] 이소프로필 알코올 (0.6 mL) 및 물 (0.04 mL) 중 3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-사이클로부틸-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (82 mg, 0.15 mmol)의 혼합물에 피리디늄 트리브로마이드 (180 mg, 0.51 mmol)을 부가했다. 수득한 용액을 30 ℃에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 아세트산 (0.5 mL, 9 mmol) 및 아연 (95 mg, 1.5 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 여과하고 여과물을 농축했다. 잔여물을 DCM (1 mL)에서 용해시키고 TFA (1 mL)을 부가했다. 수득한 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 MeOH에서 용해시키고 (2 mL) 그 다음 에틸렌디아민 (0.2 mL)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 분취 HPLC (pH 2, 아세토니트릴/물)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{21}H_{21}ClFN_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 447.1; 실측치; 447.0.

[1230] **실시예 107**

[1231] **3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',**

2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온

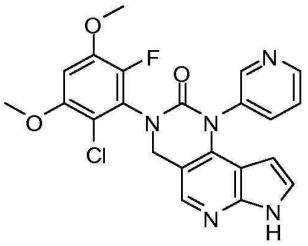


[1232]

[1233] 이러한 화합물을 실시예 45에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시아닐린 대신에 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린으로 단계 1에서 대체하고 1-메틸-1H-피라졸-4-아민 디하이드로클로라이드 대신에 사이클로프로필아민으로 단계 3에서 대체했다. $C_{21}H_{19}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 457.1; 실측치; 457.0.

[1234] **실시예 108**

[1235] **3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-피리딘-3-일-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

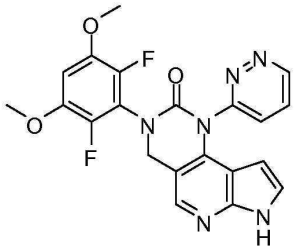


[1236]

[1237] 이러한 화합물을 실시예 107에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-피리딘아민 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민 디하이드로클로라이드로 대체했다. $C_{22}H_{18}ClFN_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 454.1; 실측치; 454.1.

[1238] **실시예 109**

[1239] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-피리다진-3-일-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

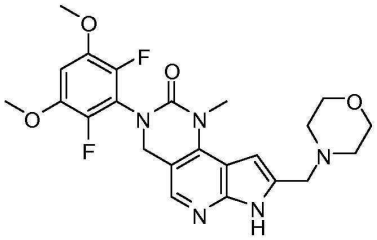


[1240]

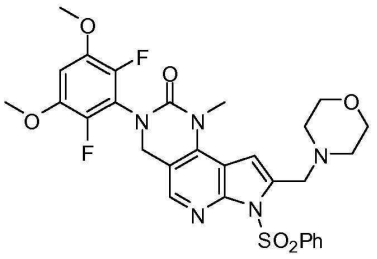
[1241] 이러한 화합물을 실시예 45에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 피리다진-3-아민 대신에 사이클로프로필아민으로 단계 3에서 대체했다. $C_{21}H_{17}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 439.1; 실측치; 439.2.

[1242] **실시예 110**

[1243] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1244] 

[1245] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(모폴린-4-yl메틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1246] 

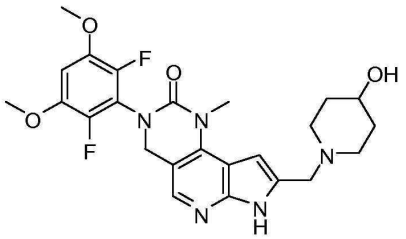
[1247] 염화메틸렌 (30 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카브알데하이드 (*실시예 70, 단계 1*: 1.09 g, 2.01 mmol)의 용액에 모폴린 (880 μL, 10. mmol), 그 다음 아세트산 (1.0 mL, 18 mmol)을 부가했다. 수득한 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.3 g, 6.0 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고 그 시간에 LC-MS는 원하는 생성물에 대한 반응의 완료를 명시했다. 반응을 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고 그 다음 DCM으로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 0 내지 40 % EtOAc/DCM으로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물 (930 mg, 75 %)로서 얻었다. $C_{29}H_{30}F_2N_5O_6S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 614.2; 실측치; 614.0.

[1248] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1249] 단계 1로부터의 생성물을 테트라하이드로푸란 (65 mL)에서 용해시키고 그 다음 THF (4.5 mL, 4.5 mmol) 중 1.0 M 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드를 부가했다. 혼합물을 60 ℃로 가열하고 1.5 시간 동안 교반하고 그 시간에 LC-MS는 원하는 생성물에 대한 반응의 완료를 명시했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 그 다음 물로 켄칭하고 DCM으로 추출했다. 조합된 추출물을 조합하고 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 0 내지 10 % MeOH/DCM으로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (649 mg, 68 %)을 얻었고, 이것을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 추가로 정제했다. $C_{23}H_{26}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 474.2; 실측치; 474.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.81 (br, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.18 (br, 4H).

[1250] **실시예 111**

[1251] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

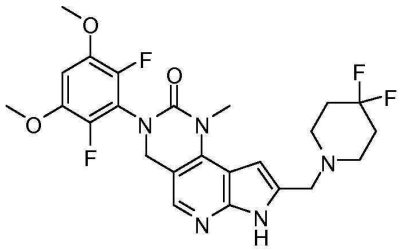


[1252]

[1253] 이러한 화합물을 실시예 70에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 4-하이드록시피페리딘 대신에 1-에틸피페라진으로 단계 2에서 대체했다. $C_{24}H_{28}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 488.2; 실측치; 488.1.

[1254] **실시예 112**

[1255] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메틸]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

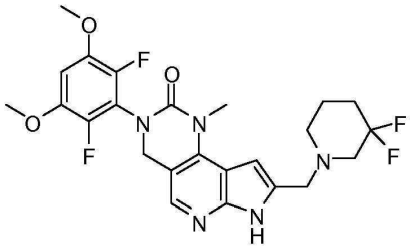


[1256]

[1257] 이러한 화합물을 실시예 70에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 4,4-디플루오로피페리딘 하이드로클로라이드 대신에 1-에틸피페라진으로 단계 2에서 대체했다. $C_{24}H_{26}F_4N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 508.2; 실측치; 508.2.

[1258] **실시예 113**

[1259] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(3,3-디플루오로피페리딘-1-일)메틸]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

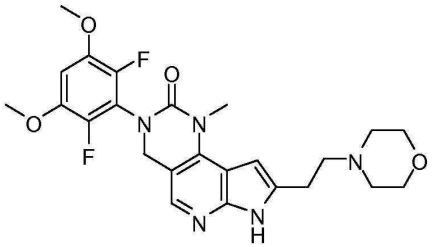


[1260]

[1261] 이러한 화합물을 실시예 70에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3,3-디플루오로피페리딘 하이드로클로라이드 대신에 1-에틸피페라진으로 단계 2에서 대체했다. $C_{24}H_{26}F_4N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 508.2; 실측치; 508.2.

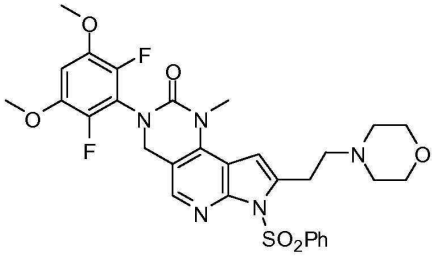
[1262] **실시예 114**

[1263] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(2-모폴린-4-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1264]

[1265] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(2-모폴린-4-yl에틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1266]

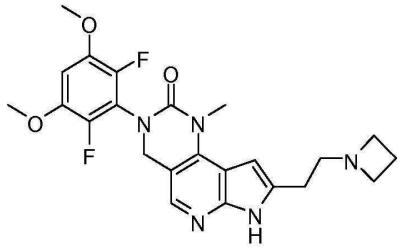
[1267] 염화메틸렌 (25 mL, 390 mmol) 중 [3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-일]아세트알데하이드 (*실시예 71, 단계 2*: 522 mg, 0.938 mmol)의 용액에 모폴린 (0.41 mL, 4.7 mmol), 그 다음 아세트산 (0.32 mL, 5.6 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (696 mg, 3.28 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 시간에 LC-MS는 원하는 생성물에 대한 반응의 완료를 명시했다. 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$로 중화하고 그 다음 DCM으로 추출했다. 조합된 추출물을 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 0 내지 50 % EtOAc/DCM 그 다음 0 내지 10 % MeOH/DCM으로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (483 mg, 82 %)을 황색 고형물로서 얻었다. $C_{30}H_{32}F_2N_5O_6S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 628.2; 실측치; 628.0.

[1268] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(2-모폴린-4-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1269] 단계 1로부터의 생성물을 테트라하이드로푸란 (25 mL)에서 용해시키고 그 다음 THF (2.3 mL, 2.3 mmol) 중 1.0 M 칼륨 tert-부톡사이드를 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 시간에 LC-MS는 원하는 생성물에 대한 반응의 완료를 명시했다. 반응을 포화된 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 조합된 추출물을 물 및 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 0 내지 10 % MeOH/DCM으로 용출된 칼럼으로 정제하여, 원하는 생성물 (258 mg, 56 %)을 백색 고형물로서 얻었고, 이것을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 추가로 정제했다. $C_{24}H_{28}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 488.2; 실측치; 488.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.88 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 4H), 3.22 - 3.09 (m, 4H).

[1270] **실시예 115**

[1271] **8-(2-아제티딘-1-일에틸)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

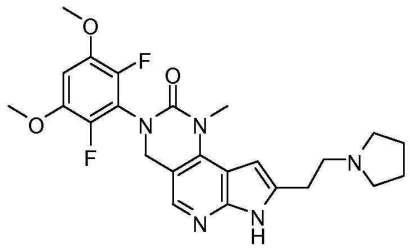


[1272]

[1273] 이러한 화합물을 실시예 71에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 아제티딘 하이드로클로라이드 대신에 1-에틸피페라진으로 단계 3에서 대체했다. $C_{23}H_{26}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 458.2; 실측치; 458.3.

[1274] **실시예 116**

[1275] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

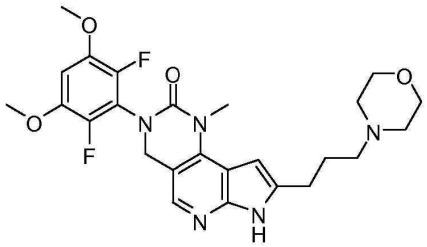


[1276]

[1277] 이러한 화합물을 실시예 71에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 피롤리딘 대신에 1-에틸피페라진으로 단계 3에서 대체했다. $C_{24}H_{28}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 472.2; 실측치; 472.3.

[1278] **실시예 117**

[1279] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(3-모폴린-4-일프로필)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

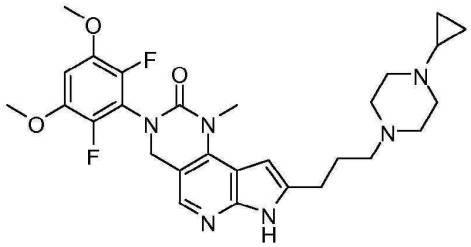


[1280]

[1281] 이러한 화합물을 실시예 72에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 모폴린 대신에 1-에틸피페라진으로 단계 4에서 대체했다. $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 502.2; 실측치; 502.2.

[1282] **실시예 118**

[1283] **8-[3-(4-사이클로프로필피페라진-1-일)프로필]-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

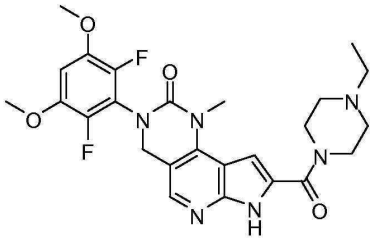


[1284]

[1285] 이러한 화합물을 실시예 72에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-사이클로프로필피페라진 디하이드로클로라이드 (Oakwood, Cat # 029229) 대신에 1-에틸피페라진으로 단계 4에서 대체했다. $C_{28}H_{35}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 541.3; 실측치; 541.2.

[1286] **실시예 119**

[1287] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(4-에틸피페라진-1-일)카보닐]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

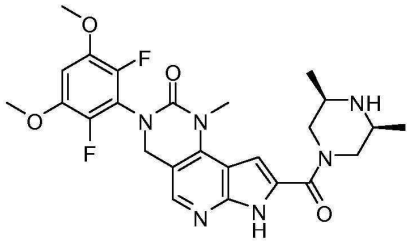


[1288]

[1289] 이러한 화합물을 실시예 40, 단계 3과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-에틸피페라진 대신에 1-메틸피페라진으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{25}H_{29}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 515.2; 실측치; 515.2.

[1290] **실시예 120**

[1291] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-{[(3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일]카보닐}-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

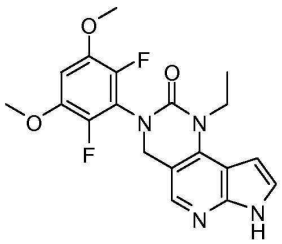


[1292]

[1293] 이러한 화합물을 실시예 40, 단계 3과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 시스-2,6-디메틸피페라진 (Aldrich, Cat # D179809) 대신에 1-메틸피페라진으로 대체했다. RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{25}H_{29}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 515.2; 실측치; 515.1.

[1294] **실시예 121**

[1295] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6] 피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

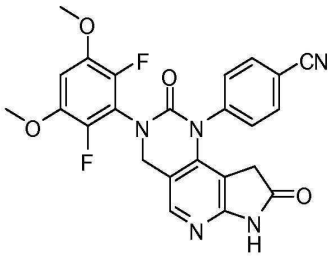


[1296]

[1297] 이러한 화합물을 실시예 49, 단계 1-3에서 기재된 바와 같이 제조했다. $C_{19}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 389.1; 실측치; 389.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

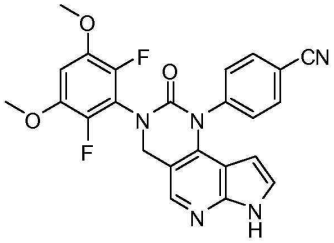
[1298] **실시예 122**

[1299] **4-[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2,8-디옥소-2,3,4,7,8,9-헥사하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴**



[1300]

[1301] *단계 1: 4-[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴*



[1302]

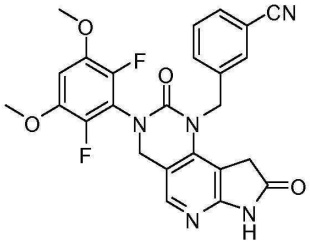
[1303] 이러한 화합물을 실시예 45에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 4-아미노벤조니트릴 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. $C_{24}H_{18}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 462.1; 실측치; 462.0.

[1304] *단계 2: 4-[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2,8-디옥소-2,3,4,7,8,9-헥사하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴*

[1305] 이러한 화합물을 실시예 75에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 4-[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]벤조니트릴 (단계 1에서 제조됨) 대신에 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(1R,2R)-2-하이드록시사이클로펜틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온으로 대체했다. $C_{24}H_{18}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 478.1; 실측치; 478.0.

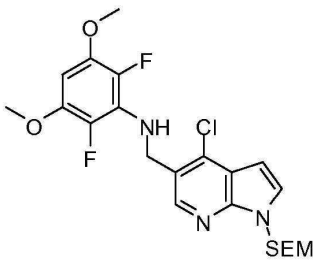
[1306] **실시예 123**

[1307] **3-{[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2,8-디옥소-2,3,4,7,8,9-헥사하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]메틸}벤조니트릴**



[1308]

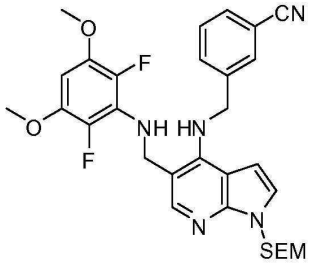
[1309] *단계 1: N-[(4-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸]-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린*



[1310]

[1311] 트리플루오로아세트산 (10.0 mL, 1.30E2 mmol) 중 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (6.2 g, 29 mmol)의 용액에 0 ℃에서 염화메틸렌 (10 mL) 중 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (1.52 g, 8.03 mmol)의 용액, 그 다음 염화메틸렌 (40 mL, 700 mmol) 중 4-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드 (*실시예 106, 단계 1*: 2.27 g, 7.30 mmol)의 용액을 부가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 $NaHCO_3$의 차가운 수용액에 붓고 그 다음 염화메틸렌으로 추출했다. 유기 상을 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 DCM 중 0 내지 40 % EtOAc로 용출된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 황색 오일로서 얻었고, 이것은 정치시 고형화되었다 (3.32 g, 94 %). $C_{22}H_{29}ClF_2N_3O_3Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 484.2; 실측치; 484.1.

