

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)****(11) 공개번호** 10-2022-0066922  
**(43) 공개일자** 2022년05월24일

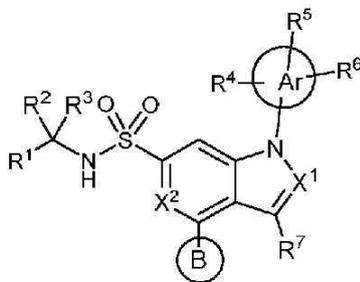
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 417/04 (2006.01) A61K 31/433 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)  
A61K 31/501 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 491/107 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 417/04 (2013.01)  
A61K 31/433 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7012903  
(22) 출원일자(국제) 2020년09월18일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년04월18일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/051486  
(87) 국제공개번호 WO 2021/055744  
국제공개일자 2021년03월25일
- (30) 우선권주장  
62/903,438 2019년09월20일 미국(US)
- (71) 출원인  
아이디어야 바이오사이언시스 인코포레이티드  
미국 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 쇼라인 코  
트 7000 스위트 350 (우: 94080)
- (72) 발명자  
서튼, 주니어, 제임스 클리포드  
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌 프란시스코 쇼  
라인 코트 7000 스위트 350  
덜런, 마이클 패트릭  
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌 프란시스코 쇼  
라인 코트 7000 스위트 350
- (74) 대리인  
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 PARG 억제제로서 4-치환된 인돌 및 인다졸 설폰아미도 유도체

**(57) 요약**

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:

상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, Ar, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, 및 고리 B는 본원에 제공된 바와 같은 의미를 갖는다.

제공된 화합물은 유용한 폴리 ADP-리보스 글리코하이드롤라제(PARG) 억제제이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/4439* (2013.01)  
*A61K 31/497* (2013.01)  
*A61K 31/501* (2013.01)  
*A61K 31/506* (2013.01)  
*A61K 31/5377* (2013.01)  
*A61K 31/551* (2013.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*C07D 417/14* (2013.01)  
*C07D 491/107* (2013.01)

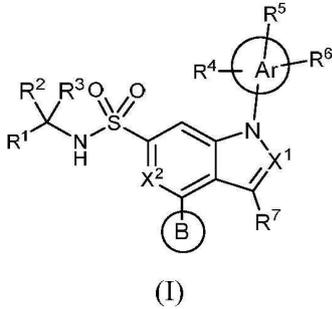
---

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

$X^1$ 은 N 또는  $CR^8$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^8$ 은 수소, 할로,  $C_{1-2}$  알킬, 및  $C_{1-2}$  할로알킬이고;

$X^2$ 은 N, CH, 및 CF로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^1$ 은 수소, 시아노, 포르밀,  $-CONH_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OC_{1-2}$  알킬,  $C_{1-2}$  알킬, 및  $C_{1-2}$  할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^2$  및  $R^3$ 은  $C_{1-2}$  알킬이거나;

$R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필을 형성하고;

Ar은 5-원 헤테로아릴이고;

$R^4$ 은  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  할로알킬, 하이드록시 $C_{1-3}$ 알킬,  $-C(O)H$  및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^5$  및  $R^6$ 은 각각 독립적으로 부재이거나, 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로,  $C_{1-6}$  할로알킬, 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^7$ 은 수소, 중수소, 할로,  $C_{1-6}$  알킬, 및  $C_{1-6}$  할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

고리 B는  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 융합된 헤테로사이클릴, 스피로 헤테로사이클릴, 또는 브릿징된 헤테로사이클릴이고, 여기서 고리 B의 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 융합된 헤테로사이클릴, 스피로 헤테로사이클릴, 및 브릿징된 헤테로사이클릴은  $R^a$ ,  $R^b$ , 및/또는  $R^c$ 로 치환되고, 여기서  $R^a$ 는 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시, 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴,  $-C(O)R^d$  (여기서,  $R^d$ 는 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴임),  $-C(O)OR^e$  (여기서,  $R^e$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬임),  $-C(O)NR^fR^g$  (여기서,  $R^f$  및  $R^g$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 아미노 $C_{1-6}$  알킬, 및 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되거나;  $R^f$  및  $R^g$ 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성함), 또는  $-S(O)_2NR^hR^i$  (여기서,  $R^h$  및  $R^i$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 아미노 $C_{1-6}$  알킬, 또는 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되거나;  $R^h$  및  $R^i$

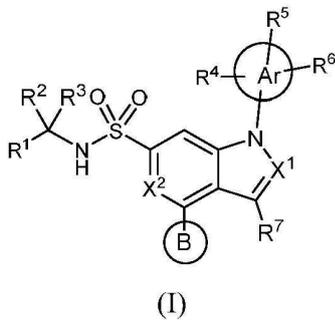
는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성함)이고, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되거나;

고리 B는 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 및/또는 R<sup>c</sup>로 치환된 5 또는 6 원 헤테로사이클릴이고, 여기서 R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>는 인접한 고리 정점에 있고, 결합되어 N, O, 및 S로부터 선택된 0 내지 2 개의 추가 헤테로원자 고리 정점을 갖는 4 내지 6 원 헤테로사이클릴을 형성하고, R<sup>a</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, -C(O)R<sup>d</sup> (여기서, R<sup>d</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴임), -C(O)OR<sup>e</sup> (여기서, R<sup>e</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬임), -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> (여기서, R<sup>f</sup> 및 R<sup>g</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아미노C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택되거나; R<sup>f</sup> 및 R<sup>g</sup>는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성함), 및 -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>h</sup>i (여기서, R<sup>h</sup> 및 R<sup>i</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아미노C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택되거나; R<sup>h</sup> 및 R<sup>i</sup>는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성함)로부터 선택되고;

추가로 R<sup>a</sup>의 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴; R<sup>d</sup>의 페닐, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릭, R<sup>f</sup> 및 R<sup>g</sup>에 의해 이들이 부착되는 질소와 결합하여 형성된 헤테로사이클릴, 및 R<sup>h</sup> 및 R<sup>i</sup>에 의해 이들이 부착되는 질소와 결합하여 형성된 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 비치환되거나, C<sub>1-6</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 또는 3 개의 치환기로 치환된다.

**청구항 2**

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

X<sup>1</sup>은 N 또는 CR<sup>8</sup>으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sup>8</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 알킬, 및 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이고;

X<sup>2</sup>는 N, CH, 및 CF로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>1</sup>은 수소, 시아노, 포르밀, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OC<sub>1-2</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 알킬, 및 C<sub>1-2</sub> 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 C<sub>1-2</sub> 알킬이거나;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필을 형성하고;

Ar은 5-원 헤테로아릴이고;

$R^4$ 는  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  할로알킬, 하이드록시 $C_{1-3}$ 알킬,  $-C(O)H$  및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^5$  및  $R^6$ 는 각각 독립적으로 부재이거나, 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로,  $C_{1-6}$  할로알킬, 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^7$ 은 수소, 중수소, 할로,  $C_{1-6}$  알킬, 및  $C_{1-6}$  할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

고리 B는  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 융합된 헤테로사이클릴, 스피로 헤테로사이클릴, 또는 브릿징된 헤테로사이클릴이고, 여기서 고리 B의 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 융합된 헤테로사이클릴, 스피로 헤테로사이클릴, 및 브릿징된 헤테로사이클릴은  $R^a$ ,  $R^b$ , 및/또는  $R^c$ 로 치환되고, 여기서  $R^a$ 는 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시, 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴,  $-C(O)R^d$  (여기서,  $R^d$ 는 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴임),  $-C(O)OR^e$  (여기서,  $R^e$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬임),  $-C(O)NR^fR^g$  (여기서,  $R^f$  및  $R^g$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 아미노 $C_{1-6}$  알킬, 및 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되거나;  $R^f$  및  $R^g$ 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성함), 또는  $-S(O)_2NR^hR^i$  (여기서,  $R^h$  및  $R^i$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 아미노 $C_{1-6}$  알킬, 또는 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되거나;  $R^h$  및  $R^i$ 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성함)이고,  $R^b$  및  $R^c$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로,  $C_{1-6}$  할로알킬, 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 선택되고;

추가로  $R^a$ 의 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴;  $R^d$ 의 페닐, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릭,  $R^f$  및  $R^g$ 에 의해 이들이 부착되는 질소와 결합하여 형성된 형성된 헤테로사이클릴, 및  $R^h$  및  $R^i$ 에 의해 이들이 부착되는 질소와 결합하여 형성된 형성된 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 비치환되거나,  $C_{1-6}$  알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로,  $C_{1-6}$  할로알킬, 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 또는 3 개의 치환기로 치환된다.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서,  $X^1$ 이 N인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 4**

제1항 또는 제2항에 있어서,  $X^1$ 이  $CR^8$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 5**

제4항에 있어서,  $R^8$ 이 수소, 플루오로, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 또는 트리플루오로메틸인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 6**

제4항에 있어서,  $R^8$ 이 수소인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^2$ 가 CH 또는 CF인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 8**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^2$ 가 N인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 이 수소, 시아노, 메틸, 또는 에틸인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 10**

제9항에 있어서,  $R^1$ 이 수소인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 11**

제9항에 있어서,  $R^1$ 이 시아노인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 12**