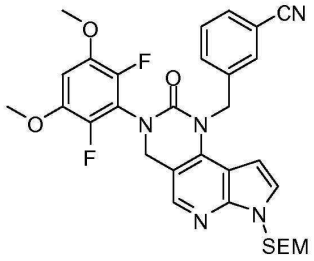
[1312] *단계 2:3-{[(5-{[(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)아미노]메틸}벤조니트릴*



[1313]

[1314] 1,4-디옥산 (3 mL, 40 mmol) 중 N-[(4-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸]-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (110 mg, 0.23 mmol),3-(아미노메틸)벤조니트릴 (45.0 mg, 0.341mmol), 아세트산팔라듐 (5.1 mg, 0.023 mmol), (R)-(+)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸 (14 mg, 0.023 mmol), 및 탄산세슘 (220 mg, 0.68 mmol)의 혼합물을 진공처리하고 그 다음 질소로 충전했다. 수득한 혼합물을 150 ℃에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 물, 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{30}H_{36}F_2N_5O_3Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 580.3; 실측치; 580.2.

[1315] *단계 3:3-[(3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일)메틸]벤조니트릴*

[1316] 

[1317] 단계 2로부터의 조 생성물을 테트라하이드로푸란 (5 mL, 60 mmol)에서 용해시키고 그 다음 트리에틸아민 (0.16 mL, 1.1 mmol), 그 다음 트리포스겐 (74 mg, 0.25 mmol)을 부가했다. 수득한 갈색 서스펜션을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 반응을 3 mL의 1N NaOH 용액으로 켄칭했다. 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 그 다음 유기 층을 물, 염수로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 헥산 중 0 내지 50 % EtOAc으로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{31}H_{34}F_2N_5O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 606.2; 실측치; 606.3.

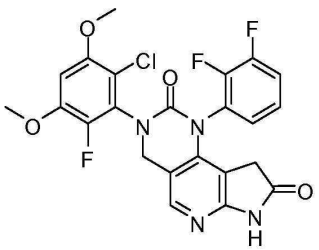
[1318] *단계 4:3-{[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2,8-디옥소-2,3,4,7,8,9-헥사하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]메틸}벤조니트릴*

[1319] 이소프로필 알코올 (5 mL, 60 mmol) 및 물 (0.5 mL, 30 mmol) 중 3-[(3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-7-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일)메틸]벤조니트릴 (60. mg, 0.099 mmol)의 용액에 피리디늄 트리브로마이드 (160 mg, 0.50 mmol)을 부가했다. 수득한 황색 용액을 35 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 아연 (130 mg, 2.0 mmol) 및 아세트산 (0.11 mL, 2.0 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 여과하고 MeOH/DCM으로 세정했다. 여과물을 농축하고 잔여물을 물로 분쇄하고 백색 고형물을 여과를 통해 수집하고 그 다음 물로 세정하고 건조했다.

[1320] 상기 고형물을 2 mL의 DCM에서 용해시키고 그 다음 2 mL의 TFA를 부가했다. 수득한 황색 용액을 실온에서 2 시간 교반하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 5 mL의 MeOH에서 용해시키고 그 다음 에틸렌디아민 (0.33 mL, 5.0 mmol)을 부가했다. 수득한 황색 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 분취 HPLC (pH 2, 아세토니트릴/물)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{25}H_{20}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 492.1; 실측치; 492.1.

[1321] **실시예 124**

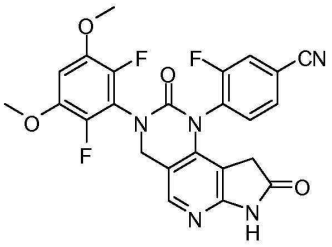
[1322] **3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2,3-디플루오로페닐)-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온**

[1323] 

[1324] 이러한 화합물을 실시예 106에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2,3-디플루오로아닐린 대신에 사이클로부틸아민으로 단계 3에서 대체했다. $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 505.1; 실측치; 505.0.

[1325] **실시예 125**

[1326] **4-[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2,8-디옥소-2,3,4,7,8,9-헥사하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]-3-플루오로벤조니트릴**

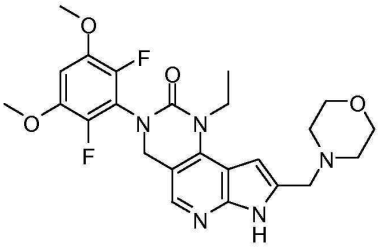


[1327]

[1328] 이러한 화합물을 실시예 123에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 4-아미노-3-플루오로벤조니트릴 대신에 3-(아미노메틸)벤조니트릴로 단계 2에서 대체했다. $C_{24}H_{17}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 496.1; 실측치; 496.0.

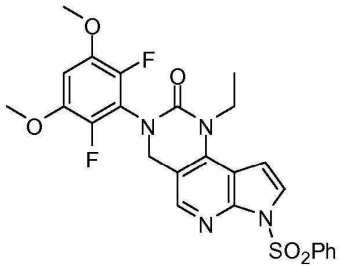
[1329] **실시예 126**

[1330] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1331]

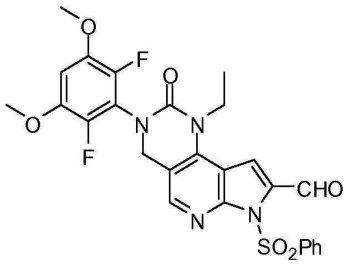
[1332] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1333]

[1334] 0 ℃로 냉각된 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (*실시예 49, 단계 3*: 900 mg, 2.32 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (185 mg, 4.63 mmol, 미네랄 오일 중 60 wt %)을 부가했다. 수득한 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 벤젠설포닐 클로라이드 (0.444 mL, 3.48 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1.5 시간 동안 교반하고 그 시간에 LC-MS는 원하는 생성물에 대한 반응의 완료를 보여주었다. 반응을 포화된 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고 물로 희석했다. 백색 침전물을 여과를 통해 수집하고 그 다음 물 및 헥산으로 세정하고, 건조하여 원하는 생성물 (1.2 g, 98 %)을 백색 고형물로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{25}H_{23}F_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 529.1; 실측치; 529.1.

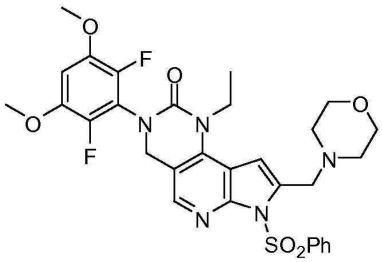
[1335] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카브알데하이드*



[1336]

[1337] 테트라하이드로푸란 (80 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (1.75 g, 3.31 mmol)의 용액에 -78 ℃에서 새로 제조된 리튬 디이소프로필아마이드 (테트라하이드로푸란 (THF) 중 1M, 3.48 mL, 3.48 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 N,N-디메틸포름아미드 (1.4 mL, 18 mmol)을 서서히 부가했다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 DCM 중 0 내지 20 % EtOAc로 용출된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물 (1.68 g, 91 %)로서 얻었다. $C_{26}H_{23}F_2N_4O_6S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 557.1; 실측치; 556.9.

[1338] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-(모폴린-4-일메틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1339]

[1340] 디클로로메탄 (50 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카브알데하이드 (1.73 g, 3.11 mmol)의 용액에 모폴린 (0.95 mL, 11 mmol), 그 다음 아세트산 (2 mL, 30 mmol)을 부가했다. 수득한 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (2.3 g, 11 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 그 시간에 LC-MS는 원하는 생성물에 대한 반응의 완료를 보여주었다. 반응을 포화된 $NaHCO_3$로 켄칭하고 그 다음 에틸 아세테이트 (EtOAc)로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 DCM 중 0 내지 40 % EtOAc로 용출된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 황색 고형물 (1.85 g, 95 %)로서 얻었다. $C_{30}H_{32}F_2N_5O_6S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 628.2; 실측치; 628.0.

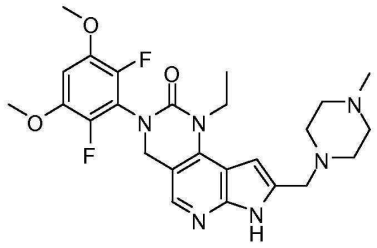
[1341] *단계 4: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1342] 테트라하이드로푸란 (40 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-(모폴린-4-일메틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (1.5 g, 2.4 mmol)의 용액에 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 (THF 중 1M, 7.2 mL, 7.2 mmol)을 부가했다. 수득한 용액을 50 ℃에서 1.5 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 물로 켄칭했다. 혼합물을 디클로로메탄 (DCM)로 추출하고 유기 추출물을 조합하고 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 DCM 중 0 내지 10 % MeOH로 용출된 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었고, 이것을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/H_2O)로 추가로 정제했다. $C_{24}H_{28}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 488.2; 실측치; 488.0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.05 (t, J = 8.1 Hz, 1H),

6.87 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.17 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.97 (br, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.65 (br, 2H), 3.37 (br, 2H), 3.15 (br, 2H), 1.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1343] **실시예 127**

[1344] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

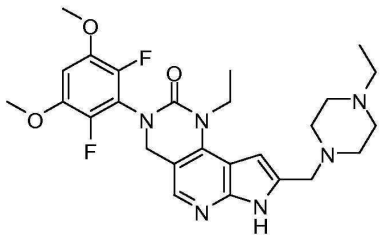


[1345]

[1346] 이러한 화합물을 실시예 126에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸피페라진 대신에 모폴린으로 단계 3에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/H_2O)으로 정제했다. $C_{25}H_{31}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 501.2; 실측치; 501.1.

[1347] **실시예 128**

[1348] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

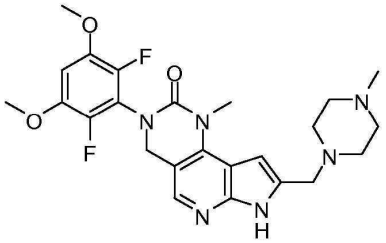


[1349]

[1350] 이러한 화합물을 실시예 126에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-에틸피페라진 대신에 모폴린으로 단계 3에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/H_2O)으로 정제했다. $C_{26}H_{33}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 515.3; 실측치; 515.1.

[1351] **실시예 129**

[1352] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

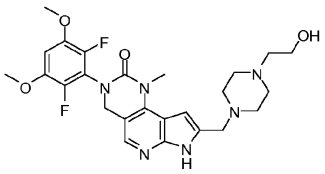


[1353]

[1354] 이러한 화합물을 실시예 126에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카브알데하이드 (*실시예 70, 단계 1*) 및 1-메틸피페라진으로 개시했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/H_2O)로 정제했다. $C_{24}H_{29}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 487.2; 실측치; 487.1.

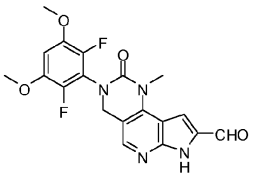
[1355] **실시예 130**

[1356] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-{[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]메틸}-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1357]

[1358] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카브알데하이드*



[1359]

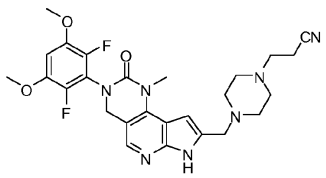
[1360] 테트라하이드로푸란 (25 mL), 이소프로필 알코올 (2.5 mL) 및 물 (2.5 mL)의 혼합물 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카브알데하이드 (*실시예 70, 단계 1*: 500 mg, 0.9 mmol)의 용액에 물 (1.54 mL, 9.24 mmol) 중 6.0 M 수산화칼륨을 부가했다. 수득한 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 40 ℃로 따뜻하게 하고 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 1 N HCl로 중화하고 그 다음 포화된 NH_4Cl 용액을 부가했다. 수득한 밝은 황색 침전물을 여과를 통해 수집하고 건조하여 생성물 (350 mg, 90 %)을 밝은 황색 고형물로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{19}H_{17}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 403.1; 실측치; 402.9.

[1361] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-{[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]메틸}-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1362] 염화메틸렌 (3 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카브알데하이드 (13 mg, 0.032 mmol)의 용액에 1-피페라진-에탄올 (20 μL, 0.16 mmol), 그 다음 아세트산 (55 μL, 0.97 mmol)을 부가했다. 수득한 황색 서스펜션을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (40. mg, 0.19 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응을 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고 그 다음 염화메틸렌으로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/H_2O)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{25}H_{31}F_2N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 517.2; 실측치; 517.1.

[1363] **실시예 131**

[1364] **3-(4-{[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-일]메틸}피페라진-1-일)프로판니트릴**



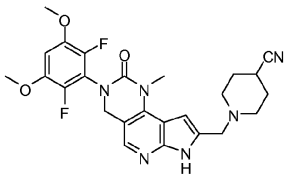
[1365]

[1366] 이러한 화합물을 실시예 130에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-피페라진-1-일프로판니트릴 대신에 1-피페라진-에탄올로 단계 2에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/H_2O)로 정제했다.

$C_{26}H_{30}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 526.2; 실측치; 526.1.

[1367] **실시예 132**

[1368] **1-{[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-일]메틸}피페리딘-4-카보니트릴**



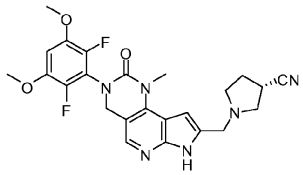
[1369]

[1370] 이러한 화합물을 실시예 130에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 피페리딘-4-카보니트릴 대신에 1-피페라진-에탄올로 단계 2에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/H_2O)로 정제했다.

$C_{25}H_{27}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 497.2; 실측치; 496.9.

[1371] **실시예 133**

[1372] **(3S)-1-{[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-일]메틸}피롤리딘-3-카보니트릴**

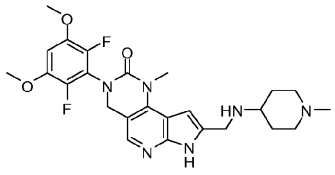


[1373]

[1374] 이러한 화합물을 실시예 130에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만,(3S)-피롤리딘-3-카보니트릴 하이드로클로라이드 대신에 1-피페라진에탄올로 단계 2에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/H_2O)로 정제했다. $C_{24}H_{25}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 483.2; 실측치; 483.2.

[1375] **실시예 134**

[1376] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-{[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]메틸}-1,3,4,7-테트라하이드로-2H피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



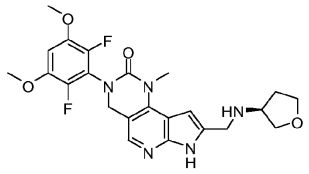
[1377]

[1378] 이러한 화합물을 실시예 130에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸피페리딘-4-아민 대신에 1-피페라진-에탄올로 단계 2에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/H_2O)로 정제했다.

$C_{25}H_{31}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 501.2; 실측치; 501.0.

[1379] **실시예 135**

[1380] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-{[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일아미노]메틸}-1,3,4,7-테트라하이드로-2H피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

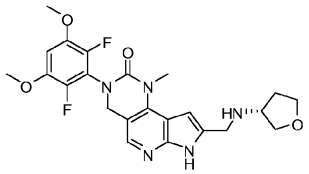


[1381]

[1382] 이러한 화합물을 실시예 130에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만,(3S)-테트라하이드로푸란-3-아민 하이드로클로라이드 대신에 1-피페라진-에탄올로 단계 2에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/H_2O)로 정제했다. $C_{23}H_{26}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 474.2; 실측치; 474.0.

[1383] **실시예 136**

[1384] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-{[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일아미노]메틸}-1,3,4,7-테트라하이드로-2H피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

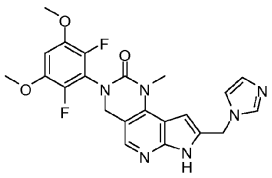


[1385]

[1386] 이러한 화합물을 실시예 130에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, (3R)-테트라하이드로푸란-3-아민 하이드로클로라이드 대신에 1-피페라진-에탄올로 단계 2에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/H_2O)로 정제했다. $C_{23}H_{26}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 474.2; 실측치; 474.2.

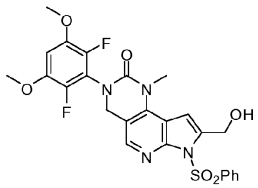
[1387] **실시예 137**

[1388] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(1H-이미다졸-1-일메틸)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1389]

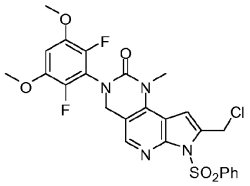
[1390] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(하이드록시메틸)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1391]

[1392] 0 ℃로 냉각된 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카브알데하이드 (*실시예 70, 단계 1*: 101 mg, 0.186 mmol)의 용액에 나트륨 테트라하이드로보레이트 (21 mg, 0.56 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 0 ℃에서 2 시간 동안 교반하고 물로 켄칭하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{25}H_{23}F_2N_4O_6S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 545.1; 실측치; 545.0.

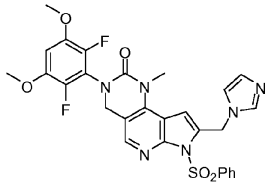
[1393] *단계 2: 8-(클로로메틸)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1394]

[1395] 단계 1로부터의 조 생성물을 염화메틸렌 (5 mL)에서 용해시키고 0 ℃로 냉각하고 그 다음 N,N-디이소프로필에틸아민 (65 μL, 0.37 mmol)을 부가하고, 그 다음 메탄설포닐 클로라이드 (19 μL, 0.24 mmol). 수득한 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고 밤새 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{25}H_{22}ClF_2N_4O_5S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 563.1; 실측치; 562.9.

[1396] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(1H-이미다졸-1-일메틸)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1397]

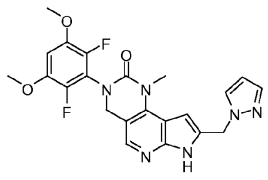
[1398] 아세토니트릴 (3 mL) 중 8-(클로로메틸)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (30. mg, 0.053 mmol), 1H-이미다졸 (18 mg, 0.27 mmol) 및 탄산세슘 (87 mg, 0.27 mmol)의 혼합물을 60 ℃에서 밤새 동안 교반하고 그 시간에 LC-MS는 원하는 생성물에 대한 반응의 완료를 명시했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 디클로로메탄으로 희석하고 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{28}H_{25}F_2N_6O_5S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 595.2; 실측치; 595.2.

[1399] *단계 4: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(1H-이미다졸-1-일메틸)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1400] 단계 3으로부터의 조 생성물을 테트라하이드로푸란 (3 mL)에서 용해시키고 그 다음 THF (0.27 mL, 0.27 mmol) 중 1.0 M 테트라-n부틸암모늄 플루오라이드를 부가했다. 혼합물을 60 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 시간에 LC-MS는 원하는 생성물에 대한 반응의 완료를 명시했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 그 다음 물로 켄칭하고 디클로로메탄으로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 MeOH에서 용해시키고 그 다음 분취 HPLC (pH =2, 아세토니트릴/H_2O)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{22}H_{21}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 455.2; 실측치; 455.1.

[1401] **실시예 138**

[1402] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(1H-피라졸-1-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



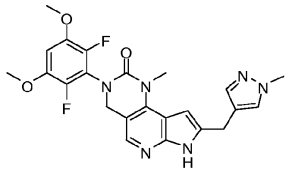
[1403]

[1404] 이러한 화합물을 실시예 137에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1H-피라졸 대신에 1H-이미다졸로 대체했고 반응 혼합물을 80 ℃에서 단계 3에서 교반했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/H_2O)로 정

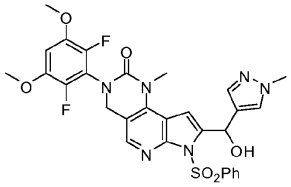
제했다. $C_{22}H_{21}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 455.2; 실측치; 454.9.

[1405] **실시예 139**

[1406] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

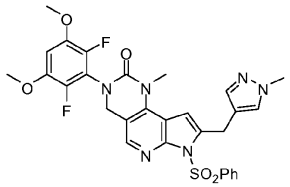
[1407] 

[1408] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[하이드록시(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1409] 

[1410] 테트라하이드로푸란 (2 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (70.0 mg, 0.136 mmol)의 용액에 -78 ℃에서 새로 제조된 리튬 디이소프로필아마이드 (THF 중 0.5 M, 0.3 mL, 0.15 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 THF (0.5 mL) 중 1-메틸-1H-피라졸-4-카브알데하이드 (45 mg, 0.41 mmol)의 용액을 부가했다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 반응을 물로 켄칭했다. 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{29}H_{27}F_2N_6O_6S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 625.2; 실측치; 624.9.

[1411] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1412] 

[1413] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[하이드록시(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (단계 1로부터의 조 생성물: 50 mg, 0.08 mmol), 2,4-비스(4-메톡시페닐)-2,4-티옥소-1,3,2,4-디티아디포스페탄 (32 mg, 0.080 mmol) 및 몰리브데늄 헥사카보닐 (6 mg, 0.02 mmol)의 혼합물을 갖는 용기를 진공처리하고 그 다음 질소로 충전했다. 수득한 혼합물을 190 ℃에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 물로 켄칭하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{29}H_{27}F_2N_6O_5S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 609.2; 실측치; 609.0.

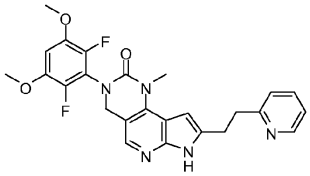
[1414] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1415] 단계 2로부터의 조 생성물을 THF (2 mL)에서 용해시키고 그 다음 THF (0.40 mL, 0.40 mmol) 중 1.0 M 칼륨 tert-부톡사이드를 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 MeOH로 희석하고 분취-

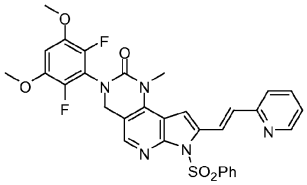
HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/H_2O)로 정제했다. $C_{23}H_{23}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 469.2; 실측치; 469.0.

[1416] **실시예 140**

[1417] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(2-피리딘-2-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

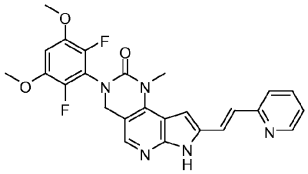
[1418] 

[1419] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-8-[(E)-2-피리딘-2-일비닐]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1420] 

[1421] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL, 20 mmol) 및 몇 방울의 물 중 8-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (40.0 mg, 0.0674 mmol), 2-비닐피리딘 (21 mg, 0.20 mmol), 디클로로메탄 (1:1) (3 mg, 0.004 mmol), 및 바륨 하이드록사이드 8수화물 (42 mg, 0.13 mmol)와 복합된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II)의 혼합물을 갖는 용기를 진공처리하고 그 다음 질소로 충전했다. 수득한 혼합물을 100 ℃에서 5 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각했다. 혼합물을 물로 희석하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고 그 다음 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{31}H_{26}F_2N_5O_5S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 618.2; 실측치; 617.9.

[1422] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-[(E)-2-피리딘-2-일비닐]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1423] 

[1424] 단계 1로부터의 조 생성물을 THF (2 mL)에서 용해시키고 그 다음 THF (674 μL, 0.674 mmol) 중 1.0 M 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드를 부가했다. 수득한 혼합물을 60 ℃에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 EtOAc로 희석했다. 혼합물을 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{25}H_{22}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 478.2; 실측치; 478.1.

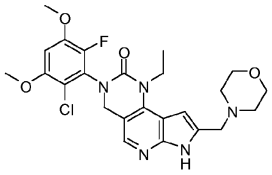
[1425] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-8-(2-피리딘-2-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1426] 단계 2로부터의 조 생성물을 MeOH에서 용해시키고 (2 mL) 그 다음 팔라듐 (활성탄상 10 wt %, 30 mg)을 부가했다. 혼합물을 수소의 밸룬 하에서 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 여과하고 농축했다. 잔여물을 MeOH에서 용해시키고 그 다음 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/H_2O)로 정제했다. $C_{25}H_{24}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산

된 LC-MS: 480.2; 실측치; 480.0.

[1427] **실시예 141**

[1428] **3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

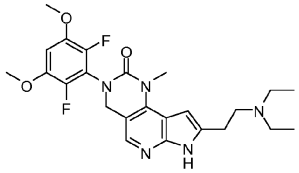


[1429]

[1430] 이러한 화합물을 실시예 126에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (*실시예 63, 단계 5*) 대신에 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/H_2O)으로 정제했다. $C_{24}H_{28}ClFN_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 504.2; 실측치; 504.0.

[1431] **실시예 142**

[1432] **8-[2-(디에틸아미노)에틸]-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

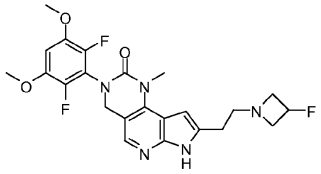


[1433]

[1434] 이러한 화합물을 실시예 71에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 디에틸아민 대신에 1-에틸피페라진으로 단계 3에서 대체했다. $C_{24}H_{30}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 474.2; 실측치; 474.0.

[1435] **실시예 143**

[1436] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[2-(3-플루오로아제티딘-1-일)에틸]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

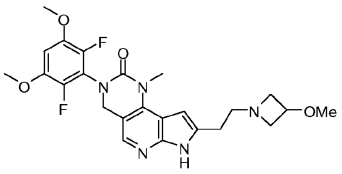


[1437]

[1438] 이러한 화합물을 실시예 71에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-플루오로아제티딘 하이드로클로라이드 대신에 1-에틸피페라진으로 단계 3에서 대체했다. $C_{23}H_{25}F_3N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 476.2; 실측치; 476.0.

[1439] **실시예 144**

[1440] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[2-(3-메톡시아제티딘-1-일)에틸]-1-메틸-1,3,4,7-테트라하이드로-2H피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

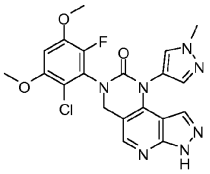


[1441]

[1442] 이러한 화합물을 실시예 71에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-메톡시-아제티딘 하이드로클로라이드 대신에 1-에틸피페라진으로 단계 3에서 대체했다. $C_{24}H_{28}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 488.2; 실측치; 488.0.

[1443] **실시예 145**

[1444] **3-(2-클로로-6-플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

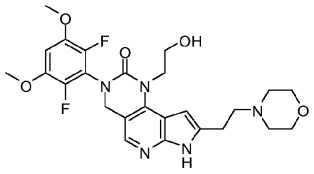


[1445]

[1446] 이러한 화합물을 실시예 101에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸-1H-피라졸-4-아민 대신에 사이클로프로필아민으로 대체했다. $C_{20}H_{18}ClFN_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 458.1; 실측치; 457.9. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.91 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).

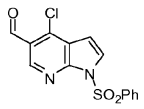
[1447] **실시예 146**

[1448] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-8-(2-모폴린-4-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1449]

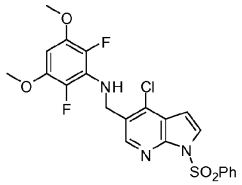
[1450] *단계 1: 4-클로로-1-(페닐설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드*



[1451]

[1452] 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드 (1.08 g, 6.00 mmol) 및 탄산세슘 (3.91 g, 12.0 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL), 밝은 황색 서스펜션에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하고 그 다음 벤젠설포닐 클로라이드 (1.53 mL, 12.0 mmol)을 적가했다. 부가의 완료 후, 백색-분홍빛 서스펜션을 수득했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 시간에 LC-MS는 원하는 생성물에 대한 반응의 완료를 명시했다. 반응 혼합물을 물로 희석했다. 고형물을 여과를 통해 수집하고 물로 세정하고 그 다음 건조하여 백색 고형물 (1.92 g, *정량적*)을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{14}H_{10}ClN_2O_3S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 321.0; 실측치; 320.9.

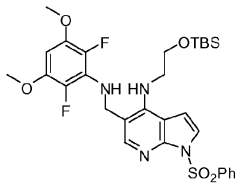
[1453] *단계 2: N-{[4-클로로-1-(페닐설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]메틸}-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린*



[1454]

[1455] 이러한 화합물을 실시예 123, 단계 1에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 4-클로로-1-(페닐설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드 대신에 4-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카브알데하이드으로 대체했다. $C_{22}H_{19}ClF_2N_3O_4S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 494.1; 실측치; 494.1.

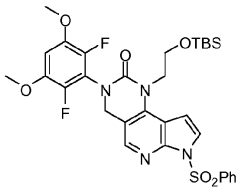
[1456] *단계 3: N-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-5-{[(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]메틸}-1-(페닐설포닐)-1H피롤로[2,3-b]피리딘-4-아민*



[1457]

[1458] 톨루엔 (10 mL) 중 N-{[4-클로로-1-(페닐설포닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]메틸}-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (480 mg, 0.97 mmol), 2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에탄아민 (337 mg, 1.92 mmol), 아세트산팔라듐 (22 mg, 0.097 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (56 mg, 0.097 mmol), 및 탄산세슘 (630 mg, 1.94 mmol)의 혼합물을 갖는 용기를 탈가스하고 그 다음 질소로 충전했다. 수득한 혼합물을 120 ℃에서 2 시간 동안 교반하고 그 시간에 LC-MS는 원하는 생성물에 대한 반응의 완료를 명시했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 그 다음 DCM으로 희석하고 여과했다. 여과물을 농축하고 잔여물을 0 내지 30 % EtOAc/DCM으로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (625 mg, *정량적*)을 얻었다. $C_{30}H_{39}F_2N_4O_5SSi$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 633.2; 실측치; 633.1.

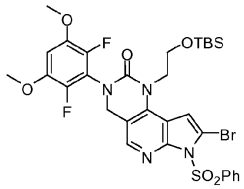
[1459] *단계 4:1-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1460]

[1461] 단계 3으로부터의 생성물을 테트라하이드로푸란 (10 mL)에서 용해시키고 그 다음 트리에틸아민 (0.70 mL, 5.0 mmol), 그 다음 트리포스겐 (290 mg, 0.97 mmol)을 부가했다. 수득한 서스펜션을 30분 동안 실온에서 교반하고 그 다음 반응을 10 mL의 1N NaOH 용액으로 켄칭했다. 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 그 다음 조합된 추출물을 물, 염수로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 0 내지 30 % EtOAc/DCM으로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (313 mg, 49 %)을 얻었다. $C_{31}H_{37}F_2N_4O_6SSi$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 659.2; 실측치; 659.2.

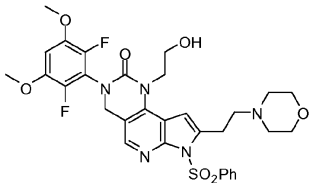
[1462] *단계 5: 8-브로모-1-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1463]

[1464] 테트라하이드로푸란 (8 mL) 중 1-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (313 mg, 0.475 mmol)의 용액에 -78 ℃에서 새로 제조된 리튬 디이소프로필아민 용액 (THF 중 1M, 0.5 mL, 0.5 mmol)을 부가했다. 혼합물을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하고, 그 다음 1 mL의 THF 중 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄 (155 mg, 0.475 mmol)의 용액을 부가했다. 혼합물을 -78 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 포화된 NH_4Cl 용액으로 켄칭했다. 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고 EtOAc로 추출했다. 그 다음 조합된 추출물을 물, 염수로 세정하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 0 내지 20 % EtOAc/DCM으로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (320 mg, 91 %)을 얻었다. $C_{31}H_{36}BrF_2N_4O_6SSi$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 737.1; 실측치; 736.9.

[1465] *단계 6: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-8-(2-모폴린-4-일에틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1466]

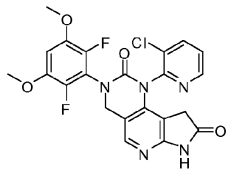
[1467] 이러한 화합물을 실시예 71, 단계 1-3에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 8-브로모-1-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (단계 5로부터의 생성물) 및 모폴린으로 개시했다. $C_{31}H_{34}F_2N_5O_7S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 658.2; 실측치; 658.2.

[1468] *단계 7: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-8-(2-모폴린-4-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1469] 테트라하이드로푸란 (2 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-8-(2-모폴린-4-일에틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (16 mg, 0.024 mmol)의 용액에 THF (120 μL, 0.12 mmol) 중 1.0 M 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드를 부가했다. 수득한 황색 용액을 50 ℃에서 20 분 동안 교반하고 그 시간에 LC-MS는 원하는 생성물에 대한 반응의 완료를 명시했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 그 다음 몇 방울의 TFA로 켄칭했다. 혼합물을 MeOH로 희석하고 그 다음 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다. $C_{25}H_{30}F_2N_5O_5$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 518.2; 실측치; 518.0.

[1470] **실시예 147**

[1471] **1-(3-클로로피리딘-2-일)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3,4,7,9-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2,8-디온**



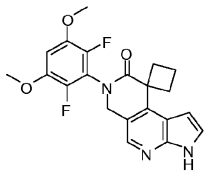
[1472]

[1473] 이러한 화합물을 실시예 123에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-클로로피리딘-2-아민

대신에 3-(아미노메틸)벤조니트릴로 단계 2에서 대체했다. $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 488.1; 실측치; 488.1.

[1474] **실시예 148**

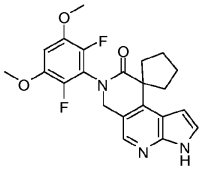
[1475] **7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-6',7'-디하이드로스피로[사이클로부탄-1,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-8'(3'H)-온**

[1476] 

[1477] 이러한 화합물을 실시예 66에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1,3-디브로모프로판 대신에 1-브로모-2-클로로에탄으로 대체했다. 생성물을 분취-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{21}H_{20}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 400.1; 실측치; 400.0.

[1478] **실시예 149**

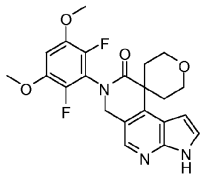
[1479] **7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-6',7'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-8'(3'H)-온**

[1480] 

[1481] 이러한 화합물을 실시예 66에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1,4-디브로모부탄 대신에 1-브로모-2-클로로에탄으로 대체했다. 생성물을 분취-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{22}H_{22}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 414.2; 실측치; 414.1.

[1482] **실시예 150**

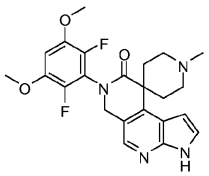
[1483] **7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2,3,5,6,6',7'-헥사하이드로스피로[피란-4,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-8'(3'H)-온**

[1484] 

[1485] 이러한 화합물을 실시예 66에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 비스(2-브로모에틸) 에테르 대신에 1-브로모-2-클로로에탄으로 대체했다. 생성물을 분취-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{22}H_{22}F_2N_3O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 430.2; 실측치; 430.0.