제9항에 있어서,  $R^1$ 이 메틸인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^7$ 이 수소, 중수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 디플루오로메틸, 또는 트리플루오로메틸인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 14**

제13항에 있어서,  $R^7$ 이 수소, 클로로, 또는 플루오로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 가  $C_{1-2}$  알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 16**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 가 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필을 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Ar이 이미다졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 티아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 또는 1,3,4-티아디아졸릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 18**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Ar이 1,3,4-티아디아졸-2-일인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 가 분자의 나머지의 질소 원자에 부착된 Ar의 원자에 대해 메타인 Ar의 탄소 원자에 부착되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 20**

제19항에 있어서,  $R^4$ 가 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 시아노, 또는 C(O)H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 21**

제19항에 있어서,  $R^4$ 가 디플루오로메틸, 시아노, 또는  $C(O)H$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 22**

제19항에 있어서,  $R^4$ 가 디플루오로메틸인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^5$  및  $R^6$ 가 수소 또는 부재인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가  $R^a$ ,  $R^b$ , 및/또는  $R^c$ 로 치환된 페닐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 25**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가  $R^a$ ,  $R^b$ , 및/또는  $R^c$ 로 치환된 헤테로아릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 고리 B가 이미다졸릴, 피리다지닐, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 또는 인다졸릴이고, 각각의 고리가  $R^a$ ,  $R^b$ , 및/또는  $R^c$ 로 치환되고, 여기서  $R^a$ 가 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로,  $C_{1-6}$  할로알킬, 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬, 헤테로아릴,  $-C(O)R^d$  (여기서,  $R^d$ 는 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴임),  $-C(O)OR^e$  (여기서,  $R^e$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬임),  $-C(O)NR^fR^g$  (여기서,  $R^f$  및  $R^g$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 아미노 $C_{1-6}$  알킬, 및 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬로부터 선택됨)이고,  $R^b$  및  $R^c$ 가 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로,  $C_{1-6}$  할로알킬, 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 선택되고; 추가로  $R^a$ 의 헤테로아릴;  $R^d$ 의 페닐, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 비치환되거나,  $C_{1-6}$  알킬, 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 또는 3 개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 27**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가  $R^a$ ,  $R^b$ , 및/또는  $R^c$ 로 치환된 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 고리 B가 모르폴리닐, 1,1-디옥소티오모르폴라날, 아제티닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 6-옥소-1,6-디하이드로피리디닐, 또는 피페라지닐이고, 각각의 고리가  $R^a$ ,  $R^b$ , 및/또는  $R^c$ 로 치환되고, 여기서  $R^a$ 가 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로,  $C_{1-6}$  할로알킬, 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬, 헤테로아릴,  $-C(O)R^d$  (여기서,  $R^d$ 는 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴임),  $-C(O)OR^e$  (여기서,  $R^e$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬임),  $-C(O)NR^fR^g$  (여기서,  $R^f$  및  $R^g$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 아미노 $C_{1-6}$  알킬, 및 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬로부터 선택됨)이고,  $R^b$  및  $R^c$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬,

하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되고; 추가로 R<sup>a</sup>의 헤테로아릴; R<sup>d</sup>의 페닐, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 비치환되거나, C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 또는 3 개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 29**

제27항 또는 제28항에 있어서, R<sup>a</sup>가 고리 원자에 대해 파라인 고리 B의 원자에 부착되어 분자의 나머지에 고리 B를 부착하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 30**

제29항에 있어서, R<sup>a</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 하이드록시, 할로, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, 헤테로아릴, -C(O)R<sup>d</sup> (여기서, R<sup>d</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴임), -C(O)OR<sup>e</sup> (여기서, R<sup>e</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬임), -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> (여기서, R<sup>f</sup> 및 R<sup>g</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 및 아미노C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택됨)이고, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 할로로부터 선택되고; 추가로 R<sup>a</sup>의 헤테로아릴; R<sup>d</sup>의 헤테로사이클릭은 비치환되거나, C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 또는 3 개의 치환기로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 31**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 바이사이클릭 헤테로사이클릴, 융합된 헤테로사이클릴, 스피로 헤테로사이클릴, 또는 브릿징된 헤테로사이클릴이고, 각각의 고리는 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 및/또는 R<sup>c</sup>로 치환되거나; 고리 B가 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 및/또는 R<sup>c</sup>로 치환된 5 내지 6 원 헤테로사이클릴이고, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>가 인접한 고리 정점에 있고, 결합하여 N, O, 및 S로부터 선택된 0 개 내지 2 개의 추가의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 4 내지 6 원 헤테로사이클릴을 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 고리 B가 2-옥사스피로[3.5]논-6-엔-7-일, 2-옥사스피로[3.5]논-7-일, 2-옥사-8-아자스피로[4.5]테크-8-일, 9-옥사-3-아자스피로[5.5]운데크-3-일, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥트-6-일, 1-옥사-7-아자스피로[3.5]논-7-일, 1-옥사-8-아자스피로[4.5]테크-8-일, 6-옥사-2-아자스피로[3.3]헵트-2-일, 2,8-디아자스피로[4.5]테크-8-일, 7-옥사-3-아자바이사이클로[3.3.0]옥트-3-일, 8-옥사-3-아자바이사이클로[4.3.0]논-3-일, 2-옥사-6-아자스피로[3.5]논-6-일, 7-옥소-3,6,8-트리아자바이사이클로[4.3.0]논-3-일, 3-피롤리노[3,4-c]피라졸-2-일, 3,6-디아자바이사이클로[3.1.1]헵트-3-일, 2,7-디아자스피로[3.5]논-7-일이고, 각각의 고리가 R<sup>a</sup>로 임의로 치환되고, 여기서 R<sup>a</sup>가 수소 또는 알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 33**

제1항에 있어서, 상기 화합물이 표 1에서의 군으로부터 또는 실시예 1 내지 115로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 34**

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

**청구항 35**

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 상기 대상체에 유효량의 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] **관련 출원에 대한 상호-참조**

[0002] 본 출원은 2019년 9월 20일에 출원된 미국 가출원 번호 62/903,438의 35 U.S.C. § 119(e) 하에 우선권을 주장하며, 상기 출원은 모든 목적 상 전체가 본원에 인용에 의해 포함된다.

[0003] **미 연방 정부 후원 연구 및 개발 하에 이루어진 발명에 대한 권리에 관한 진술**

[0004] 해당사항 없음

[0005] **컴팩트 디스크로 제출된 "서열 목록", 표, 또는 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 대한 참조**

[0006] 해당사항 없음

**배경 기술**

[0007] 암은 제어되지 않고 조절되지 않은 세포 증식에 의해 야기된다. 이와 같은 빠른 속도의 증식의 결과는 종종 종양 내에서 높은 수준의 산화 스트레스를 유발하여 DNA를 손상시키고 훨씬 증가된 돌연변이율을 유발한다. 따라서, 종양 세포는 DNA 손상 수리 메커니즘에 연관되어 있고 이에 매우 의존적이다.

[0008] 단일-가닥 절단(SSB)은 세포에서 발생하는 가장 흔한 유형의 병변이며, PARP와 함께 PARG(폴리 ADP-리보스 글리코하이드롤라제)는 단일 가닥 절단 수리(SSBR) 및 염기 절단 수리(BER)로 일컬어지는 다른 수리 메커니즘에서 다수의 다른 단백질과 함께 관여한다.

[0009] 단일 가닥 DNA 수리 동안 가장 초기 사건 중 하나는 PARP(폴리 ADP-리보스 폴리머라제)의 절단 및 PARP 자체 상에서 폴리 ADP-리보스(PAR)의 신속한 합성이다. 이러한 분자 구조는 초기에 다른 DNA 수리 단백질인 XRCC1을 모집하는 신호 역할을 한 다음 절단을 수리할 것이다(Mortusewicz, Fouquerel et al. 2011). 이러한 PAR 쇄에 의해 개시되는 신호는 효소인 PAR 글리코하이드롤라제 (PARG)에 의해 신속하게 분해되기 때문에 수명이 짧다. PARP가 PAR에 결합하면, 이의 촉매 활성이 감소되고 따라서 PARG 활성은 PARP를 이의 촉매적으로 활성인 형태로 회복시키는데 도움을 준다(Curtin and Szabo 2013).

[0010] PARG는 핵, 미토콘드리아 및 세포질에 존재하는 이소형(isoform)을 갖는 단일 유전자로서 존재한다. 미토콘드리아에 국재화된 ARH3만이 글리코하이드롤라제 활성을 갖는 다른 단백질로 유일하게 알려져 있다(Mashimo, Kato et al. 2014). 주로 DNA 수리에서 이의 직접적인 역할로 알려져 있지만, PARG는 스플라이싱, 전사 및 후성 경로에서 PAR 신호전달에 영향을 미친다(Ji and Tulin 2009) (Le May, Iltis et al. 2012) (Dahl, Maturi et al. 2014) (Guastafierro, Catizone et al. 2013) (Caiafa, Guastafierro et al. 2009).