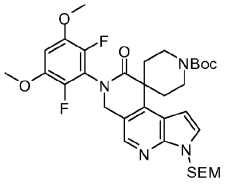
[1486] **실시예 151**

[1487] **7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-6',7'-디하이드로스피로[피페리딘-4,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-8'(3'H)-온**



[1488]

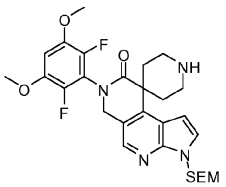
[1489] *단계 1: tert-부틸-7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8'-옥소-3'-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3',6',7',8'-테트라하이드로-1H-스피로[피페리딘-4,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-1-카복실레이트*



[1490]

[1491] DMF (1.1 mL) 중 7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온 (*실시예 60, 단계 2*: 50.0 mg, 0.102 mmol)의 용액에 질소로 거품을 10 분 동안 일으키고 그 다음 탄산세슘 (100.0 mg, 0.31 mmol) 및 tert-부틸-비스(2-클로로에틸)카바메이트 (0.0742 g, 0.306 mmol)을 질소 하에서 부가하고 그 다음 혼합물을 50 ℃에서 밤새 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{33}H_{45}F_2N_4O_6Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 659.3; 실측치; 659.4.

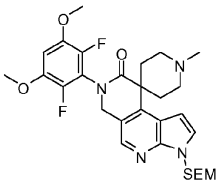
[1492] *단계 2:7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-6',7'-디하이드로스피로[피페리딘-4,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-8'(3'H)-온*



[1493]

[1494] 염화메틸렌 (0.5 mL) 중 tert-부틸-7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8'-옥소-3'-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3',6',7',8'-테트라하이드로-1H-스피로[피페리딘-4,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-1-카복실레이트 (95.5 mg, 0.145 mmol) (단계 1로부터의 조 생성물)의 용액에 염화수소 (1,4-디옥산 중 4M, 0.5 mL, 2 mmol)을 부가하고 혼합물을 실온에서 45 분 동안 교반했다. 그 다음 용매를 감압 하에서 제거하고 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{28}H_{37}F_2N_4O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 559.3; 실측치; 559.3.

[1495] *단계 3:7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-3'-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-6',7'-디하이드로스피로[피페리딘-4,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-8'(3'H)-온*



[1496]

[1497] 염화메틸렌 (0.5 mL) 중 7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸}-6',7'-디하이드로스피로[피페리딘-4,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-8'(3'H)-온 (20.0 mg, 0.0358 mmol) 및 포름알데하이드 (물 중 9.0 M, 12 μL, 0.11 mmol)의 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하고 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (23 mg, 0.11 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 염화메틸렌으로 희석하고 1 N NaOH, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 조 생성물을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{29}H_{39}F_2N_4O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산

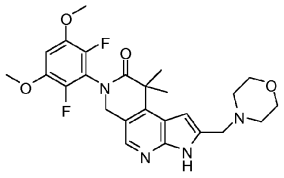
된 LC-MS: 573.3; 실측치; 573.3.

[1498] *단계 4:7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-6',7'-디하이드로스피로[피페리딘-4,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-8'(3'H)-온*

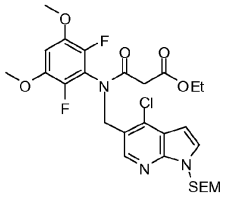
[1499] 염화메틸렌 (0.3 mL) 중 7'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-3'-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-6',7'-디하이드로스피로[피페리딘-4,9'-피롤로[2,3-c][2,7]나프티리딘]-8'(3'H)-온 (20.0 mg, 0.035 mmol)의 용액에 TFA (0.2 mL)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 메탄올 (0.3 mL)에서 용해시키고 그 다음 에틸렌디아민 (0.2 mL)을 부가했다. 혼합물을 50 ℃에서 1.5 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 분취-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{23}H_{25}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 443.2; 실측치; 443.2.

[1500] **실시예 152**

[1501] **7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-(모폴린-4-일메틸)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온**

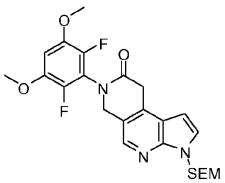
[1502] 

[1503] *단계 1: 에틸 3-[[(4-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸](2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]-3-옥소프로파노에이트*

[1504] 

[1505] 에틸 말로네이트 (5.0 mL, 33 mmol) 중 N-[(4-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸]-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (*실시예 123, 단계 1:* 1.45 g, 3.00 mmol) 및 트리에틸아민 (0.84 mL, 6.0 mmol)의 혼합물을 165 ℃에서 4 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각했다. 혼합물을 감압하에서 농축하고 그 다음 0 내지 40 % EtOAc/헥산으로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (0.8 g, 44 %)을 얻었다. $C_{27}H_{35}ClF_2N_3O_6Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 598.2; 실측치; 598.0.

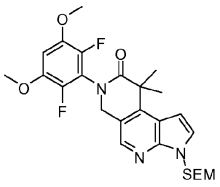
[1506] *단계 2:7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온*

[1507] 

[1508] 톨루엔 (10 mL) 중 에틸 3-[[(4-클로로-1-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)메틸](2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]-3-옥소프로파노에이트 (1.60 g, 2.68 mmol)의 용액에 나트륨 비스(트리메틸실릴)아마이드 (589 mg, 3.21 mmol)을 부가하고 혼합물을 15 분 동안 실온에서 질소 하에서 교반했다. 그 다음 디브로모비스(트리-t-부틸포스피노)디팔라듐 (I) (Aldrich, 카탈로그 #677728: 62 mg, 0.080 mmol)을 부가하고 혼합물을 진공처리하고 그 다음 질소로 3회 재충전했다. 그 다음 반응 혼합물을 115 ℃에서 밤새 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 그 다음 염화메틸렌으로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 0 내지 40 % EtOAc/헥산으로 용출

된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (0.81 g, 62 %)을 얻었다. $C_{24}H_{30}F_2N_3O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 490.2; 실측치; 490.1.

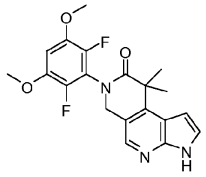
[1509] *단계 3:7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온*



[1510]

[1511] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온 (1.00 g, 2.04 mmol)의 용액에 질소로 20 분 동안 거품을 일으키고 그 다음 탄산세슘 (2.0 g, 6.1 mmol) 및 요오드화메틸 (509 μL, 8.17 mmol)을 질소 하에서 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 여과하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 0 내지 40 % EtOAc/헥산으로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (0.95 g, 90 %)을 얻었다. $C_{26}H_{34}F_2N_3O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 518.2; 실측치; 518.2.

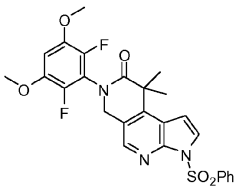
[1512] *단계 4:7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온*



[1513]

[1514] 염화메틸렌 (4 mL) 중 7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-3-{[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸}-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온 (1.0 g, 1.9 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (4 mL, 50 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 메탄올 (6 mL)에서 용해시키고 그 다음 에틸렌디아민 (3 mL)을 부가했다. 혼합물을 50 ℃에서 2.5 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 농축했다. 잔여물을 물로 분쇄하고 침전물을 여과를 통해 수집하고 그 다음 물로 세정하고 건조하여 원하는 생성물 (0.67 g, 90 %)을 얻었다. $C_{20}H_{20}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 388.1; 실측치; 388.2.

[1515] *단계 5:7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-3-(페닐설포닐)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온*

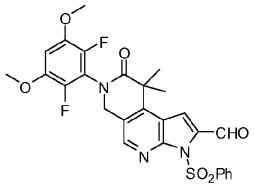


[1516]

[1517] 디메틸포름아미드 (DMF) (1.0 mL) 중 7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온 (0.070 g, 0.18 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (0.0108 g, 0.271 mmol) (미네랄 오일 중 60% NaH 분산)을 0 ℃에서 부가하고 수득한 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 이때 벤젠설포닐 클로라이드 (25.4 μL, 0.199 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 0 ℃에서 교반했다. 반응을 포화된 NH_4Cl 수용액의 부가로 켄칭하고 그 다음 염화메틸렌으로 추출했다. 그 다음 조합된 추출물을 포화된 $NaHCO_3$, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축했다. 잔여물을 DCM (0 내지 10 %) 중 에틸 아세테이트로 용출된 실리카겔 칼럼상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다.

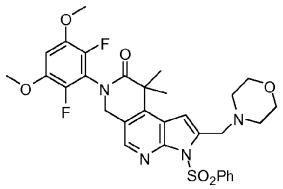
$C_{26}H_{24}F_2N_3O_5S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 528.1; 실측치 528.1.

[1518] *단계 6:7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-8-옥소-3-(페닐설포닐)-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-2-카브알데하이드*

[1519] 

[1520] 테트라하이드로푸란 (4 mL) 중 7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-3-(페닐설포닐)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온 (0.80 g, 1.5 mmol)의 용액에 -78 ℃에서 새로 제조된 리튬 디이소프로필아마이드 (THF 중 1M, 2.3 mL, 2.3 mmol)을 부가했다. 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하고 그 다음 N,N-디메틸포름아미드 (0.69 mL, 8.9 mmol)을 부가했다. 혼합물을 -78 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 물로 켄칭하고 실온으로 따뜻하게 했다. 혼합물을 염화메틸렌으로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 그 다음 농축했다. 혼합물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{27}H_{24}F_2N_3O_6S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 556.1; 실측치; 556.0.

[1521] *단계 7:7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-(모폴린-4-일메틸)-3-(페닐설포닐)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온*

[1522] 

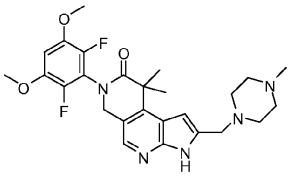
[1523] 1,2-디클로로에탄 (12 mL) 중 7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-8-옥소-3-(페닐설포닐)-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-2-카브알데하이드 (0.50 g, 0.90 mmol)의 용액에 모폴린 (0.47 mL, 5.4 mmol), 그 다음 아세트산 (0.15 mL, 2.7 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (570 mg, 2.7 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 염화메틸렌으로 희석하고, 그 다음 1N NaOH, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축했다. 잔여물을 0 내지 20 % EtOAc/DCM으로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (0.40 g, 71 %)을 얻었다. $C_{31}H_{33}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 627.2; 실측치 627.3.

[1524] *단계 8:7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-(모폴린-4-일메틸)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온*

[1525] 테트라하이드로푸란 (8.0 mL) 중 7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-(모폴린-4-yl메틸)-3-(페닐설포닐)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온 (0.48 g, 0.76 mmol)의 혼합물에 THF (4.5 mL, 4.5 mmol) 중 1.0 M 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드를 부가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 물로 켄칭했다. 생성물을 분취-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{25}H_{29}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 487.2; 실측치; 487.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.81 (s, 4H), 3.17 (s, 4H), 1.75 (s, 6H).

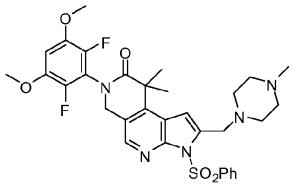
[1526] **실시예 153**

[1527] **7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온**



[1528]

[1529] *단계 1:7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-3-(페닐설포닐)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온*



[1530]

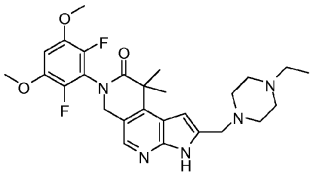
[1531] 예를 들면 152, 단계 7과 유사한 절차를 사용하여 이 화합물을 제조했지만, *N*-메틸 피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. $C_{32}H_{36}F_2N_5O_5S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 640.2; 실측치; 640.3.

[1532] *단계 2:7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온*

[1533] THF (1.0 mL) 중 7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-3-(페닐설포닐)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온 (25.0 mg)의 용액에 THF (0.1 mL) 중 1 M TBAF를 부가했다. 혼합물을 60 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 분취-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{26}H_{32}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 500.2; 실측치; 500.0.

[1534] **실시예 154**

[1535] **7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]-9,9-디메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온**

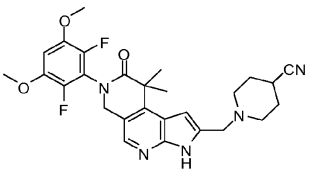


[1536]

[1537] 예를 들면 153과 유사한 절차를 사용하여 이 화합물을 제조했지만, *N*-에틸 피페라진 대신에 N-메틸 피페라진으로 대체했다. $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 514.3; 실측치; 514.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.51 (br, 2H), 3.24 - 3.08 (m, 4H), 3.03 (br, 2H), 2.57 (br, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[1538] **실시예 155**

[1539] **1-{[7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-8-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-2-일]메틸}피페리딘-4-카보니트릴**

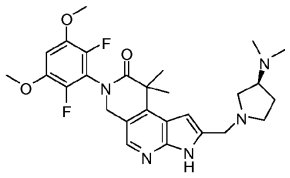


[1540]

[1541] 예를 들면 153과 유사한 절차를 사용하여 이 화합물을 제조했지만, 피페리딘-4-카보니트릴 대신에 N-메틸 피페라진으로 대체했다. $C_{27}H_{30}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 510.2; 실측치; 510.0.

[1542] **실시예 156**

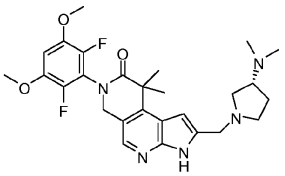
[1543] **7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-{[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]메틸}-9,9-디메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온**

[1544] 

[1545] 이 화합물을 실시예 153에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, (3S)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 대신에 N-메틸 피페라진으로 대체했다. $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 514.3; 실측치; 514.1.

[1546] **실시예 157**

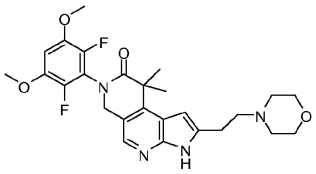
[1547] **7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-{[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]메틸}-9,9-디메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온**

[1548] 

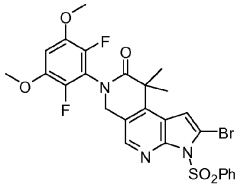
[1549] 이 화합물을 실시예 153에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, (3R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 대신에 N-메틸 피페라진으로 대체했다. $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 514.3; 실측치; 514.1.

[1550] **실시예 158**

[1551] **7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-(2-모폴린-4-일에틸)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온**

[1552] 

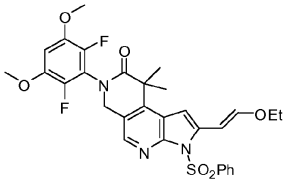
[1553] *단계 1: 2-브로모-7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-3-(페닐설포닐)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온*

[1554] 

[1555] 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중 7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-3-(페닐설포닐)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온 (*실시예 152, 단계 5*: 0.25 g, 0.47 mmol)의 용액에 -78 ℃에서 새로 제조된 리튬 디이소프로필아마이드 용액 (THF 중 1M, 0.7 mL)를 부가했다. 혼합물을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 THF (1 mL) 중 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄 (0.23 g, 0.71 mmol)의 용액을 부가했다. 수득한 혼합물을 -78 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 물로 켄칭하고 실온으로 따뜻하게 했

다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 추출물을 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 0 내지 10 % EtOAc/DCM으로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{26}H_{23}BrF_2N_3O_5S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 606.1; 실측치; 605.8.

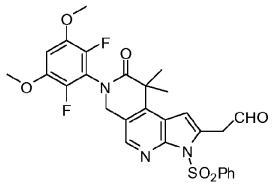
[1556] *단계 2:7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-[(E)-2-에톡시비닐]-9,9-디메틸-3-(페닐설포닐)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온*



[1557]

[1558] 1,4-디옥산 (1 mL, 10 mmol)/물 (0.2 mL, 10 mmol) 중 2-브로모-7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-3-(페닐설포닐)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온 (0.10 g, 0.16 mmol), 2-[(E)-2-에톡시비닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (Aldrich, 카탈로그 # 731528: 0.033 g, 0.16 mmol) 및 나트륨 카보네이트 (0.035 g, 0.33 mmol)의 혼합물에 디클로로(비스{디-tert-부틸[4-(디메틸아미노)페닐]포스포라닐})팔라듐 (3.5 mg, 0.0049 mmol)을 부가했다. 그 다음 혼합물을 진공처리하고 그 다음 N_2로 3회 재충전했다. 그 다음 반응 혼합물을 95℃에서 밤새 교반하고 실온으로 냉각하고 DCM으로 희석했다. 혼합물을 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na2SO4 상에서 건조하고 농축했다. 잔여물을 0 내지 10 % EtOAc/DCM으로 용출된 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{30}H_{30}F_2N_3O_6S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 598.2; 실측치; 598.2.

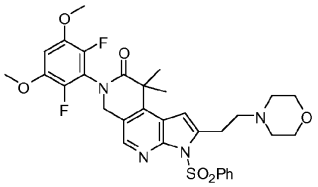
[1559] *단계 3: [7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-8-옥소-3-(페닐설포닐)-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-2-일]아세트알데하이드*



[1560]

[1561] 단계 2로부터 생성물을 테트라하이드로푸란 (1.0 mL)에서 용해시키고 그 다음 농축된 HCl (0.1 mL)을 부가하고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 염화메틸렌으로 희석하고 그 다음 포화된 $NaHCO_3$, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 생성물을 제공했고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{28}H_{26}F_2N_3O_6S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 570.1; 실측치; 570.0.

[1562] *단계 4:7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-(2-모폴린-4-일에틸)-3-(페닐설포닐)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온*



[1563]

[1564] 염화메틸렌 (0.8 mL, 10 mmol) 중 [7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-8-옥소-3-(페닐설포닐)-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-2-일]아세트알데하이드 (30.0 mg, 0.0527 mmol), 모폴린 (0.06 mL, 0.7 mmol) 및 아세트산 (0.030 mL)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (33 mg, 0.16 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 염화메틸렌으로 희석하고, 포화된 $NaHCO_3$, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고

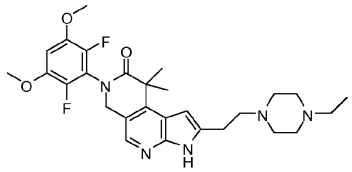
농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{32}H_{35}F_2N_4O_6S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 641.2; 실측치; 641.0.

[1565] *단계 5:7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-(2-모폴린-4-일에틸)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온*

[1566] THF (0.5 mL) 중 7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-(2-모폴린-4-일에틸)-3-(페닐설포닐)-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온 (25.0 mg)의 용액에 THF (0.2 mL) 중 1 M 칼륨 t-부톡사이드를 부가했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 분취-HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{26}H_{31}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 501.2; 실측치; 501.0.

[1567] **실시예 159**

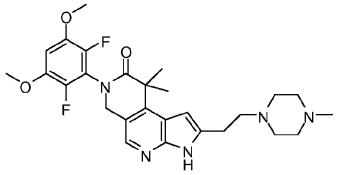
[1568] **7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]-9,9-디메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온**

[1569] 

[1570] 이러한 화합물을 실시예 158에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, *N*-에틸 피페라진 대신에 모폴린으로 단계 4에서 대체했다. $C_{28}H_{36}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 528.3; 실측치; 528.0.

[1571] **실시예 160**

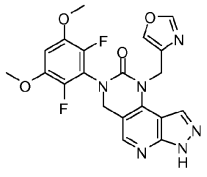
[1572] **7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-9,9-디메틸-2-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온**

[1573] 

[1574] 이러한 화합물을 실시예 158에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, *N*-메틸 피페라진 대신에 모폴린으로 단계 4에서 대체했다. $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 514.3; 실측치; 514.0.

[1575] **실시예 161**

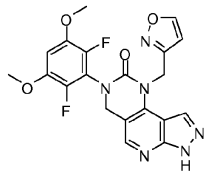
[1576] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(1,3-옥사졸-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1577] 

[1578] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-(1,3-옥사졸-4-일)메탄아민 하이드로클로라이드 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{20}H_{17}F_2N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 443.1; 실측치; 443.1.

[1579] **실시예 162**

[1580] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(이속사졸-3-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

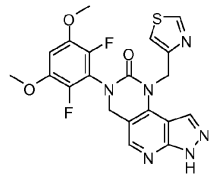


[1581]

[1582] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-이속사졸-3-일메탄아민 하이드로클로라이드 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{20}H_{17}F_2N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 443.1; 실측치; 443.1.

[1583] **실시예 163**

[1584] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(1,3-티아졸-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

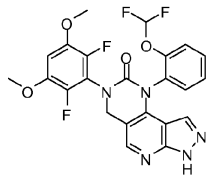


[1585]

[1586] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-(1,3-티아졸-4-일)메탄아민 하이드로클로라이드 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{20}H_{17}F_2N_6O_3S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 459.1; 실측치; 459.0.

[1587] **실시예 164**

[1588] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[2-(디플루오로메톡시)페닐]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



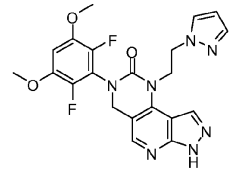
[1589]

[1590] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-(디플루오로메톡시)아닐린 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{23}H_{18}F_4N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 504.1; 실측치; 503.9.

[1591]

[1592] **실시예 165**

[1593] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[2-(1H-피라졸-1-일)에틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1594]

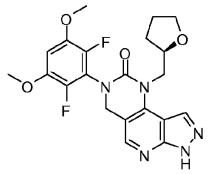
[1595] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-(1H-피라졸-1-일)에탄아민 대신

에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 456.2; 실측치; 456.0.

[1596]

[1597] **실시예 166**

[1598] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(2R)-테트라하이드로푸란-2-일메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

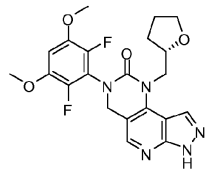


[1599]

[1600] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-[(2R)-테트라하이드로푸란-2-일]메탄아민 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 446.2; 실측치; 445.9.

[1601] **실시예 167**

[1602] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(2S)-테트라하이드로푸란-2-일메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

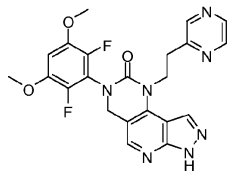


[1603]

[1604] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-[(2S)-테트라하이드로푸란-2-일]메탄아민 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 446.2; 실측치; 446.0.

[1605] **실시예 168**

[1606] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-피라진-2-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

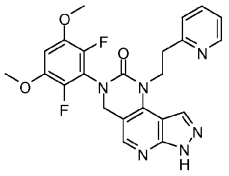


[1607]

[1608] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-피라진-2-일에탄아민 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 10, 아세토니트릴/물)으로 정제했다. $C_{22}H_{20}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 468.2; 실측치; 468.0.

[1609] **실시예 169**

[1610] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-피리딘-2-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

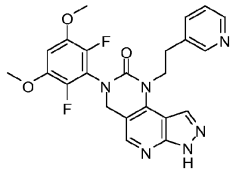


[1611]

[1612] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-피리딘-에탄아민 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 467.2; 실측치; 467.1.

[1613] **실시예 170**

[1614] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-피리딘-3-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



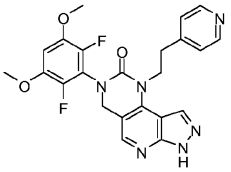
[1615]

[1616] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-피리딘-3-일에탄아민 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 467.2; 실측치; 467.1.

[1617]

[1618] **실시예 171**

[1619] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-피리딘-4-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

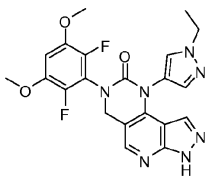


[1620]

[1621] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-피리딘-4-일에탄아민 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 10, 아세토니트릴/물)으로 정제했다. $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 467.2; 실측치; 467.0.

[1622] **실시예 172**

[1623] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



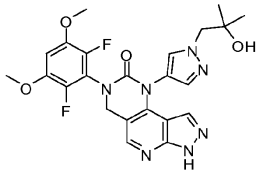
[1624]

[1625] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-에틸-1H-피라졸-4-아민 (Ark Pharm, Cat # AK-43711) 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH =

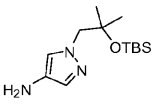
2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 456.2; 실측치; 456.2.

[1626] **실시예 173**

[1627] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1628] 

[1629] *단계 1:1-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-아민*

[1630] 

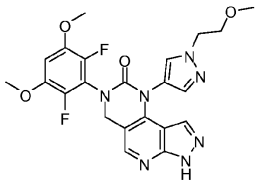
[1631] 아세토니트릴 (5 mL) 중 4-니트로-1H-피라졸 (0.50 g, 4.4 mmol), 2,2-디메틸-옥시란 (1.1 mL, 13 mmol) 및 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운덱-7-엔 (1.3 mL, 8.8 mmol)의 혼합물을 70 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 추출물을 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축했다. 잔여물을 테트라하이드로푸란 (20 mL)에서 용해시키고 그 다음 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (0.73 g, 4.9 mmol), 1H-이미다졸 (30 mg, 0.44 mmol) 및 트리에틸아민 (2.5 mL, 18 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 추출물을 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 그 다음 여과하고 농축했다. 잔여물을 메탄올 (30 mL)에서 용해시키고 그 다음 팔라듐 (탄소상 10 wt %, 110 mg, 0.10 mmol)을 부가했다. 서스펜션을 H_2 대기 (밸룬) 하에서 실온에서 밤새 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여과물을 농축하여 원하는 생성물을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[1632] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-일]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

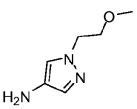
[1633] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-아민 (단계 1로부터의 생성물) 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{23}H_{24}F_2N_7O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 500.2; 실측치; 500.0.

[1634] **실시예 174**

[1635] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1636] 

[1637] *단계 1:1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-아민*

[1638] 

[1639] N,N-디메틸포름아미드 (8 mL, 100 mmol) 중 4-니트로-1H-피라졸 (0.5 g, 4 mmol), 에탄, 1-브로모-2-메톡시

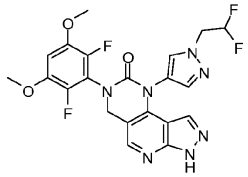
(0.84 mL, 8.8 mmol), 및 탄산칼륨 (1.2 g, 8.8 mmol)의 혼합물을 70 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물로 희석하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 조합된 추출물을 물 및 염수로 세정했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 메탄올 (10 ml)에서 용해시키고 그 다음 촉매량의 팔라듐 (활성탄상 10 wt %)을 부가했다. 서스펜션을 H_2의 밸룬 하에서 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 여과하고 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[1640] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

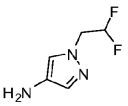
[1641] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-아민 (단계 1로부터의 생성물) 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{22}H_{22}F_2N_7O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 486.2; 실측치; 486.2.

[1642] **실시예 175**

[1643] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1644] 

[1645] *단계 1:1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-아민*

[1646] 

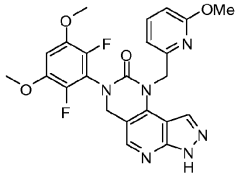
[1647] 아세토니트릴 (8 mL, 200 mmol) 중 4-니트로-1H-피라졸 (0.25 g, 2.2 mmol), 1,1-디플루오로-2-아이오도에탄 (0.23 mL, 2.4 mmol), 및 탄산칼륨 (0.61 g, 4.4 mmol)의 혼합물을 70 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물로 희석하고 그 다음 EtOAc로 추출했다. 조합된 추출물을 물 및 염수로 세정했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 그 다음 농축했다. 잔여물을 메탄올 (8 mL)에서 용해시키고 그 다음 팔라듐 (활성탄상 10 wt %, 50 mg)을 부가했다. 서스펜션을 H_2 대기 (밸룬) 하에서 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 여과하고 농축했다. 잔여물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[1648] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1649] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-아민 (단계 1로부터의 생성물) 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{21}H_{18}F_4N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 492.1; 실측치; 492.0.

[1650] **실시예 176**

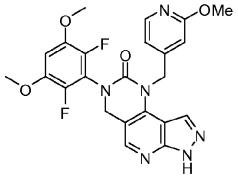
[1651] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(6-메톡시피리딘-2-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1652] 

[1653] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-(6-메톡시피리딘-2-일)메탄아민 (Ark Pharm, 카탈로그 # AK-28243) 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{23}H_{21}F_2N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 483.2; 실측치; 483.0.

[1654] **실시예 177**

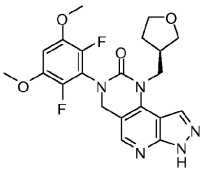
[1655] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(2-메톡시피리딘-4-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1656] 

[1657] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-(2-메톡시피리딘-4-일)메탄아민 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{23}H_{21}F_2N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 483.2; 실측치; 483.0.

[1658] **실시예 178**

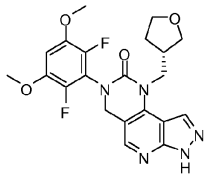
[1659] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1660] 

[1661] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-[(3R)-테트라하이드로푸란-3-일]메탄아민 (AstaTech, 카탈로그 # 68889) 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 446.2; 실측치; 446.0.

[1662] **실시예 179**

[1663] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

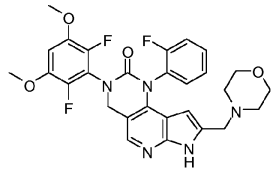
[1664] 

[1665] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-[(3S)-테트라하이드로푸란-3-일]메탄아민 (AstaTech, 카탈로그 # 68891) 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 446.2; 실측치; 446.0.

[1666] **실시예 180**

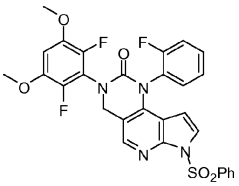
[1667] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-플루오로페닐)-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피**

롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온



[1668]

[1669] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-플루오로페닐)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1670]

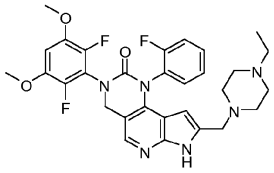
[1671] 이러한 화합물을 실시예 146, 단계 1-4에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-플루오로-벤젠아민 대신에 2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에탄아민으로 단계 3에서 대체했다. $C_{29}H_{22}F_3N_4O_5S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 595.1; 실측치; 595.1.

[1672] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-플루오로페닐)-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1673] 이러한 화합물을 실시예 126, 단계 2-4에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-플루오로페닐)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (단계 1로부터의 생성물)으로 개시했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 554.2; 실측치; 553.9.

[1674] **실시예 181**

[1675] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]-1-(2-플루오로페닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

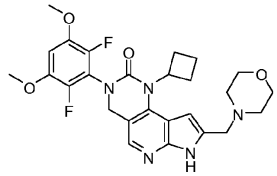


[1676]

[1677] 이러한 화합물을 실시예 180에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-에틸피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 581.2; 실측치; 581.0.

[1678] **실시예 182**

[1679] **1-사이클로부틸-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



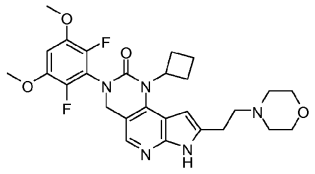
[1680]

[1681] 이러한 화합물을 실시예 180에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 사이클로부틸아민 대신에 2-플루

오로벤젠아민으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{26}H_{30}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 514.2; 실측치; 514.0.

[1682] **실시예 183**

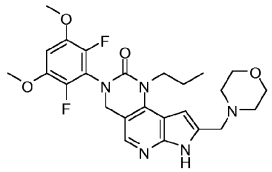
[1683] **1-사이클로부틸-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(2-모폴린-4-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1684] 

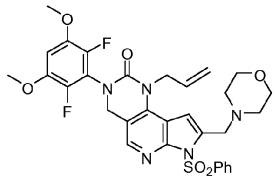
[1685] 이러한 화합물을 실시예 146에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 사이클로부틸아민 대신에 2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에탄아민으로 단계 3에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{27}H_{32}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 528.2; 실측치; 528.0.

[1686] **실시예 184**

[1687] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(모폴린-4-일메틸)-1-프로필-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

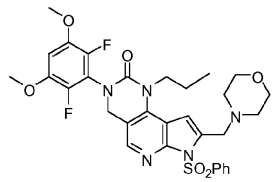
[1688] 

[1689] *단계 1: 1-알릴-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(모폴린-4-일메틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1690] 

[1691] 이러한 화합물을 실시예 126, 단계 1-3에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-알릴-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (실시예 44, 단계 2로부터의 생성물)으로 개시했다. $C_{31}H_{32}F_2N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 640.2; 실측치 640.2.

[1692] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(모폴린-4-일메틸)-7-(페닐설포닐)-1-프로필-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1693] 

[1694] 메탄올 (1.0 mL) 중 1-알릴-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(모폴린-4-일메틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (20.0 mg, 0.0313 mmol)의 용액에 팔라듐 하이드록사이드 (탄소상 20 wt.%, 5.0 mg)을 부가했다. 수득한 혼합물을 수소 대기 하에서 2 시간 동

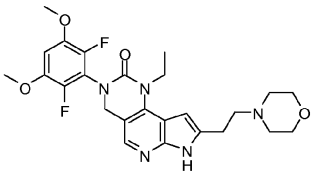
안 교반한 후 그것을 여과하고 진공에서 농축했다. 미가공의 생성물을 직접적으로 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{31}H_{34}F_2N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 642.2; 실측치 642.2.

[1695] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(모폴린-4-일메틸)-1-프로필-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

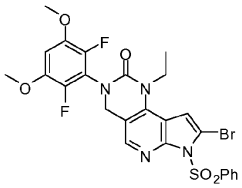
[1696] 이러한 화합물을, 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(모폴린-4-일메틸)-7-(페닐설포닐)-1-프로필-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (단계 2로부터의 생성물)을 개시 물질로서 사용하여 실시예 126, 단계 4에서 기재된 것과 동일한 방법으로 합성했다. $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 502.2; 실측치 502.2.