[0011] 암 세포는 다른 DNA 수리 메커니즘이 비-기능적일 때 특정 DNA 수리 경로에 중독될 수 있다. 이중 가닥 절단 수리에 관련된 단백질에 돌연변이가 있는 종양은 종종 SSBR의 PARP 억제제에 보다 민감하다. 이미 PARG 결핍이 SSBR을 억제하고 BRCA2-결핍 세포의 생존을 감소시킨다는 몇몇 증거가 있다(Fathers, Drayton et al. 2012). 그러나, 다른 종양 돌연변이는 이중 가닥 DNA 수리 메커니즘(소위 "BARC-네스(ness)")의 결핍을 야기하여 종양 세포를 PARG 억제에 민감하게 만들 수 있다.

[0012] PARG 결핍이 다수의 무린 및 인간 모델 시스템에서 연구되었다. PARG가 없거나 결핍된 무린 세포는 실험적 및 임상적 DNA 손상제에 대한 증가된 민감도를 나타냈다. 그러나, PARG의 결핍이 모든 제제(예컨대, 잼시타빈, 캠토테신)에 대해 민감하지 않기 때문에, 이는 DNA 손상 수리 및 화학 요법 및 방사선 요법의 특정 경로를 갖는 PARG 기능에 대한 특이성을 시사한다(Fujihara, Ogino et al. 2009) (Shirai, Fujimori et al. 2013) (Zhou, Feng et al. 2010) (Zhou, Feng et al. 2011).

[0013] 인간에서 PARG 결핍은 폐, 자궁 경부 및 채장암 세포를  $\gamma$ -조사 또는 실험적 DNA 손상제(예컨대, 과산화수소, 메틸메탄설폰에이트)에 감작시킨다(Ame, Fouquerel et al. 2009) (Nakadate, Kodera et al. 2013) (Shirai, Poetsch et al. 2013).

[0014] PARP 억제제는 현재 합성 치사(synthetic lethality) 또는 화학-감작의 개념이 탐구되고 있는 임상 시험이 다수 진행 중이다. PARP 억제제에 대한 임상적 내성이 이미 기술되어 있으므로(Drost and Jonkers 2014) (Barber, Sandhu et al. 2013), DNA 손상 수리 기구(machinery)를 표적화하는 대안적인 억제제의 발견이 요구된다. PARP

결핍은 PARP1이 결핍되는 것과 동일한 정도까지 SSBR의 감소된 비율이 유도되기 때문에, PARG 억제제는 PARP 억제제 내성 세포에서 치료학적 이점을 제공할 수 있다(Fisher, Hochegger et al. 2007). 더구나, PARG의 결핍은 유방암 세포에서 PARP 결핍의 유전자 발현 패턴과 현저하게 다른 패턴을 유도하는 것으로 보고되어 왔다(Frizzell, Gamble et al. 2009).

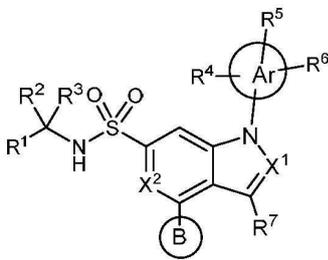
[0015] 현재 모델은 PARG 결핍이 DNA 수리에 대해 PARP-의존적 효과를 야기하는 것을 나타냈지만, 최근 보고는 PARP 억제와 메커니즘적 차이를 나타냈다. PARP 결핍과 대조적으로, PARG 결핍의 유전자 독성 자극 후에, NAD 수준의 하락을 야기한다. 이는 에너지 실패의 결과일 수 있는 폐암 세포의 사멸을 야기한다(Erdelyi, Bai et al. 2009).

[0016] 세포 투과성 PARG 억제제는 특히 PARG에 대한 의문의 여지가 있는 특이성 및 제한된 생체이용률을 갖는 탄닌산 또는 갈로탄닌과 같은 화합물에 제한되어 왔다(Sun, Zhang et al. 2012) (Fathers, Drayton et al. 2012) (Blenn, Wyrusch et al. 2011).

**발명의 내용**

[0017] 본 발명의 목적은 PARG의 세포 투과성 억제제를 제공하는 것이다.

[0018] 일 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(I)

- [0019] .
- [0020] 상기 식에서,
- [0021] X<sup>1</sup>은 N 또는 CR<sup>8</sup>으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R<sup>8</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-2</sub> 알킬, 및 C<sub>1-2</sub> 할로알킬이고;
- [0022] X<sup>2</sup>는 N, CH, 및 CF로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0023] R<sup>1</sup>은 수소, 시아노, 포르밀, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OC<sub>1-2</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 알킬, 및 C<sub>1-2</sub> 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0024] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 C<sub>1-2</sub> 알킬이거나;
- [0025] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필을 형성하고;
- [0026] Ar은 5-원 헤테로아릴이고;
- [0027] R<sup>4</sup>는 C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, 하이드록시C<sub>1-3</sub>알킬, -C(O)H 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0028] R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 각각 독립적으로 부재이거나, 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0029] R<sup>7</sup>은 수소, 중수소, 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0030] 고리 B는 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 융합된 헤테로사이클릴, 스피로 헤테로사이클릴, 또는 브릿징된 헤테로사이클릴이고, 여기서 고리 B의 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 융합된 헤테로사이클릴, 스피로 헤테로사이클릴, 및 브릿징된 헤테로사이클릴은 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 및/또는 R<sup>c</sup>로 치환되고, 여

기서  $R^a$ 는 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시, 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴,  $-C(O)R^d$  (여기서,  $R^d$ 는 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴임),  $-C(O)OR^e$  (여기서,  $R^e$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬임),  $-C(O)NR^fR^g$  (여기서,  $R^f$  및  $R^g$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 아미노 $C_{1-6}$  알킬, 및 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되거나;  $R^f$  및  $R^g$ 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성함), 또는  $-S(O)_2NR^hR^i$  (여기서,  $R^h$  및  $R^i$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 아미노 $C_{1-6}$  알킬, 또는 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되거나;  $R^h$  및  $R^i$ 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성함)이고,  $R^b$  및  $R^c$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로,  $C_{1-6}$  할로알킬, 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 선택되거나;

[0031] 고리 B는  $R^a$ ,  $R^b$ , 및/또는  $R^c$ 로 치환된 5 또는 6 원 헤테로사이클릴이고, 여기서  $R^b$  및  $R^c$ 는 인접한 고리 정점에 있고, 결합되어 N, O, 및 S로부터 선택된 0 내지 2 개의 추가 헤테로원자 고리 정점을 갖는 4 내지 6 원 헤테로사이클릴을 형성하고,  $R^a$ 는 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시, 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴,  $-C(O)R^d$  (여기서,  $R^d$ 는 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴임),  $-C(O)OR^e$  (여기서,  $R^e$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬임),  $-C(O)NR^fR^g$  (여기서,  $R^f$  및  $R^g$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 아미노 $C_{1-6}$  알킬, 및 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되거나;  $R^f$  및  $R^g$ 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성함), 및  $-S(O)_2NR^hR^i$  (여기서,  $R^h$  및  $R^i$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 아미노 $C_{1-6}$  알킬, 또는 하이드록시 $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되거나;  $R^h$  및  $R^i$ 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성함)로부터 선택되고;

[0032] 추가로,  $R^a$ 의 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴;  $R^d$ 의 페닐, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릭 및  $R^f$  및  $R^g$  및  $R^h$  및  $R^i$ 에 의해 형성된 헤테로사이클릴은 비치환되거나,  $C_{1-6}$  알킬, 하이드록시,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로,  $C_{1-6}$  할로알킬, 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 또는 3 개의 치환기로 치환된다.

[0033] 또 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 (또는 이의 임의의 구현예), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0034] 또 다른 양태에서, 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 (또는 이의 임의의 구현예), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0035] 또 다른 양태에서, 암의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 (또는 이의 임의의 구현예), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 암은 인간 암이다.

[0036] 또 다른 양태에서, PARG 효소 활성 억제 효과의 생성에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물 (또는 이의 임의의 구현예), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0037] 또 다른 양태에서, 암의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 화학식 (I)의 화합물 (또는 이의 임의의 구현예), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 본원에 제공된다. 바람직하게는, 약제는 인간 암의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0038] 또 다른 양태에서, PARG 억제 효과의 생성에 사용하기 위한 약제의 제조에서, 화학식 (I)의 화합물 (또는 이의 임의의 구현예), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 본원에 제공된다.

[0039] 또 다른 양태에서, 시험관 내 또는 생체 내에서 PARG를 억제하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 세포를 유효량의 화학식 (I)의 화합물 (또는 이의 임의의 구현예), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 것

을 포함한다.