[1697] **실시예 185**

[1698] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-(2-모폴린-4-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1699] 

[1700] *단계 1: 8-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1701] 

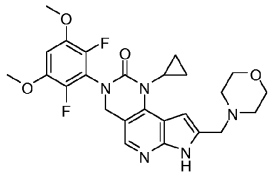
[1702] 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (실시예 126, 단계 1로부터의 생성물)로 개시하여 예를 들면 39, 단계 5와 유사한 절차를 사용하여 이 화합물을 제조했다. $C_{25}H_{22}BrF_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 607.0; 실측치 607.0.

[1703] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-(2-모폴린-4-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1704] 이러한 화합물을 실시예 71에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 8-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (단계 1로부터의 생성물) 및 모폴린으로 개시했다. $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 502.2; 실측치 502.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.16 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.58 - 3.43 (m, 4H), 3.25 - 3.07 (m, 4H), 1.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1705] **실시예 186**

[1706] **1-사이클로프로필-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(모폴린-4-yl메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

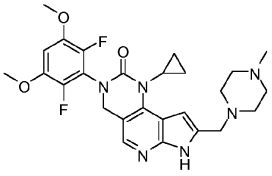


[1707]

[1708] 이러한 화합물을 실시예 180에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 사이클로프로필아민 대신에 2-플루오로벤젠아민으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{25}H_{28}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 500.2; 실측치; 500.0.

[1709] **실시예 187**

[1710] **1-사이클로프로필-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

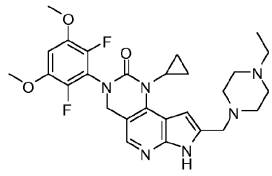


[1711]

[1712] 이러한 화합물을 실시예 186에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{26}H_{31}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 513.2; 실측치; 513.0.

[1713] **실시예 188**

[1714] **1-사이클로프로필-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

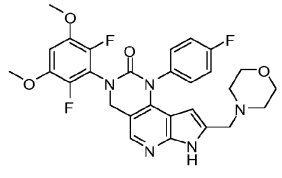


[1715]

[1716] 이러한 화합물을 실시예 186에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-에틸피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{27}H_{33}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 527.3; 실측치; 527.1.

[1717] **실시예 189**

[1718] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(4-플루오로페닐)-8-(모폴린-4-ylmethyl)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

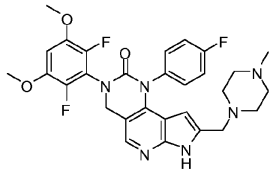


[1719]

[1720] 이러한 화합물을 실시예 180에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, *p*-플루오로아닐린 대신에 2-플루오로벤젠아민으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 554.2; 실측치; 554.0.

[1721] **실시예 190**

[1722] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(4-플루오로페닐)-8-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

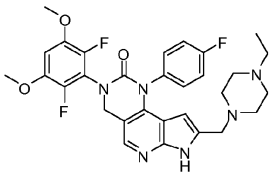


[1723]

[1724] 이러한 화합물을 실시예 189에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 567.2; 실측치; 567.0.

[1725] **실시예 191**

[1726] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(4-플루오로페닐)-8-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

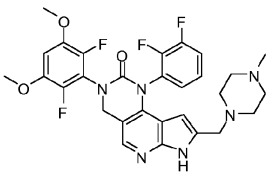


[1727]

[1728] 이러한 화합물을 실시예 189에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-에틸피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 581.2; 실측치; 581.1.

[1729] **실시예 192**

[1730] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2,3-디플루오로페닐)-8-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

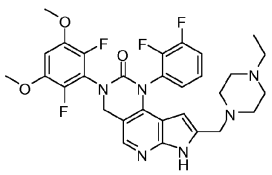


[1731]

[1732] 이러한 화합물을 실시예 190에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2,3-디플루오로아닐린 대신에 4-플루오로아닐린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{29}H_{29}F_4N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 585.2; 실측치; 585.0.

[1733] **실시예 193**

[1734] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2,3-디플루오로페닐)-8-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



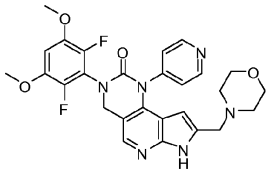
[1735]

[1736] 이러한 화합물을 실시예 192에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-에틸피페라진 대신에 1-메틸피

페라진으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{30}H_{31}F_4N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 599.2; 실측치; 599.0.

[1737] **실시예 194**

[1738] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(모폴린-4-yl메틸)-1-피리딘-4-yl-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

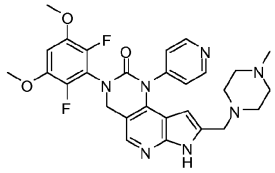


[1739]

[1740] 이러한 화합물을 실시예 180에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 4-피리딘아민 대신에 2-플루오로벤젠아민으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{27}H_{27}F_2N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 537.2; 실측치; 537.0.

[1741] **실시예 195**

[1742] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-피리딘-4-yl-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

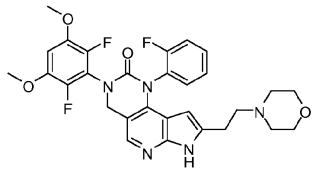


[1743]

[1744] 이러한 화합물을 실시예 194에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{28}H_{30}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 550.2; 실측치; 550.1.

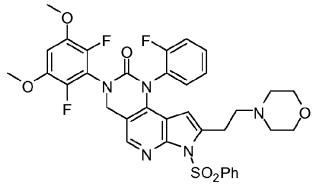
[1745] **실시예 196**

[1746] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-플루오로페닐)-8-(2-모폴린-4-yl에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1747]

[1748] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-플루오로페닐)-8-(2-모폴린-4-yl에틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1749]

[1750] 이러한 화합물을 실시예 146, 단계 1-6에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2-플루오로-벤젠아민 대신에 2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에탄아민으로 단계 3에서 대체했다. $C_{35}H_{33}F_3N_5O_6S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계

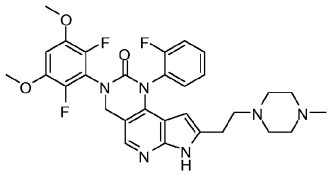
산된 LC-MS: 708.2; 실측치; 708.2.

[1751] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-플루오로페닐)-8-(2-모폴린-4-yl에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1752] 단계 1로부터의 생성물을 테트라하이드로푸란에서 용해시키고 그 다음 칼륨 tert-부톡사이드 (THF 중 1M, 5 당량)을 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 그 다음 몇 방울의 TFA로 켄칭하고 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{29}H_{29}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 568.2; 실측치; 568.2.

[1753] **실시예 197**

[1754] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-플루오로페닐)-8-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

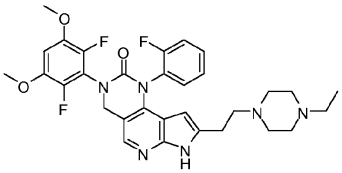


[1755]

[1756] 이러한 화합물을 실시예 196에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 581.2; 실측치; 581.2.

[1757] **실시예 198**

[1758] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-플루오로페닐)-8-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

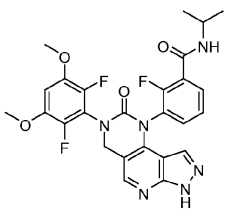


[1759]

[1760] 이러한 화합물을 실시예 196에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-에틸피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{31}H_{34}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 595.3; 실측치; 595.2.

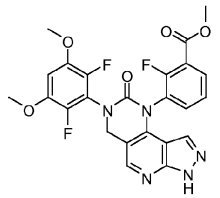
[1761] **실시예 199**

[1762] **3-[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]-2-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드**



[1763]

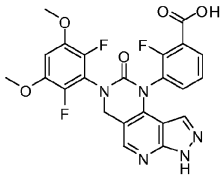
[1764] *단계 1: 메틸3-[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]-2-플루오로벤조에이트*



[1765]

[1766] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 메틸3-아미노-2-플루오로벤조에이트 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{24}H_{19}F_3N_5O_5$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 514.1; 실측치; 514.0.

[1767] *단계 2:3-[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]-2-플루오로벤조산*



[1768]

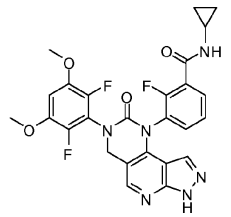
[1769] 단계 1로부터의 생성물을 테트라하이드로푸란 (10 mL) 및 물 (5 mL)에서 용해시키고 그 다음 리튬 하이드록사이드 1수화물 (0.11 g, 2.5 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 밤새 교반하고 그 다음 실온으로 냉각하고 수성 2N HCl로 pH = 5로 조정했다. 혼합물을 EtOAc로 3 회 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{23}H_{17}F_3N_5O_5$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 500.1; 실측치; 499.9.

[1770] *단계 3:3-[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]-2-플루오로-N-이소프로필벤즈아미드*

[1771] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 3-[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]-2-플루오로벤조산 (8.9 mg, 0.018 mmol), 2-프로판아민 (1.6 mg, 0.027 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (8.7 mg, 0.020 mmol)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (9.3 μL, 0.054 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 그 다음 분취 HPLC (pH = 10, 아세토니트릴/물)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{26}H_{24}F_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 541.2; 실측치; 541.0.

[1772] **실시예 200**

[1773] **N-사이클로프로필-3-[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]-2-플루오로벤즈아미드**

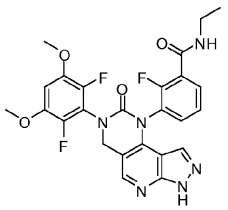


[1774]

[1775] 이러한 화합물을 실시예 199에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 사이클로프로필아민 대신에 2-프로판아민으로 단계 3에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 10, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{26}H_{22}F_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 539.2; 실측치; 539.0.

[1776] **실시예 201**

[1777] **3-[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-1-일]-N-에틸-2-플루오로벤즈아미드**

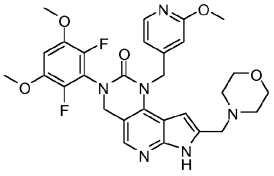


[1778]

[1779] 이러한 화합물을 실시예 199에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 에틸아민 (THF 중 2.0 M) 대신에 2-프로판아민으로 단계 3에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 10, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{25}H_{22}F_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 527.2; 실측치; 527.0.

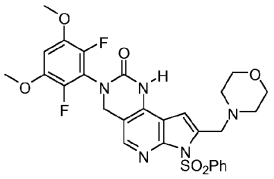
[1780] **실시예 202**

[1781] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(2-메톡시피리딘-4-일)메틸]-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1782]

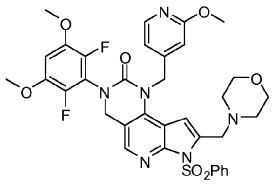
[1783] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(모폴린-4-일메틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1784]

[1785] 테트라하이드로푸란 (0.6 mL) 및 디메틸아민 (0.6 mL) 중 1-알릴-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(모폴린-4-일메틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (18.0 mg, 0.028 mmol, 실시예 184, 단계 1로부터)의 용액에 1,4-비스(디페닐포스피노)부탄 (10.0 mg, 0.0227 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (10.0 mg, 0.0109 mmol)을 부가했다. 반응을 90 ℃에서 밤새 교반한 후 그것을 진공에서 농축하고 칼럼으로 정제하여 생성물을 얻었다. $C_{28}H_{28}F_2N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 600.2; 실측치 600.1.

[1786] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(2-메톡시피리딘-4-일)메틸]-8-(모폴린-4-일메틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1787]

[1788] 테트라하이드로푸란 (1.0 mL, 12 mmol) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-(모폴린-4-일메틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (10.0 mg, 0.0167 mmol, 단계 1로부터), (2-메톡시피리딘-4-일)메탄올 (23.2 mg, 0.167 mmol, Ark Pharma로부터 구매, 카탈로그 번호: AK-28607)의 용액에 트리페닐포스핀 (26.0 mg, 0.0991 mmol) 및 디에틸 아조디카복실레이트 (16 μL, 0.10 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 60 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 반응을 MeOH(4.0 mL)로 희석

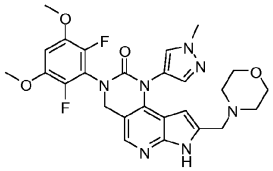
하고 RP-HPLC (pH 10)로 정제하여 생성물을 얻었다. $C_{35}H_{35}F_2N_6O_7S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 721.2; 실측치 721.0.

[1789] *단계 3: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(2-메톡시피리딘-4-일)메틸]-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1790] 이러한 화합물을, 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(2-메톡시피리딘-4-일)메틸]-8-(모폴린-4-일메틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (단계 2로부터의 생성물)을 개시 물질로서 사용하여 실시예 126, 단계 4에서 기재된 것과 동일한 방법으로 합성했다. $C_{29}H_{31}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 581.2; 실측치 581.1.

[1791] **실시예 203**

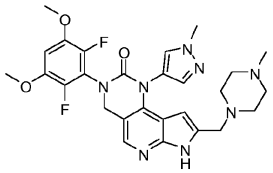
[1792] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1793] 

[1794] 이러한 화합물을 실시예 180에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (Astatech Inc, 카탈로그 # CL4553) 대신에 2-플루오로벤젠아민으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{26}H_{28}F_2N_7O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 540.2; 실측치; 540.1.

[1795] **실시예 204**

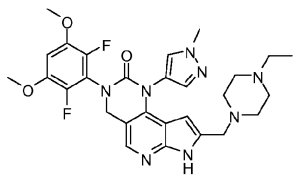
[1796] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘 -2-온**

[1797] 

[1798] 이러한 화합물을 실시예 203에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{27}H_{31}F_2N_8O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 553.2; 실측치; 553.2.

[1799] **실시예 205**

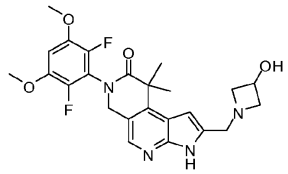
[1800] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1801] 

[1802] 이러한 화합물을 실시예 203에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-에틸피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{28}H_{33}F_2N_8O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 567.3; 실측치; 567.0.

[1803] **실시예 206**

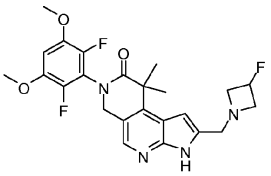
[1804] **7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-[(3-하이드록시아제티딘-1-일)메틸]-9,9-디메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온**

[1805] 

[1806] 이러한 화합물을 실시예 152에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드 대신에 모폴린으로 단계 7에서 대체했다. $C_{24}H_{27}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 473.2; 실측치; 473.1.

[1807] **실시예 207**

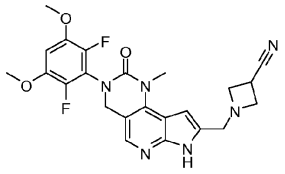
[1808] **7-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-[(3-플루오로아제티딘-1-일)메틸]-9,9-디메틸-3,6,7,9-테트라하이드로-8H-피롤로[2,3-c]-2,7-나프티리딘-8-온**

[1809] 

[1810] 이러한 화합물을 실시예 152에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-플루오로아제티딘 하이드로클로라이드 대신에 모폴린으로 단계 7에서 대체했다. $C_{24}H_{26}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 475.2; 실측치; 475.0.

[1811] **실시예 208**

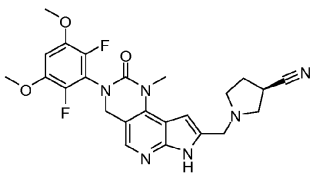
[1812] **1-{[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-일]메틸}아제티딘-3-카보니트릴**

[1813] 

[1814] 이러한 화합물을 실시예 70에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 아제티딘-3-카보니트릴 하이드로클로라이드 대신에 1-에틸피페라진으로 단계 2에서 대체했다. $C_{23}H_{23}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 469.2; 실측치; 469.0.

[1815] **실시예 209**

[1816] **(3R)-1-{[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-일]메틸}피롤리딘-3-카보니트릴**

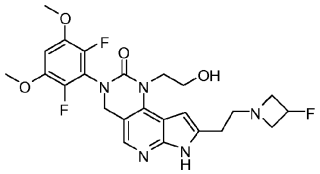
[1817] 

[1818] 이러한 화합물을 실시예 70에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, (3R)-피롤리딘-3-카보니트릴 하이

드로클로라이드 대신에 1-에틸피페라진으로 단계 2에서 대체했다. $C_{24}H_{25}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 483.2; 실측치; 483.0.

[1819] **실시예 210**

[1820] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-8-[2-(3-플루오로아제티딘-1-일)에틸]-1-(2-하이드록시에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

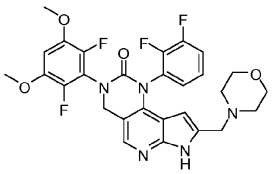


[1821]

[1822] 이러한 화합물을 실시예 146에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-플루오로아제티딘 하이드로클로라이드 대신에 모폴린으로 단계 6에서 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{24}H_{27}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 506.2; 실측치; 506.0.

[1823] **실시예 211**

[1824] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2,3-디플루오로페닐)-8-(모폴린-4-yl메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

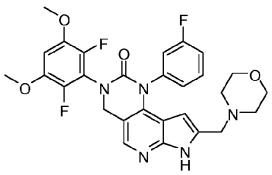


[1825]

[1826] 이러한 화합물을 실시예 192에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 모폴린 대신에 1-메틸피페라진으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{28}H_{26}F_4N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 572.2; 실측치; 571.9.

[1827] **실시예 212**

[1828] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(3-플루오로페닐)-8-(모폴린-4-yl메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

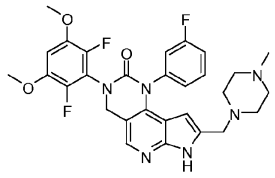


[1829]

[1830] 이러한 화합물을 실시예 180에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-플루오로벤젠아민 대신에 2-플루오로벤젠아민으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 554.2; 실측치; 554.2.

[1831] **실시예 213**

[1832] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(3-플루오로페닐)-8-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

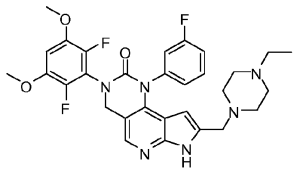


[1833]

[1834] 이러한 화합물을 실시예 212에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 567.2; 실측치; 567.2.

[1835] **실시예 214**

[1836] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(3-플루오로페닐)-8-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

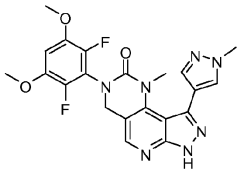


[1837]

[1838] 이러한 화합물을 실시예 212에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 567.2; 실측치; 567.2.

[1839] **실시예 215**

[1840] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-메틸-9-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

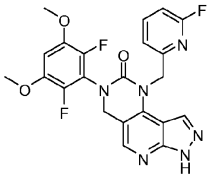


[1841]

[1842] 이러한 화합물을 실시예 69에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 대신에 1-에틸-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피페라진으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 456.2; 실측치; 456.1.

[1843] **실시예 216**

[1844] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(6-플루오로피리딘-2-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



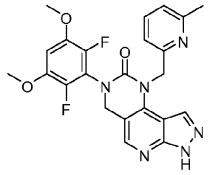
[1845]

[1846] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-(6-플루오로피리딘-2-일)메탄아민 하이드로클로라이드 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{22}H_{18}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대

해 계산된 LC-MS: 471.1; 실측치; 471.0.

[1847] **실시예 217**

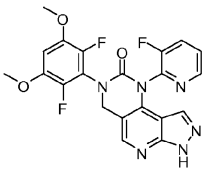
[1848] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-[(6-메틸피리딘-2-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1849] 

[1850] 이러한 화합물을 실시예 85에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-(6-메틸피리딘-2-일)메탄아민 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 467.2; 실측치; 466.9.

[1851] **실시예 218**

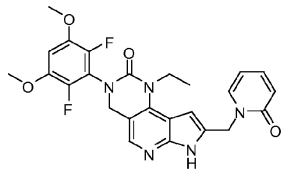
[1852] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(3-플루오로피리딘-2-일)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4',3':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1853] 

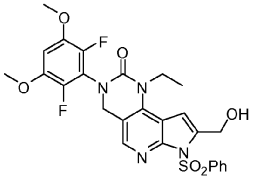
[1854] 이러한 화합물을 실시예 85에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-플루오로피리딘-2-아민 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{21}H_{16}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 457.1; 실측치; 457.1.

[1855] **실시예 219**

[1856] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-[(2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1857] 

[1858] *단계 1: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-(하이드록시메틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1859] 

[1860] 염화메틸렌 (20 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카브알데하이드 (0.60 g, 1.1 mmol, 실시예 126, 단계 2로부터)의 용액에 나트륨 트리아세톡시-보로하이드라이드 (0.80 g, 3.8 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 수성 $NaHCO_3$로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출했다.

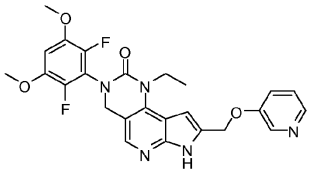
조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 DCM (0-5%) 중 MeOH를 갖는 실리카겔 칼럼상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 (0.40 g, 66%)을 얻었다. $C_{26}H_{25}F_2N_4O_6S$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 559.1; 실측치; 558.9.

[1861] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-[(2-옥소피리딘-1(2H)-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1862] 트리페닐포스핀 (21 mg, 0.079 mmol)을 테트라하이드로푸란 (0.5 mL) 중 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-(하이드록시메틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (22 mg, 0.039 mmol) 및 2-하이드록시피리딘 (7.4 mg, 0.078 mmol)의 용액에 실온에서 부가했다. 테트라하이드로푸란 (0.3 mL) 중 디에틸 아조디카복실레이트 (12 μL, 0.079 mmol)의 용액을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. MeOH (25wt%, 0.1 mL) 중 NaOMe의 용액을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 RP-HPLC (pH = 10)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{25}H_{24}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 496.2; 실측치; 496.0.

[1863] **실시예 220**

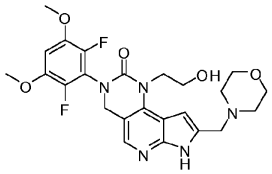
[1864] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-[(피리딘-3-일옥시)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1865] 

[1866] 이러한 화합물을 실시예 219에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-피리디놀 대신에 2-하이드록시피리딘으로 단계 2에서 대체했다. $C_{25}H_{24}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 496.2; 실측치; 496.0.

[1867] **실시예 221**

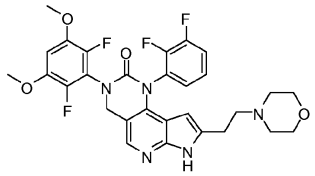
[1868] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-8-(모폴린-4-yl메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

[1869] 

[1870] 이러한 화합물을 실시예 126 (단계 2-4)에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, *1*-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 *(실시예 146, 단계 4로부터)*을 개시 물질로서 사용했다. $C_{24}H_{28}F_2N_5O_5$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 504.2; 실측치; 504.0.

[1871] **실시예 222**

[1872] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2,3-디플루오로페닐)-8-(2-모폴린-4-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

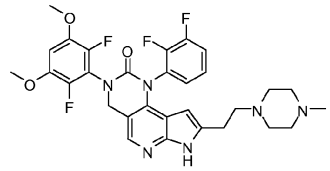


[1873]

[1874] 이러한 화합물을 실시예 196, 단계 1-2에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 2,3-디플루오로아닐린 대신에 2-플루오로-벤젠아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{29}H_{28}F_4N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 586.2; 실측치; 586.0.

[1875] **실시예 223**

[1876] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2,3-디플루오로페닐)-8-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

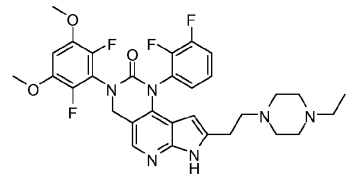


[1877]

[1878] 이러한 화합물을 실시예 222에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{30}H_{31}F_4N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 599.2; 실측치; 599.0.

[1879] **실시예 224**

[1880] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2,3-디플루오로페닐)-8-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

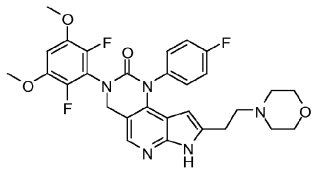


[1881]

[1882] 이러한 화합물을 실시예 222에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-에틸피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{31}H_{33}F_4N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 613.2; 실측치; 613.0.

[1883] **실시예 225**

[1884] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(4-플루오로페닐)-8-(2-모폴린-4-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

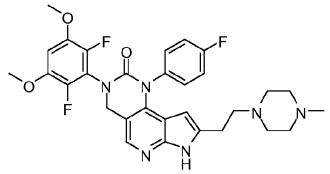


[1885]

[1886] 이러한 화합물을 실시예 196, 단계 1-2에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 4-플루오로-벤젠아민 대신에 2-플루오로-벤젠아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{29}H_{29}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 568.2; 실측치; 568.0.

[1887] **실시예 226**

[1888] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(4-플루오로페닐)-8-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

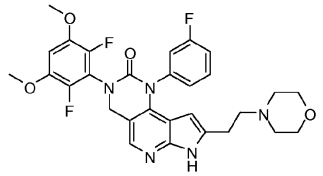


[1889]

[1890] 이러한 화합물을 실시예 225에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 581.2; 실측치; 581.0.

[1891] **실시예 227**

[1892] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(3-플루오로페닐)-8-(2-모폴린-4-일에틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

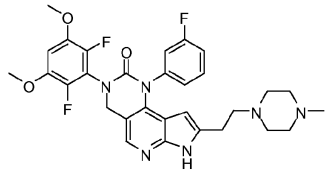


[1893]

[1894] 이러한 화합물을 실시예 196, 단계 1-2에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-플루오로-벤젠아민 대신에 2-플루오로-벤젠아민으로 단계 1에서 대체했다. $C_{29}H_{29}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 568.2; 실측치; 568.0.

[1895] **실시예 228**

[1896] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(3-플루오로페닐)-8-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

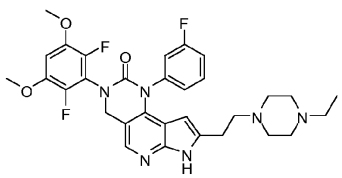


[1897]

[1898] 이러한 화합물을 실시예 227에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-메틸피페라진 대신에 모폴린으로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 581.2; 실측치; 581.0.

[1899] **실시예 229**

[1900] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(3-플루오로페닐)-8-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



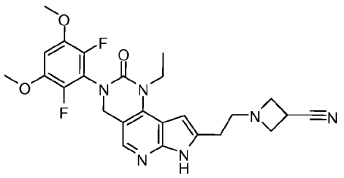
[1901]

[1902] 이러한 화합물을 실시예 227에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 1-에틸피페라진 대신에 모폴린으

로 대체했다. 생성물을 분취 HPLC (pH = 2, 아세토니트릴/물)로 정제했다. $C_{31}H_{34}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 595.3; 실측치; 595.0.

[1903] **실시예 230**

[1904] **1-{2-[3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-2-옥소-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-일]에틸}아제티딘-3-카보니트릴**

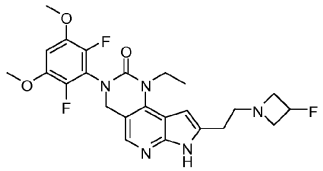


[1905]

[1906] 이러한 화합물을 실시예 71에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 8-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 *(실시예 185, 단계 1)* 및 아제티딘-3-카보니트릴 하이드로클로라이드로 개시했다. $C_{25}H_{27}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 497.2; 실측치 496.9.

[1907] **실시예 231**

[1908] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-8-[2-(3-플루오로아제티딘-1-일)에틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**

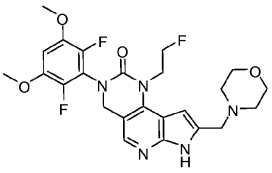


[1909]

[1910] 이러한 화합물을 실시예 71에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 8-브로모-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-에틸-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 *(실시예 185, 단계 1)* 및 3-플루오로아제티딘 하이드로클로라이드로 개시했다. $C_{24}H_{27}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 490.2; 실측치 489.9.

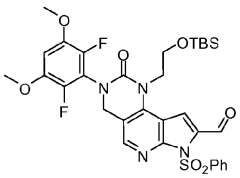
[1911] **실시예 232**

[1912] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-플루오로에틸)-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1913]

[1914] *단계 1: 1-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카브알데하이드*

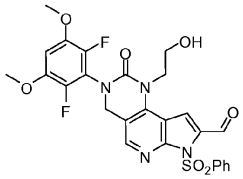


[1915]

[1916] 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중

1-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (456 mg, 0.69 mmol) (*실시예 146, 단계 4*)의 용액에 -78 ℃에서 LDA (새로 제조됨, THF 중 1 M, 1.44 mL)을 부가했다. 혼합물을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반하고, 그 다음 N,N-디메틸포름아미드 (0.77 mL)을 부가했다. 혼합물을 -78 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 포화된 NH_4Cl 용액으로 -78 ℃에서 켄칭했다. 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 추출물을 물 및 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 원하는 생성물 (452 mg) 황색 고형물로서 얻었다. 이것을 직접적으로 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. $C_{32}H_{37}F_2N_4O_7SSi$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 687.2; 실측치 687.2.

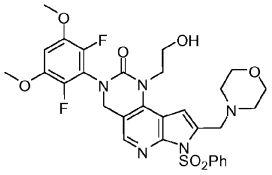
[1917] *단계 2: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카브알데하이드*



[1918]

[1919] 테트라하이드로푸란 (10 mL) 및 물 (2 mL) 중 1-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}에틸)-3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d] 피리미딘-8-카브알데하이드 (430 mg, 0.63 mmol)의 용액에 물 (1.04 mL) 중 12.0 M 염화수소를 부가했다. 수득한 황색 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 중화하고, EtOAc로 추출했다. 조합된 추출물을 염수로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 DCM (구배: 0 내지 60 %) 중 EtOAc로 용출하는 실리카겔 칼럼으로 정제하여 원하는 생성물 (265 mg)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다. $C_{26}H_{23}F_2N_4O_7S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 573.1; 실측치 572.9.

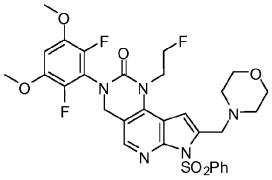
[1920] 단계 3: *3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-8-(모폴린-4-일메틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1921]

[1922] 이러한 화합물을 실시예 110, 단계 1에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-7-(페닐 설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카브알데하이드 및 모폴린으로 개시했다. $C_{30}H_{32}F_2N_5O_7S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 644.2; 실측치 644.0.

[1923] *단계 4: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-플루오로에틸)-8-(모폴린-4-일메틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*



[1924]

[1925] 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-8-(모폴린-4-일메틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (단계 3으로부터)을 DCM (3 mL)에서 용해시켰다. 용액에 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드 (40.0 μL, 0.303 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에

서 2 시간 동안 교반하고, 물로 켄칭하고, DCM으로 추출했다. 유기 층들을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 DCM (0 -10%) 중 메탄올을 갖는 실리카겔 칼럼상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. $C_{30}H_{31}F_3N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 646.2; 실측치 646.0.

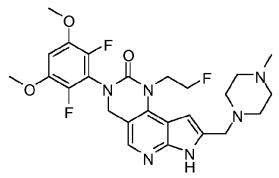
[1926]

[1927] *단계 5: 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-플루오로에틸)-8-(모폴린-4-일메틸)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온*

[1928] 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-플루오로에틸)-8-(모폴린-4-일메틸)-7-(페닐설포닐)-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온 (단계 4로부터)을 THF (2.0 mL)에서 용해시키고, 그 다음 THF 용액 (0.40 mL) 중 1.0 M TBAF를 부가했다. 수득한 용액을 60 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 냉각 후, 용액을 몇 방울의 TFA로 켄칭하고, 메탄올로 희석하고, RP-HPLC (pH = 2)로 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다. $C_{24}H_{27}F_3N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 506.2; 실측치 506.0.

[1929] **실시예 233**

[1930] **3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-플루오로에틸)-8-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1,3,4,7-테트라하이드로-2H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-2-온**



[1931]

[1932] 이러한 화합물을 실시예 232에 대한 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했지만, 3-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-2-옥소-7-(페닐설포닐)-2,3,4,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3',2':5,6]피리도[4,3-d]피리미딘-8-카브알데하이드 (*실시예 232, 단계 2*)으로 개시하고 1-메틸-피페라진 대신에 모폴린으로 단계 3에서 대체했다. $C_{25}H_{30}F_3N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z에 대해 계산된 LC-MS: 519.2; 실측치 519.0.

[1933] **실시예 A**

[1934] **FGFR 효소 분석**

[1935] 예시된 화합물의 억제제 효능을, 생성물 형성을 검출하는 FRET 측정을 이용하여 펩타이드 인산화를 측정하는 효소 분석에서 측정하였다. 억제제를 DMSO에서 연속 희석하고 0.5 μL의 부피를 384-웰 플레이트의 웰로 옮겼다. FGFR3의 경우, 분석 완충제(50 mM HEPES, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 0.01% Tween-20, 5 mM DTT, pH 7.5)에 희석된 10 μL 부피의 FGFR3 효소(밀리포어)를 플레이트에 첨가하고 5-10분간 전배양하였다. 적절한 대조군(효소 블랭크 및 억제제가 없는 효소)을 플레이트에 포함시켰다. 분석 완충제 내에 바이오티닐화된 EQEDEPEGDYFEWLE 펩타이드 기질(서열번호: 1) 및 ATP(각각 500 nM 및 140 μM의 최종 농도)를 함유하는 10 μL 용액을 첨가하여 분석을 개시하였다. 상기 플레이트를 25℃에서 1시간 동안 배양하였다. 10 μL/웰의 켄치 용액(50 mM Tris, 150 mM NaCl, 0.5 mg/mL BSA, pH 7.8; 3.75 nM Eu-antibody PY20 및 180 nM APC-스트렙타비딘에서 Perkin Elmer Lance 시약을 갖는 30 mM EDTA)을 첨가하여 반응을 중단하였다. PheraStar 플레이트 리더(BMG Labtech) 상에서 웰을 스캐닝하기 전에 플레이트를 ~1시간 동안 평형화하였다.