- [0040] 또 다른 양태에서, 시험관 내 또는 생체 내에서 세포 증식을 억제하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 세포를 유효량의 화학식 (I)의 화합물 (또는 이의 임의의 구현예), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0041] 또 다른 양태에서, 암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 상기 환자에 치료적 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 (또는 이의 임의의 구현예), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0042] 또 다른 양태에서, PARG 억제 활성의 시험 화합물에서 RARG 활성을 확인하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 (i) 시험 화합물을 단리된 PARG 효소, 비오틴화-패럴화된(PARylated) RARP 기질과 접촉시켜 RARG 반응 예비-혼합물을 형성시키는 단계; (ii) PARG 반응 예비-혼합물을 검출 항체 및 스트렙타비딘-유로핀과 접촉시켜 PARG 반응 혼합물을 형성시키는 단계; 및 (iii) PARG 반응 혼합물의 형광 세기를 측정하는 단계를 포함하고, 상기 방법은 단계 (i) 내지 (iii)를 화학식 (I) (또는 이의 임의의 구현예)로 표현되는 양성 대조군 샘플로 수행함을 추가로 포함한다.
- [0043] 또 다른 양태에서, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 (또는 이의 임의의 구현예), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 합성하는 방법이 제공된다.
- [0044] 또 다른 양태에서, 본원에 정의된 바와 같은 합성 방법에 의해 수득 가능하거나, 수득되거나, 직접적으로 수득되는, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다.
- [0045] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 합성 방법 중 어느 하나에 사용하기에 적합한 본원에 정의된 바와 같은 신규한 중간체가 본원에 제공된다.
- [0046] 본 발명의 임의의 하나의 특정 양태의 바람직하고, 적절하고, 선택적인 특징은 또한 임의의 다른 양태의 바람직하고, 적절하고, 선택적인 특징이다.
- [0047] **도면에 대한 간략한 설명**
- [0048] 해당 사항 없음

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0049] **발명의 상세한 설명**
- [0050] 본 발명을 추가로 기술하기 전에, 본 발명은 본원에 제시된 특정 구현예에 제한되지 않으며, 또한 본원에 사용된 용어가 단지 특정 구현예를 기술하기 위한 목적이며, 제한하려는 의도가 없음이 이해되어야 한다.
- [0051] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥이 달리 분명히 명시하지 않는 한, 그 범위의 상한과 하한 사이의 하한 단위의 10 분의 1까지의 각각의 개재 값과 그 명시된 범위의 임의의 다른 언급되거나 개재된 값이 본 발명에 포함됨이 이해된다. 이러한 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 언급된 범위에서 임의의 특별히 배제된 제한에 따라 본 발명에 포함된다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 포함된 한계 중 하나 또는 둘 모두를 제외하는 범위도 본 발명에 포함된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0052] 본원에서 사용되는 단수 형태는 문맥 상 명백히 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 청구항은 임의의 선택적 요소를 배제하기 위해 작성될 수 있음이 추가로 주지된다. 이와 같이, 이 진술은 청구 요소의 인용 또는 "부정어" 사용 제한과 관련하여 "단독", "단지" 등과 같은 배타적인 용어의 사용을 위한 부정확한 관사로서 작용하도록 의도된다.
- [0053] 본원에서 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 이전에 그들의 개시를 위해서만 제공된다. 또한, 제공된 공개 일은 독립적으로 확인되어야 하는 실제 공개 일과 다를 수 있다.
- [0054] **총론**
- [0055] 예를 들어, RARG의 억제를 위한 화합물 및 조성물, 및 이를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 또한, 예를 들어, RARG의 억제에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 병태, 또는 이의 증상을 치료하거나 예방하는 방법이

본원에 제공된다.

- [0056] **정의**
- [0057] 달리 명시되지 않는 한, 다음 용어는 하기 기술된 의미를 갖는 것으로 의도된다. 다른 용어는 명세서 전반에 걸쳐 다른 곳에서 정의된다.
- [0058] 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 용어 "알킬"은 달리 명시되지 않는 한, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는(즉, C<sub>1-8</sub>은 1 내지 8 개의 탄소를 의미함) 포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬은 임의 수의 탄소, 예컨대, C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-7</sub>, C<sub>1-8</sub>, C<sub>1-9</sub>, C<sub>1-10</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-5</sub>, C<sub>4-6</sub> 및 C<sub>5-6</sub>를 포함할 수 있다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함한다.
- [0059] 용어 "알킬렌"은 지시된 수의 탄소 원자를 갖고, 적어도 2 개의 다른 기를 연결하는 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 라디칼, 즉, 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬렌에 연결된 2 개의 모이어티는 알킬렌 기의 동일한 원자 또는 상이한 원자에 연결될 수 있다. 대표적인 알킬렌 기는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, 부틸렌, 이소부틸렌, 2차-부틸렌, 펜틸렌 및 헥실렌을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0060] "브릿징된 헤테로사이클릴"은 (X)<sub>n</sub> 기에 의해 연결된 2 개의 인접하지 않은 고리 원자를 갖는 포화된 5 내지 7 원 모노사이클릭 헤테로사이클을 의미하고, 여기서 n은 1 내지 3이고, 각각의 X는 CRR', NR, S(O)<sub>n1</sub>, 또는 O이고, 여기서 하나 이하의 X는 NR, S(O)<sub>n1</sub> 또는 O이고, R 및 R'는 독립적으로 H 또는 메틸이다(또한 본원에서 "브릿징" 기로 지칭될 수 있음). 5 내지 7 원 헤테로사이클은 N, O, 및 S(O)<sub>n1</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자를 추가로 갖고, 나머지 고리 원자는 탄소이고, 여기서 n1은 0 내지 2의 정수이다. 예로는 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 퀴누클리딘, 7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 추가의 예는 3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 등을 포함한다.
- [0061] 용어 "사이클로알킬"은 지시된 수의 고리 원자를 갖는 포화 탄화수소 고리(예를 들어, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬)를 지칭한다. 사이클로알킬은 달리 명시되지 않는 한 C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로, 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, 또는 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 또는 3 개의 치환기로 임의로 치환된다. 대표적인 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0062] 본원에 사용된 용어 "융합된 헤테로사이클릴"은 N, N(옥사이드), O, S, SO 및 SO<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 4 내지 7 개의 고리 원자의 포화 모노사이클릭 고리를 의미하고, 나머지 고리 원자는 탄소이고, 추가로 헤테로사이클릴 고리는 달리 명시되지 않는 한, 각각 본원에 정의된 바와 같은 페닐의 2 개의 인접한 고리 구성원, 5 또는 6 원 헤테로아릴, 또는 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬에 융합된다. 융합된 헤테로사이클릴은 임의의 고리 원자를 통해 분자의 나머지에 결합될 수 있다. 명확성을 위해, 포화 모노사이클릭 고리 내의 고리 원자의 수는 융합된 기(예를 들어, 페닐, 5 원 또는 6 원 헤테로아릴, 또는 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬)와 공유되는 2 개의 공통 고리 정점을 포함한다. 추가적으로, 융합된 헤테로사이클릴 기에서 사이클로알킬 모이어티는 청구항에 정의된 바와 같이 치환된다. 융합된 헤테로사이클릴의 비제한적 예는 2,3-디하이드로벤조[b][1,4]-디옥시닐, 2-옥사바이사이클로[3.1.0]헥사닐 등을 포함한다.
- [0063] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 달리 명시되지 않는 한, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다.
- [0064] 용어 "할로알킬"은 1 내지 5 개의 할로 원자로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬을 의미하고, 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함한다. 예를 들어, 용어 "C<sub>1-4</sub> 할로알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함한다.
- [0065] 용어 "알콕시" 및 "할로알콕시"는 각각 본원에서 정의된 바와 같이 산소 원자를 통해 분자의 나머지에 결합되는 각각 알킬 및 할로알킬 기를 지칭한다.
- [0066] 용어 "아미노알킬"은 하나의 NRR'로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬을 의미하고, 여기서 R 및 R'는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 -COC<sub>1-6</sub> 알킬이다. 예를 들어, 용어 "아미

노C<sub>1-6</sub> 알킬"은 NH<sub>2</sub>메틸, 메틸아미노에틸, 디에틸아미노에틸, 디메틸아미노에틸, 아세틸아미노에틸 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0067] 용어 "아릴"은 달리 명시되지 않는 한 함께 융합되거나 공유 연결된 단일 고리 또는 다중 고리(세 개 이하의 고리)일 수 있는 방향족 탄화수소 기를 의미한다. 아릴 기의 비제한적 예는 페닐, 나프틸 및 바이페닐을 포함한다.

[0068] 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 지 5 개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 10 원 방향족 고리를 지칭하며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의로 사차화된다. 헤테로아릴 기는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 결합될 수 있다. 헤테로아릴 기의 비제한적 예는 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 피리민디닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 벤조트리아지닐, 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조푸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조트리아지닐, 티에노피리디닐, 티에노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리딘, 벤조티악솔릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 프테리디닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이속사졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 푸릴, 및 티에닐 등을 포함한다.

[0069] 용어 "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클릴"은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 갖고 나머지 고리 원자가 탄소인 포화 또는 부분 불포화 4 내지 10 원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리를 지칭한다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의로 사차화되고 헤테로사이클릭 고리의 1 개 또는 2 개의 고리 탄소 원자는 -C=(O)기로 치환될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기의 비제한적 예는 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리디논, 하이단토인, 디옥솔란, 피페리딘, 1,4-디옥산, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린-S-옥사이드, 티오모르폴린-S,S-옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤린, 티오피란, 피론, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜 등을 포함한다. 헤테로사이클로알킬 기는 고리 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 결합될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기의 비제한적 예는 피리딘-2(H)-온을 포함한다.

[0070] 본원에서 사용되는 용어 "스피로 헤테로사이클릴"은 1 내지 3 개의 고리 원자가 N, N(옥사이드), O, S, SO 및 SO<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자가 탄소이고 추가로 2 개의 고리가 하나의 공통 원자에 의해 함께 연결되는 5 내지 12 개의 고리 원자의 포화 또는 부분 불포화 바이사이클릭 고리를 의미한다. 스피로 헤테로사이클릴의 비제한적 예는 6-아자스피로[3.4]옥탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일, 4-옥사스피로[2.4]헵타닐, 스피로[3.5]논-6-엔, 및 2,7-디아자스피로[4.4]노나닐을 포함한다.

[0071] 용어 "하이드록시알킬"은 1 개 또는 2 개의 하이드록시로 치환되는 상기 정의된 바와 같은 알킬을 의미한다. 예를 들어, 용어 " 하이드록시C<sub>1-4</sub> 알킬"은 하이드록시메틸, 1-, 또는 2-하이드록시에틸, 1,2-디하이드록시에틸, 하이드록시프로필 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0072] 본원에 도시된 임의의 화학 구조에서 단일, 이중 또는 삼중 결합을 교차하는 본원에서 사용되는 물결선 "~~~~"은 분자의 나머지에 대한 단일, 이중 또는 삼중 결합의 점 결합을 나타낸다. 추가로, 링(예를 들어, 페닐 고리)의 중심으로 연장되는 결합은 임의의 이용 가능한 고리 정점에서의 부착을 나타내는 것을 의미한다. 당업자는 고리에 부착된 것으로 나타낸 다중 치환기가 안정한 화합물을 제공하고 그렇지 않으면 입체적으로 양립할 수 있는 고리 정점을 차지할 것임을 이해할 것이다.

[0073] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S) 및 규소(Si)를 포함하는 것을 의미한다.

[0074] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라 비교적 무독성인 산 또는 염기로 제조된 화학식 (I)의 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 화학식 (I)의 화합물이 비교적 산성 작용기를 함유하는 경우, 염기 부가 염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 약학적으로 허용되는 무기 염기로부터 유래된 염의 예는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망간, 2가 망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유래된 염은 치환된 아민, 환형 아민, 자연 발생 아민 등을 포함하는 일차, 이차 및 삼차 아민의 염, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이dra바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페

라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물이 비교적 염기성 작용기를 함유하는 경우, 산 부가 염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수한 또는 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 원하는 산과 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 약학적으로 허용되는 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 수소산 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 것들뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 비교적 무독성인 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 또한, 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기산의 염 등이 포함된다(예를 들어, 문헌[Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19] 참조). 본 발명의 특정 특이적 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환될 수 있도록 하는 염기성 및 산성 작용기 둘 모두를 함유한다.

[0075] 화학식 (I)의 화합물의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고, 통상적인 방식으로 모 화합물을 분리시킴으로서 재생성될 수 있다. 화합물의 모 형태는 극성 용매에서 용해도와 같은 특정한 물리적 특성에 있어서 다양한 염 형태와 상이하나, 그렇지 않으면 염은 본 발명의 목적 상 화합물의 모 형태와 동등하다. 염 형태 이외에, 프로드러그 형태인 화학식 (I)의 화합물이 본원에 제공된다. 화학식 (I)의 화합물의 프로드러그는 화학식 (I)의 화합물을 제공하기 위해 생리학적 조건하에서 쉽게 화학적 변화를 겪는 화합물이다. 추가로, 프로드러그는 생체의 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 프로드러그는 적절한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 저장소에 배치될 때 화학식 (I)의 화합물로 천천히 전환될 수 있다. 프로드러그는 본원의 다른 곳에서 보다 상세하게 기술된다.

[0076] 화학식 (I)의 특정 화합물은 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태뿐만 아니라 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동등하며 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 화학식 (I)의 특정 화합물은 다중 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 개시 내용에 의해 고려되는 용도에 대해 동등하며, 본 개시 내용의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0077] 화학식 (I)의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 갖고; 라세미체, 부분입체이성질체, 기하이성질체, 위치이성질체 및 개별 이성질체(예를 들어, 각각의 거울상이성질체)는 모두 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 입체화학적 묘사가 제시될 때, 이는 이성질체 중 하나가 존재하고 다른 이성질체를 실질적으로 비함유하는 화합물을 지칭하는 것을 의미한다. 또 다른 이성질체의 '실질적으로 비함유'는 2 개의 이성질체의 적어도 80/20 비율, 더욱 바람직하게는 90/10 또는 95/5 이상을 나타낸다. 일부 구현예에서, 이성질체 중 하나는 적어도 99%의 양으로 존재할 것이다.

[0078] 화학식 (I)의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자들 중 하나 이상에서 비자연적인 비율의 원자 동위 원소를 함유할 수 있다. 동위원소의 비정상적인 양은 자연에서 발견되는 양 내지 해당 원자의 100% 양까지의 범위로 정의될 수 있다. 예를 들어, 화합물은, 예를 들어, 삼중수소(<sup>3</sup>H), 요오드-125(<sup>125</sup>I) 또는 탄소-14(<sup>14</sup>C)와 같은 방사성 동위 원소, 또는 중수소(<sup>2</sup>H) 또는 탄소-13(<sup>13</sup>C)와 같은 비-방사성 동위원소를 포함할 수 있다. 이러한 동위원소 변이체는 본 출원의 다른 곳에서 설명된 것들에 추가 유용성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 동위원소 변이체는 진단 및/또는 영상화 시약, 또는 세포독성/방사선독성 치료제를 포함하지만, 이로 제한되지 않는 추가 유용성을 찾을 수 있다. 추가로, 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변이체는 치료 동안 향상된 안전성, 내약성 또는 효능에 기여할 수 있는 변경된 약동학적 및 약력학적 특성을 가질 수 있다. 방사성인든 아니든 화학식 (I)의 화합물의 모든 동위원소 변이체는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0079] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 인간 또는 비인간 동물(예를 들어, 포유동물)을 지칭하기 위해 상호 교환적으로 사용된다. 일 구현예에서, 환자 또는 대상체는 인간이다.

[0080] 예를 들어, 대상체, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 적용되는 용어 "투여", "투여하다" 등은, 예를 들어, 대상체, 세포, 조직, 기관 또는 생물학적 유체에 대한 PARC의 억제제, 이를 포함하는 약학적 조성물, 또는 진단제의 접촉을 지칭한다. 세포의 맥락에서, 투여는 세포에 대한 시약의 접촉(예를 들어, 시험관내 또는 생체 외)뿐만 아니라, 유체가 세포와 접촉하는 유체에 대한 시약의 접촉을 포함한다.

[0081] 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 질환, 장애 또는 병태, 또는 이의 증상 후에 개시되는 작용 과정(예컨대, PARC의 억제제 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 투여)이 대상체를 괴롭히는 질환, 장애 또는 병태의 근본적인 원인 중 적어도 하나, 또는 대상체를 괴롭히는 질환, 장애, 병태와 관련된 증상 중 적어도 하나를 일

시적으로 또는 영구적으로 제거, 감소, 억제, 완화 또는 개선시키도록 진단, 관찰, 등이 이루어진 것을 지칭한다. 따라서, 치료는 활동성 질환을 억제하는 것(예를 들어, 질환, 장애 또는 병태 또는 이와 관련된 임상 증상의 진행 또는 추가 진행의 저지)을 포함한다.