[1936] FGFR1 및 FGFR2를 하기 효소 및 ATP 농도 변화를 갖는 동등한 조건 하에서 측정하였다: FGFR1, 각각 0.02 nM 및 210 μM, 및 FGFR2, 각각 0.01 nM 및 100 μM. 상기 효소를 밀리포어 또는 인비트로겐으로부터 구입하였다.

[1937] GraphPad prism3을 사용하여 데이터를 분석하였다. 상기 데이타를 가변 기울기를 갖는 에스자형 용량-반응에 대한 방정식에 핏팅함으로써 IC_{50} 값을 도출하였다. Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^((LogIC$_{50}$-X)*HillSlope)), 상기 식에서 X는 농도의 로그이고 Y는 반응이다. 1 μM 이하의 IC_{50}을 갖는 화합물은 활성인 것으로 간주된다.

[1938] 본 발명의 화합물은 상기-기재된 분석에 따라 FGFR1, FGFR2, 및 FGFR3 중 하나 이상의 억제제인 것으로 확인되

었다. IC_{50} 데이터가 표 1에 제공되어 있다. 기호 "+"는 100 nM 미만의 IC_{50}을 가리키고 기호 "++"는 100 내지 500 nM의 IC_{50}을 가리킨다.

표 1

[1939]

실시예	FGFR1 IC50(nM)	FGFR2 IC50(nM)	FGFR3 IC50(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	+	+	+
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	+	+	+
81	+	+	+
82	+	+	+
83	+	+	+
84	+	+	+
85	+	+	+
86	+	+	+
87	+	+	+
88	+	+	+
89	+	+	+
90	+	+	+
91	+	+	+
92	+	+	+
93	+	+	+
94	+	+	+
95	+	+	+
96	+	+	+
97	+	+	+
98	+	+	+
99	+	+	+
100	+	+	+
101	+	+	+
102	+	+	+
103	+	+	+
104	+	+	+
105	+	+	+
106	+	+	+
107	+	+	+
108	+	+	+
109	+	+	+
110	+	+	+

111	+	+	+
112	+	+	+
113	+	+	+
114	+	+	+
115	+	+	+
116	+	+	+
117	+	+	+
118	+	+	+
119	+	+	+
120	+	+	+
121	+	+	+
122	+	+	+
123	+	+	+
124	+	+	+
125	+	+	+
126	+	+	+
127	+	+	+
128	+	+	+
129	+	+	+
130	+	+	+
131	+	+	+
132	+	+	+
133	+	+	+
134	+	+	+
135	+	+	+
136	+	+	+
137	+	+	+
138	+	+	+
139	+	+	+
140	+	+	+
141	+	+	+
142	+	+	+
143	+	+	+
144	+	+	+
145	+	+	+
146	+	+	+
147	+	+	+
148	+	+	+
149	+	+	+
150	+	+	+
151	+	+	+
152	+	+	+
153	+	+	+
154	+	+	+
155	+	+	+
156	+	+	+
157	+	+	+
158	+	+	+
159	+	+	+
160	+	+	+
161	+	+	+
162	+	+	+
163	+	+	+
164	+	+	+
165	+	+	+
166	+	+	+
167	+	+	+
168	+	+	+

169	+	+	+
170	+	+	+
171	+	+	+
172	+	+	+
173	+	+	+
174	+	+	+
175	+	+	+
176	+	+	+
177	+	+	+
178	+	+	+
179	+	+	+
180	+	+	+
181	+	+	+
182	+	+	+
183	+	+	+
184	+	+	+
185	+	+	+
186	+	+	+
187	+	+	+
188	+	+	+
189	+	+	+
190	+	+	+
191	+	+	+
192	+	+	+
193	+	+	+
194	+	+	+
195	+	+	+
196	+	+	+
197	+	+	+
198	+	+	+
199	+	+	+
200	+	+	+
201	+	+	+
202	+	+	+
203	+	+	+
204	+	+	+
205	+	+	+
206	+	+	+
207	+	+	+
208	+	+	+
209	+	+	+
210	+	+	+
211	+	+	+
212	+	+	+
213	+	+	+
214	+	+	+
215	+	+	+
216	+	+	+
217	+	+	+
218	+	+	+
219	+	+	+
220	+	+	+
221	+	+	+
222	+	+	+
223	+	+	+
224	+	+	+
225	+	+	+
226	+	+	+

227	+	+	+
228	+	+	+
229	+	+	+
230	+	+	+
231	+	+	+
232	+	+	+
233	+	+	+

[1940] **실시예 BFGFR 세포 증식/생존 분석**

[1941] 생존을 위해 FGFR 신호전달에 대해 의존적인 세포의 성장을 억제하는 예시적인 화합물의 능력을 생존력 분석을 이용하여 측정하였다. 마우스 프로-B Ba/F3 세포(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen로부터 얻음)를 전장 인간 FGFR3을 인코딩하는 플라스미드로 안정적으로 형질감염시켜 재조합 세포주 과발현 인간 FGFR3을 개발하였다. 세포를 퓨로마이신 내성 및 헤파린 및 FGF1의 존재하에 증식에 대해 순차적으로 선택하였다. 단일 세포 클론을 분리하고 FGFR3의 기능 발현에 대해 규명하였다. 이 Ba/F3-FGFR3 클론은 세포 증식 분석에서 사용되며, 화합물은 세포 증식/생존을 억제하는 그의 능력에 대해 스크리닝된다. Ba/F3-FGFR3 세포를 2% FBS, 20 μg/mL 헤파린 및 5 ng/mL FGF1을 함유하는 RPMI1640 배지에서 3500 세포/웰로 96웰, 검정색 세포 배양판 내로 시딩한다. 상기 세포를 100 μL/웰의 최종 부피로 10μL의 10X 농도의 연속으로 희석된 화합물(5 mM DSMO 도트(dots)로부터 혈청이 결여된 배지로 희석됨)로 처리하였다. 72시간 배양 후, 세포의 ATP 수준을 측정하는 100 μL의 Cell Titer Glo® 시약(Promega Corporation)을 각 웰에 첨가한다. 교반하면서 20분간 배양 후, 플레이트 리더 상에서 발광을 판독한다. 발광 판독값을 DMSO 처리된 대조군 웰들 대비 퍼센트 억제로 전환하고, 상기 데이타를 가변 기울기를 갖는 에스자형 용량-반응을 위한 방정식에 핏팅함으로써 GraphPad Prism 소프트웨어를 이용하여 IC_{50} 값을 계산한다. 10 μM 이하의 IC_{50}을 갖는 화합물이 활성인 것으로 간주된다. KMS-11(다발성 골수종, FGFR3 전좌), RT112(방광암, FGFR3 과발현), KatoIII(위암, FGFR2 유전자 증폭), 및 H-1581(폐, FGFR1 유전자 증폭)을 포함하는 다양한 종양 유형을 대표하는 세포주들을 유사한 증식 분석에서 사용한다. 일부 실험에서, Cell Titer Glo 대신에 MTS 시약, 세포 Titer 96® AQueous 온 Solution Reagent (Promega Corporation)가 333 μg/mL의 최종 농도로 첨가되며 플레이트 리더 상에서 490/650 nm에서 판독된다. 5 μM 이하의 IC_{50}을 갖는 화합물이 활성인 것으로 간주된다.

[1942] **실시예 C**

[1943] **세포 기반 FGFR 인산화 분석**

[1944] 관련된 세포주(Ba/F3-FGFR3, KMS-11, RT112, KatoIII, H-1581 암 세포주 및 HUVEC 세포주)에서 FGFR 인산화에 대한 화합물의 억제 효과는 FGFR 인산화에 대해 특이적인 면역분석을 이용하여 평가될 수 있다. 세포를 세포주에 따라 4 내지 18시간 동안 감소된 혈청(0.5%) 및 FGF1이 없는 배지에서 기아시킨 다음, 1-4시간 동안 다양한 농도의 개별적인 억제제로 처리한다. Ba/F3-FGFR3 및 KMS-11과 같은 일부 세포주의 경우, 세포를 헤파린(20 μg/mL) 및 FGF1(10 ng/mL)으로 10분간 자극한다. 4℃에서 프로테아제 및 포스파타제 억제제[50 mM HEPES(pH 7.5), 150 mM NaCl, 1.5 mM $MgCl_2$, 10% 글리세롤, 1% Triton X-100, 1 mM 나트륨 오르토바나데이트, 1 mM 나트륨 플루오라이드, 아프로티닌(2 μg/mL), 류펩틴(2 μg/mL), 펩스타틴 A(2 μg/mL), 및 페닐메틸설포닐 플루오라이드(1 mM)]를 갖는 세포용해 완충액에서 배양함으로써 전체 세포 단백질 추출물을 제조한다. 단백질 추출물을 14,000 x g에서 10분간 원심분리하여 세포성 잔해를 제거하고, BCA(bicinchoninic acid) 마이크로플레이트 분석 시약(Thermo Scientific)을 이용하여 정량한다.

[1945] 단백질 추출물에서의 FGFR 수용체의 인산화를 웨스턴 블랏팅, 효소-결합 면역분석(ELISA) 또는 비드-기반 면역분석(Luminex)을 포함하는 면역분석을 이용하여 결정하였다. 인산화된 FGFR2의 검출을 위해, 상업적 ELISA 키트 DuoSet IC 인간 포스포-FGF R2α ELISA 분석(R&D 시스템, Minneapolis, MN)이 사용될 수 있다. 분석을 위해, KatoIII 세포를 0.2% FBS 보강된 Iscove 배지(100 μL당 50,000 세포 / 웰)에 도말하여 96-웰 편평한 바닥 조직 배양 처리된 플레이트(Corning, Corning, NY)로 놓고, 시험 화합물의 농도 범위의 존재 또는 부재하에, 37℃, 5% CO_2에서 4시간 동안 배양하였다. 200 μL의 차가운 PBS를 첨가하고 원심분리하여 상기 분석을 중지시켰다. 상기 세정된 세포를 차가운 얼음 상에서 30분간 프로테아제 억제제(Calbiochem, #535140) 및 PMSF(Sigma, #P7626)를 갖는 세포 용해 완충제(Cell Signaling, #9803)에 용해시킨다. 세포 용해물을 DuoSet IC 인간 포스포-FGF R2α ELISA 분석 키트로 분취량을 시험하기 전에 -80℃에서 냉동시켰다. GraphPad prism3을

사용하여 데이터를 분석하였다. 상기 데이타를 가변 기울기를 갖는 에스자형 용량-반응에 대한 방정식에 핏팅함으로써 IC_{50} 값을 도출하였다.

[1946] 인산화된 FGFR3의 검출을 위해, 비드 기반 면역분석을 개발하였다. 항-인간 FGFR3 마우스 mAb(R&D Systems, cat#MAB7661)를 Luminex MAGplex 마이크로구형체, 비드 영역 20에 접합하고 포획 항체로서 사용하였다. RT-112 세포를 다중-웰 조직 플레이트 내로 시딩하고 70% 밀집도까지 배양하였다. 세포를 PBS로 세정하고 RPMI + 0.5% FBS에서 18시간 동안 기아시켰다. 10 ng/mL 인간 FGF1 및 20 μg/mL 헤파린으로 10분간 자극하기 전에, 37℃, 5% CO_2에서 1시간 동안 10 μL의 10X 농도의 연속 희석된 화합물로 세포를 처리하였다. 세포를 차가운 PBS로 세정하고 세포 추출 완충제(Invitrogen)로 용해시키고 원심분리하였다. 청징된 상청액을 분석 때까지 -80℃에서 냉동시켰다.

[1947] 분석을 위해, 세포 용해물을 분석 희석제에 1:10으로 희석하고 플레이트 진탕기 상에서 실온에서 2시간 동안 96-웰 필터 플레이트에서 포획 항체-결합된 비드와 함께 배양한다. 플레이트를 진공 매니폴드를 이용하여 3회 세정하고 교반하면서 실온에서 1시간 동안 항-포스포-FGF R1-4(Y653/Y654) 토끼 폴리클로날 항체(R&D Systems cat# AF3285)와 함께 배양한다. 플레이트를 3회 세정한다. 상기 희석된 리포터 항체, 염소 항-토끼-RPE 접합된 항체(Invitrogen Cat. # LHB0002)를 첨가하고 교반하면서 30분간 배양한다. 플레이트를 3회 세정한다. 비드를 실온에서 5분간 교반하면서 세척 완충제에 현탁한 다음, 샘플 당 50 이벤트, 게이트 셋팅 7500-13500을 카운트하는 Luminex 200 기기 세트 상에서 판독한다. 데이타는 형광 세기(MFI)로서 표시된다. 화합물 처리된 샘플로부터의 MFI를 DMSO 대조군으로부터 MFI 값으로 나누어 퍼센트 억제를 결정하고, GraphPad Prism 소프트웨어를 이용하여 IC_{50} 값을 계산한다. 1 μM 이하의 IC_{50}을 갖는 화합물은 활성인 것으로 간주된다.

[1948] **실시예 D**

[1949] **FGFR 세포 기반 신호전달 분석**

[1950] FGFR의 활성화는 Erk 단백질의 인산화를 야기한다. pErk의 검출을 제조자의 프로토콜에 따라 Cellu'Erk HTRF(Homogeneous Time Resolved Fluorescence) 분석(CisBio)을 이용하여 관찰한다. KMS-11 세포를 0.25% FBS를 갖는 RPMI 배지에서 40,000 세포/웰로 96-웰 플레이트 내로 시딩하고 2일간 기아시킨다. 배지를 흡인하고 세포를 30 μL/웰의 최종 부피로 30 μL의 1X 농도의 연속 희석된 화합물(5 mM DSMO dots로부터 혈청이 결여된 배지로 희석됨)로 처리하고 45분간 배양한다. 각 웰에 10 μL의 헤파린(100 μg/mL) 및 FGF1(50 ng/mL)을 첨가하여 세포를 자극하고 실온에서 10분간 배양한다. 용해 후, 분취량의 세포 추출물을 384-웰 저용량 플레이트로 옮기고, 4 μL의 검출 시약을 부가한 다음, 실온에서 3시간 동안 배양한다. 플레이트를 HTRF에 대한 셋팅을 갖는 PheraStar 기기 상에서 판독한다. 상기 정규화된 형광 판독값을 DMSO 처리된 대조군 웰들 대비 퍼센트 억제로 전환하고, GraphPad Prism 소프트웨어를 이용하여 IC_{50} 값을 계산한다. 1 μM 이하의 IC_{50}을 갖는 화합물은 활성인 것으로 간주된다.

[1951] **실시예 E**

[1952] **VEGFR2 키나아제 분석**

[1953] 40 μL 효소 반응을 25℃에서 1시간 동안 검정색 384 웰 폴리스티렌 플레이트에서 수행한다. 웰들을 DMSO 중의 0.8 μL의 시험 화합물로 도트한다. 분석 완충제는 50 mM Tris, pH 7.5, 0.01% Tween-20, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 5 mM DTT, 0.5 μM 바이오틴-라벨링된 EQEDEPEGDYFEWLE 펩타이드 기질(서열번호: 1), 1 mM ATP, 및 0.1 nM 효소(밀리포어 카탈로그 번호 14-630)를 함유한다. 225 nM LANCE 스트렙타비딘 Surelight® APC(PerkinElmer 카탈로그 번호 CR130-100) 및 4.5 nM LANCE Eu-W1024 항 포스포티로신(PY20) 항체(PerkinElmer 카탈로그 번호 AD0067)를 갖는 20 μL 스톱 완충제(50 mM Tris, pH= 7.8, 150 mM NaCl, 0.5 mg/mL BSA, 45 mM EDTA)를 첨가하여 반응을 중지시킨다. 실온에서 20분 배양 후, 플레이트를 PheraStar FS 플레이트 리더(BMG Labtech) 상에 판독한다. IC_{50} 값은 상기 데이터를 가변 기울기를 갖는 에스자형 용량-반응에 대한 방정식에 핏팅함으로써 GraphPad Prism을 이용하여 계산될 수 있다. 1 μM 이하의 IC_{50}을 갖는 화합물은 활성인 것으로 간주된다.

[1954] 본원에 기재된 것 이외에 본 발명의 다양한 변형이 이전의 설명으로부터 당해분야의 숙련가에게 분명할 것이다. 그와 같은 변형은 또한 부가된 청구항들의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다. 본원에 인용된 모든 특허, 특허출원, 및 공보를 포함하는 각 참고문헌은 그 전체가 참고로 본원에 통합되어 있다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> INCYTE CORPORATION

<120> SUBSTITUTED TRICYCLIC COMPOUNDS AS FGFR
INHIBITORS

<130> 20443-0257WO1

<150> US 61/659,245

<151> 2012-06-13

<150> US 61/691,463

<151> 2012-08-21

<150> US 61/740,012

<151> 2012-12-20

<150> US 61/774,841

<151> 2013-03-08

<160> 1

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic peptide

<400> 1

Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu

1 5 10 15