- [0082] 본원에서 사용되는 용어 "치료를 필요로 하는"은 대상체가 치료를 필요로 하거나 이로부터 이익을 얻을 것이라는 의사 또는 다른 간병인에 의한 판단을 지칭한다. 이러한 판단은 의사 또는 간병인의 전문성 영역에 있는 다양한 요인에 기초하여 이루어진다.
- [0083] 용어 "예방하다", "예방하는", "예방" 등은 일시적 또는 영구적으로 대상체의 질환, 장애, 병태 등의 위험을 예방, 저해, 억제 또는 감소시키거나(예를 들어, 임상적 증상의 부재에 의해 결정되는 바와 같이), 일반적으로 특정 질환, 장애 또는 병태를 갖는 경향이 있는 대상체의 맥락에서, 이의 발병을 지연시키는 방식으로(예를 들어, 질환, 장애, 병태 또는 이의 증상의 발병 전에) 개시되는 작용 과정(예를 들어, RARG 억제제 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는)을 지칭한다. 특정 예에서, 용어는 또한 질환, 장애 또는 병태의 진행을 늦추거나 유해하거나 달리 바람직하지 않은 상태로의 진행을 억제하는 것을 지칭한다.
- [0084] 본원에서 사용되는 용어 "예방을 필요로 하는"은 대상체가 예방적 치료를 필요로 하거나 이로부터 이익을 얻을 것이라는 의사 또는 다른 간병인에 의한 판단을 지칭한다. 이러한 판단은 의사 또는 간병인의 전문성 영역에 있는 다양한 요인에 기초하여 이루어진다.
- [0085] PARC와 관련된 용어 "억제하는" 및 "감소시키는" 또는 이러한 용어의 임의의 변형어는 요망되는 결과를 달성하기 위한 임의의 측정 가능한 감소 또는 완전한 억제를 포함한다. 예를 들어, 정상에 비해 감소된 PARC 활성으로서 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 이상의 감소일 수 있다. 본원에서 사용되는 약은 주어진 값의  $\pm 10\%$ , 바람직하게는  $\pm 5\%$  이내를 의미한다.
- [0086] 문구 "치료적 유효량"은 단독으로 또는 약학적 조성물의 일부로서 및 대상체에게 투여될 때 질환, 장애 또는 병태의 임의의 증상, 양상 또는 특징에 대한 임의의 검출 가능한 긍정적인 효과를 가질 수 있는 양으로 단일 용량으로 또는 일련의 용량의 일부로서 대상체에 대한 작용제의 투여를 지칭한다. 치료적 유효량은 관련된 생리적 효과를 측정함으로써 확인될 수 있고, 이는 대상체의 병태 등에 대한 투약 요법 및 진단 분석과 연관하여 조정될 수 있다. 예로서, 투여 후 특정 시간에 PARC 억제제(또는, 예를 들어, 이의 대사산물)의 혈청 수준의 측정은 치료적 유효량이 사용되었는지 여부를 지시할 수 있다.
- [0087] 용어 "실질적으로 순수한"은 성분이 조성물의 총 함량의 약 50% 초과, 및 전형적으로 총 함량의 약 60% 초과를 구성함을 나타낸다. 보다 전형적으로, "실질적으로 순수한"은 전체 조성물의 적어도 75%, 적어도 85%, 적어도 90% 이상이 관심 성분인 조성을 지칭한다.
- [0088] **구현예**
- [0089] 1. 구현예 1은 개요에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0090] 2. 구현예 2는  $X^1$ 이 N인 구현예 1의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0091] 3. 구현예 3은  $X^1$ 이  $CR^8$ 인 구현예 1의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 3의 첫 번째 하위구현예는  $R^8$ 이 수소, 플루오로, 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 또는 트리플루오로메틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 3의 두 번째 하위구현예는  $R^8$ 이 수소, 플루오로, 또는 메틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 3의 세 번째 하위구현예는  $R^8$ 이 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 3의 네 번째 하위구현예는  $R^8$ 이 할로,  $C_{1-2}$  알킬, 또는  $C_{1-2}$  할로알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0092] 4. 구현예 4는  $X^2$ 가 CH 또는 CF인 구현예 1 내지 3 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적 허용되는 염이다. 구현예 4의 첫 번째 하위구현예는  $X^2$ 가 CH인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0093] 5. 구현예 5는  $X^2$ 가 N인 구현예 1 내지 3 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

- [0094] 6. 구현예 6은  $R^1$ 이 수소, 시아노, 메틸, 또는 에틸인 구현예 1 내지 5 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 6의 첫 번째 하위구현예는  $R^1$ 이 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 6의 두 번째 하위구현예는  $R^1$ 이 시아노인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 6의 세 번째 하위구현예는  $R^1$ 이 메틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 6의 네 번째 하위구현예는  $R^1$ 이  $C_{1-2}$  알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 6의 다섯 번째 하위구현예는  $R^1$ 이  $-CONH_2$ 인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 6의 여섯 번째 하위구현예는  $R^1$ 이 시아노 또는  $C_{1-2}$  알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 6의 여섯 번째 하위구현예는  $R^1$ 이 시아노,  $C_{1-2}$  알킬, 또는  $-CONH_2$ 인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 6의 일곱 번째 하위구현예는  $R^1$ 이 시아노 또는  $-CONH_2$ 인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0095] 7. 구현예 7은  $R^7$ 이 수소, 중수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 디플루오로메틸, 또는 트리플루오로메틸인 구현예 1 내지 6 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 7의 첫 번째 하위구현예는  $R^7$ 이 수소, 클로로, 또는 플루오로인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 7의 두 번째 하위구현예는  $R^7$ 이 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 7의 두 번째 하위구현예는  $R^7$ 이 할로인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 7의 세 번째 하위구현예는  $R^7$ 이  $C_{1-6}$  알킬, 및  $C_{1-6}$  할로알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0096] 8. 구현예 8은  $R^2$  및  $R^3$ 가  $C_{1-2}$  알킬인 구현예 1 내지 7 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 8의 첫 번째 하위구현예는  $R^2$  및  $R^3$ 가 독립적으로 메틸 또는 에틸, 바람직하게는 메틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0097] 9. 구현예 9는  $R^2$  및  $R^3$ 가 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필을 형성하는 구현예 1 내지 7 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0098] 10. 구현예 10은 Ar이 이미다졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 티아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 또는 1,3,4-티아디아졸릴인 구현예 1 내지 9 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 10의 첫 번째 하위구현예는 Ar이 1,3,4-티아디아졸-2-일인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 10의 두 번째 하위구현예는 Ar이 이미다졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 티아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 또는 1,3,4-티아디아졸릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 10의 세 번째 하위구현예는 Ar이 1,2,4-티아디아졸릴, 또는 1,3,4-티아디아졸릴인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0099] 11. 구현예 11은  $R^4$ 가 분자의 나머지의 질소 원자에 부착된 Ar의 원자에 메타인 Ar의 탄소 원자에 부착되는 구현예 1 내지 10 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 11의 첫 번째 하위구현예는  $R^4$ 가 메틸, 에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 시아노, 또는  $C(O)H$ 인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 11의 두 번째 하위구현예는  $R^4$ 가 디플루오로메틸, 시아노, 또는  $C(O)H$ 인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 11의 세 번째 하위구현예는  $R^4$ 가 디플루오로메틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 11의 네 번째 하위구현예는  $R^4$ 가 시아노인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

이다. 구현예 11의 다섯 번째 하위구현예는 R<sup>4</sup>가 C<sub>1-3</sub> 할로알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 11의 여섯 번째 하위구현예는 R<sup>4</sup>가 C<sub>1-3</sub> 알킬, 하이드록시C<sub>1-3</sub>알킬, -C(O)H 또는 시아노인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 11의 여섯 번째 하위구현예는 R<sup>4</sup>가 C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 하이드록시C<sub>1-3</sub>알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0100] 12. 구현예 12는 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>가 각각 독립적으로 수소 또는 부재인 구현예 1 내지 11 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 12의 첫 번째 하위구현예는 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>가 부재인 구현예 1 내지 11 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 12의 두 번째 하위구현예는 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>가 수소인 구현예 1 내지 11 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0101] 13. 구현예 13은 고리 B가 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬인 구현예 1 내지 12 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 13의 첫 번째 하위구현예는 고리 B가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0102] 14. 구현예 14는 고리 B가 개요에 정의된 바와 같은 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 및/또는 R<sup>c</sup>로 치환된 페닐인 구현예 1 내지 12 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 14의 첫 번째 하위구현예는 고리 B가 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 및/또는 R<sup>c</sup>로 치환된 페닐이고, 여기서 R<sup>a</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, 헤테로아릴, -C(O)R<sup>d</sup> (여기서, R<sup>d</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴임), -C(O)OR<sup>e</sup> (여기서, R<sup>e</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬임), -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> (여기서, R<sup>f</sup> 및 R<sup>g</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아미노C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택됨)이고, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되고; 추가로 R<sup>a</sup>의 헤테로아릴; R<sup>d</sup>의 페닐, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴이 비치환되거나 C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 또는 3 개의 치환기로 치환되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 14의 두 번째 하위구현예는 고리 B가 R<sup>a</sup>로 치환된 페닐이고, 여기서 R<sup>a</sup>가 -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> (여기서, R<sup>f</sup> 및 R<sup>g</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아미노C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택됨)인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0103] 15. 구현예 15는 고리 B가 개요에 정의된 바와 같은 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 및/또는 R<sup>c</sup>로 치환된 헤테로아릴인 구현예 1 내지 12 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 15의 첫 번째 하위구현예는 고리 B가 이미다졸릴, 피리다지닐, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 또는 인다졸릴이고, 각각의 고리가 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 및/또는 R<sup>c</sup>로 치환되고, R<sup>a</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, 헤테로아릴, -C(O)R<sup>d</sup> (여기서, R<sup>d</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴임), -C(O)OR<sup>e</sup> (여기서, R<sup>e</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬임), -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> (여기서, R<sup>f</sup> 및 R<sup>g</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아미노C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택됨)이고, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되고; 추가로 R<sup>a</sup>의 헤테로아릴; R<sup>d</sup>의 페닐, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 비치환되거나 C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 또는 3 개 치환기로 치환

되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 15의 두 번째 하위구현예는 고리 B가 이미다졸릴, 피리다지닐, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 또는 인다졸릴이고, 각각의 고리가 R<sup>a</sup>로 치환되고, R<sup>a</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 바람직하게는 수소, 메틸, 또는 메톡시인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 15의 세 번째 하위구현예는 고리 B가 이미다졸릴, 피리다지닐, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 또는 인다졸릴이고, 각각의 고리가 R<sup>a</sup>로 치환되고 R<sup>a</sup>가 C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1-6</sub> 알콕시인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

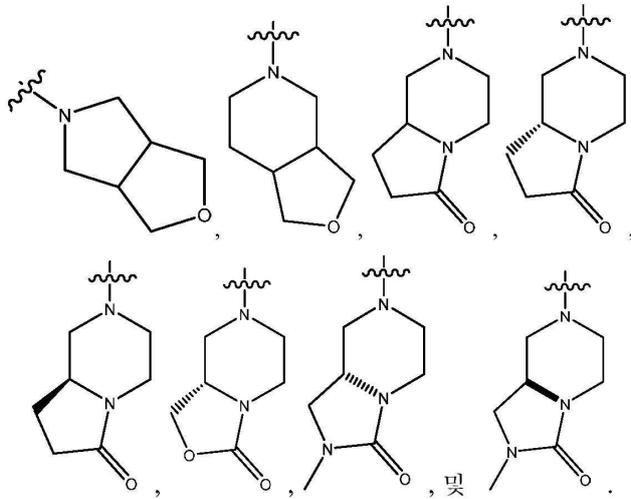
[0104]

16. 구현예 16은 고리 B가 개요에 정의된 바와 같은 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 및/또는 R<sup>c</sup>로 치환된 헤테로사이클릴인 구현예 1 내지 구현예 12 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 16의 첫 번째 하위구현예는 고리 B가 모르폴리닐, 1,1-디옥소티오모르폴리닐, 아제티닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 6-옥소-1,6-디하이드로피리디닐, 또는 피페라지닐이고, 각각의 고리가 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 및/또는 R<sup>c</sup>로 치환되고, R<sup>a</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, 헤테로아릴, -C(O)R<sup>d</sup> (여기서, R<sup>d</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴임), -C(O)OR<sup>e</sup> (여기서, R<sup>e</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬임), -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> (여기서, R<sup>f</sup> 및 R<sup>g</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 아미노C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택됨)이고, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되고; 추가로 R<sup>a</sup>의 헤테로아릴; R<sup>d</sup>의 페닐, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴이 비치환되거나 C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 또는 3 개의 치환기로 치환되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 16의 첫 번째 하위구현예는 고리 B가 모르폴린-4-일, 1,1-디옥소티오모르폴린-4-일, 아제틴-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일, 또는 피페라진-1-일이고, R<sup>a</sup>가 분자의 나머지에 각각의 고리를 결합하는 고리 원자에 파라인 고리 원자에 결합되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 16의 두 번째 하위구현예는, R<sup>a</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 하이드록시, 할로, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬, 헤테로아릴, -C(O)R<sup>d</sup> (여기서, R<sup>d</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴임), -C(O)OR<sup>e</sup> (여기서, R<sup>e</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬임), -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> (여기서, R<sup>f</sup> 및 R<sup>g</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 및 아미노C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택됨)이고, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 할로로부터 선택되고; 추가로 R<sup>a</sup>의 헤테로아릴; R<sup>d</sup>의 헤테로사이클릴이 비치환되거나 C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 또는 3 개의 치환기로 치환되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 16의 세 번째 하위구현예는 R<sup>a</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 하이드록시, 할로, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 또는 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 16의 네 번째 하위구현예는 R<sup>a</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 하이드록시, 할로, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 또는 하이드록시C<sub>1-6</sub> 알킬이고, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 할로로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 16의 네 번째 하위구현예는 R<sup>a</sup>가 -C(O)R<sup>d</sup> (여기서, R<sup>d</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴임), -C(O)OR<sup>e</sup> (여기서, R<sup>e</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬임), -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> (여기서, R<sup>f</sup> 및 R<sup>g</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 및 아미노C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택됨)이고, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 할로로부터 선택되고; 추가로 R<sup>d</sup>의 헤테로사이클릴이 비치환되거나 C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 또는 3 개의 치환기로 치환되는 화

학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 16의 첫 번째 하위구현예는 R<sup>a</sup>가 헤테로아릴이고, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 할로로부터 선택되고; 추가로 R<sup>a</sup>의 헤테로아릴이 비치환되거나, C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 또는 3 개의 치환기로 치환되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 16의 여섯 번째 하위구현예는 R<sup>a</sup>가 -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> (여기서, R<sup>f</sup> 및 R<sup>g</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 및 아미노C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택됨)이고, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 할로로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0105]

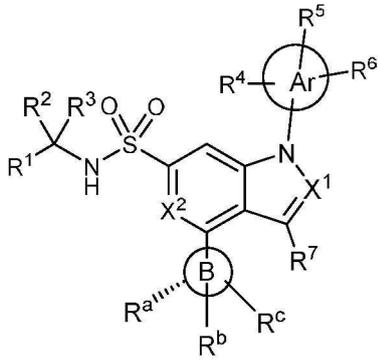
17. 구현예 17은 고리 B가 바이사이클릭 헤테로사이클릴, 융합된 헤테로사이클릴, 스피로 헤테로사이클릴, 또는 브릿징된 헤테로사이클릴이고, 각각의 고리가 개요에 정의된 바와 같은 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 및/또는 R<sup>c</sup>로 치환되는 구현예 1 내지 12 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 고리 B는 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, 및 R<sup>c</sup>로 치환된 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자 고리 정점을 갖는 5 내지 6 원 헤테로사이클릴이고, 여기서 R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>는 인접한 고리 정점에 있고, 결합되어 N, O, 및 S로부터 선택된 0 개 내지 2 개의 추가 헤테로원자 고리 정점을 갖는 4 내지 6 원 헤테로사이클릴을 형성한다. 구현예 17의 첫 번째 하위구현예는 고리 B가 2-옥사스피로[3.5]논-6-엔-7-일, 2-옥사스피로[3.5]논-7-일, 2-옥사-8-아자스피로[4.5]데크-8-일, 9-옥사-3-아자스피로[5.5]운데크-3-일, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥트-6-일, 1-옥사-7-아자스피로[3.5]논-7-일, 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데크-8-일, 6-옥사-2-아자스피로[3.3]헵트-2-일, 2,8-디아자스피로[4.5]데크-8-일, 7-옥사-3-아자바이사이클로[3.3.0]옥트-3-일, 8-옥사-3-아자바이사이클로[4.3.0]논-3-일, 2-옥사-6-아자스피로[3.5]논-6-일, 7-옥사-3,6,8-트리아자바이사이클로[4.3.0]논-3-일, 3-피롤리노[3,4-c]피라졸-2-일, 3,6-디아자바이사이클로[3.1.1]헵트-3-일, 2,7-디아자스피로[3.5]논-7-일이고, 각각의 고리가 R<sup>a</sup>로 임의로 치환되고, 여기서 R<sup>a</sup>가 수소 또는 알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 고리 B는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0106]

[0107]

18. 구현예 18은 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 (Ia)으로 표현되는 구현예 1 내지 13, 16, 및 17, 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



(Ia)

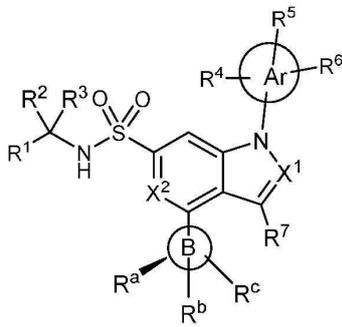
[0108]

[0109]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0110]

19. 구현예 19는 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 (Ib)으로 표현되는 구현예 1 내지 13, 16, 및 17, 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



(Ib)

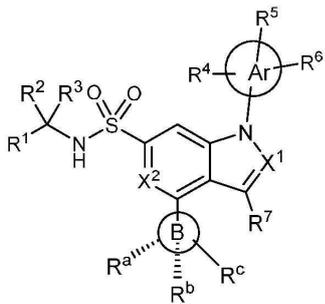
[0111]

[0112]

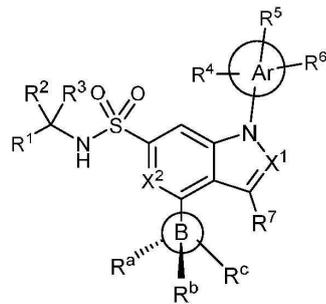
또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0113]

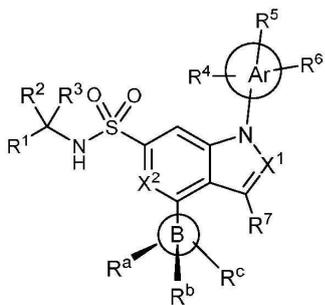
20. 구현예 20은 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (Ic), 화학식 (Id), 화학식 (Ie), 또는 화학식 (If)으로 표현되는 구현예 1 내지 13, 16, 및 17, 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



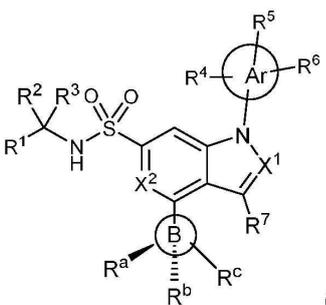
(Ic),



(Id),



(Ie),



(If),

[0114]

[0115]

또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0116]

21. 구현예 21은 Ar이 1,3,4-옥사디아졸릴이 아닌 구현예 1 내지 9, 및 11 내지 20, 및 이에 함유된 하위구현예

중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

- [0117] 22. 구현예 22는 Ar이 1,2,4-옥사디아졸릴이 아닌 구현예 1 내지 9, 및 11 내지 20, 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0118] 23. 구현예 23는 Ar이 1,2,4-옥사디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴이 아닌 구현예 1 내지 9, 및 11 내지 20, 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0119] 24. 구현예 24는 Ar이 이미다졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 티아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 또는 1,3,4-티아디아졸릴인 구현예 1 내지 9, 및 11 내지 23, 및 이에 함유된 하위구현예 중 어느 하나의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 구현예 24의 첫 번째 하위구현예는 Ar이 1,3,4-티아디아졸-2-일인 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0120] 생물학적 활성
- [0121] 첨부의 실시예 부분에 기술되어 있는 PARG 효소 및 세포 검정을 사용하여 본 발명의 화합물의 약리학적 효능을 측정할 수 있다.
- [0122] 화학식 (I)의 화합물의 약리학적 특성은 구조적 변화에 따라 다르지만, 예상되는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 이러한 PARG 검정에서 활성인 것으로 밝혀졌다.
- [0123] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 본원에 기술되어 있는 PARG 효소 검정에서 10  $\mu\text{M}$  이하의  $\text{IC}_{50}$ 을 나타내며, 바람직한 본 발명의 화합물은 1000 nM 이하, 또는 500 nM 이하의  $\text{IC}_{50}$ 을 나타내고, 가장 바람직한 본 발명의 화합물은 200 nM 이하의  $\text{IC}_{50}$ 을 나타낸다.
- [0124] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 본원에 기술되어 있는 PARG 효소 검정에서 1  $\mu\text{M}$  이하의  $\text{IC}_{50}$ 을 나타내며, 바람직한 본 발명의 화합물은 500 nM 이하의  $\text{IC}_{50}$ 을 나타내고, 가장 바람직한 본 발명의 화합물은 200 nM 이하의  $\text{IC}_{50}$ 을 나타낸다.
- [0125] **약학적 조성물**
- [0126] 또한, 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0127] 본 발명의 조성물은 경구용에 적절한 형태(예컨대, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀전, 분산가능한 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르제), 국소용에 적절한 형태(예컨대, 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액), 흡입(inhalation)에 의한 투여에 적절한 형태(예컨대, 미분된 분말 또는 액체 에어로졸), 흡기(insufflation)에 적절한 형태(예컨대, 미분된 분말) 또는 비경구적 투여에 적절한 형태(예컨대, 정맥, 피하, 근육내, 복강내 또는 근육내 투여를 위한 멸균된 수성 또는 유성 용액, 또는 직장 투여를 위한 좌약)일 수 있다.
- [0128] 본 발명의 조성물은 당업계에 널리 공지된 전통적인 약학 부형제를 사용하여 전통적인 방법에 의해 수득될 수 있다. 따라서, 경구용으로 의도된 조성물은, 예컨대 하나 이상의 착색제, 감미제, 풍미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0129] 치료에 사용하기 위한 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량은 본원에 언급된 증식성 질환의 치료 또는 예방, 이의 진행을 늦추고/늦추거나 이러한 질환과 관련된 증상을 감소시키기에 충분한 양이다.
- [0130] 단일 투여 형태를 생성하기 위한 하나 이상의 부형제와 조합된 활성 성분의 양은 치료되는 개인 및 특정 투여 경로에 따라 필수적으로 달라질 것이다. 예컨대, 인간에 경구 투여하기 위해 의도된 제형은 일반적으로 총 조성물의 약 5 내지 약 98 중량%로 변할 수 있는 적절하고 편리한 양의 부형제와 함께 배합된 0.5 mg 내지 0.5 g의 화학식 (I) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(보다 적절하게는 0.5 내지 100 mg, 예컨대, 1 내지 30 mg)를 함유할 것이다.
- [0131] 화학식 (I)의 화합물의 치료적 또는 예방적 목적을 위한 투여량의 크기는 널리 알려진 의학적 원리에 따라 상태의 성질 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 및 투여 경로에 따라 자연적으로 달라질 것이다.

- [0132] 치료적 또는 예방적 목적을 위해 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 사용하는 경우, 분할된 투여량이 요구되는 경우 예컨대 0.1 mg/kg 내지 75 mg/kg 체중의 범위의 일일 투여량이 수용되도록 일반적으로 투여될 것이다. 비경구적 경로가 사용되는 경우 일반적으로 보다 낮은 투여량이 투여될 것이다. 따라서, 예컨대 정맥 내 또는 복강 내 투여에서, 예컨대 0.1 mg/kg 내지 30 mg/kg 체중의 범위의 투여량이 일반적으로 사용될 것이다. 유사하게, 흡입에 의한 투여에서, 예컨대 0.05 mg/kg 내지 25 mg/kg 체중의 범위의 투여량이 사용될 것이다. 경구 투여는 특히 정제 형태가 또한 적절할 수 있다. 전형적으로, 단위 투여량 형태는 약 0.5 mg 내지 0.5 g의 본 발명의 화합물을 함유할 것이다.
- [0133] **치료적 용도 및 적용**
- [0134] PARG 억제제로서 기능하는 화합물이 본원에 제공된다.
- [0135] 따라서, 본 발명은 시험관 내 또는 생체 내에서 PARG 효소 활성을 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 세포를 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0136] 또한, 본 발명은 시험관 내 또는 생체 내에서 PARP1 또는 ARH3 효소 활성보다 PARG 효소 활성을 선택적으로 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 세포를 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0137] 또한, 본 발명은 PARG 활성과 관련된 질환 또는 장애의 치료가 필요한 환자에서 PARG 활성과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 환자에 본원에 정의된 바와 같은 치료적 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0138] 시험관 내 또는 생체 내에서 세포 증식을 억제하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 세포를 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0139] 증식성 장애의 치료가 필요한 환자에서 증식성 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 상기 환자에 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0140] 암의 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 상기 환자에 치료적 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0141] 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0142] 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0143] 암의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 암은 인간 암이다.
- [0144] PARG 효소 활성 억제에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다.
- [0145] PARG 활성과 관련된 질병 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다.
- [0146] 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 본원에 제공된다.
- [0147] 암의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 본원에 제공된다. 적절하게는, 약제는 인간 암의 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0148] PARG 효소 활성 억제를 위한 약제의 제조에서의, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 본원에 제공된다.

- [0149] PARP1 또는 ARH3 효소 활성보다 PARG 효소 활성을 선택적으로 억제하기 위한 약제의 제조에서의, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 본원에 제공된다.
- [0150] PARG 활성과 관련된 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 본원에 제공된다.
- [0151] 용어 "증식성 장애"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 시험관 내 또는 생체 내에서든지 신생 또는 증식성 발육과 같은 바람직하지 않은 과량 또는 비정상 세포의 원치 않거나 제어되지 않은 세포 증식과 관련 있다. 증식성 질환의 예는 비제한적으로 악성 신생물 및 종양, 암, 백혈병, 건선, 골 질환, 섬유성 증식 질환(예컨대, 결합 조직), 및 죽상동맥경화증을 비롯하여, 전암성(pre-malignant) 및 악성 세포 증식을 포함한다. 비제한적으로 폐, 대장, 유방, 난소, 전립선, 간, 췌장, 뇌 및 피부부를 비롯하여 임의의 유형의 세포가 치료될 수 있다.
- [0152] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 항-증식성 효과는 인간 암의 치료에서 특히 적용된다 (이들이 PARG 효소 활성을 억제함으로써).
- [0153] 항암 효과는 비제한적으로 세포 증식 조절, 신생혈관 형성(새로운 혈관 형성) 억제, 전이(종양의 이의 기원으로 부터 확산) 억제, 침투(이웃의 정상 구조 내로의 종양 세포의 확산) 억제, 또는 세포사멸(프로그램화된 세포 사멸) 촉진을 포함하여 하나 이상의 메커니즘을 통해 발생할 수 있다.
- [0154] 본 발명의 특정 구현예에서, 치료되는 증식성 질환은 암이다.
- [0155] **투여 경로**
- [0156] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물은 전신적/말초적 또는 국소적(즉, 원하는 작용 부위)의 임의의 편리한 투여 경로에 의해 대상에 투여될 수 있다.
- [0157] 투여 경로는, 비제한적으로 경구(예컨대, 섭취에 의해); 흡착; 설하; 경피(예컨대, 패치, 플라스터 등 포함); 경점막(예컨대, 패치, 플라스터 등 포함); 비내(예컨대 비강 분무에 의해); 안내(예컨대, 점안에 의해); 폐(예컨대, 예를 들어 입 또는 코를 통해 예컨대 에어로졸을 통한 흡입 또는 흡기 치료의 사용에 의해); 직장(예컨대, 좌약 또는 관장에 의해); 질(예컨대, 페서리(pessary)에 의해); 비경구, 예컨대 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 관절내, 심장내, 척추강내, 척수내, 피막내(intracapsular), 피막하, 안와내, 복강내, 기관내(intratracheal), 피하, 관절내, 지주막하, 및 흉골내; 예컨대 피하 또는 근육내 투여로 데포 또는 저장조(reservoir)의 이식에 의한 것을 포함한다.
- [0158] **병용 치료**
- [0159] 앞서 정의된 항증식 치료는 단독 요법으로 적용될 수 있거나, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 이외에 통상적인 수술 또는 방사선 요법 또는 화학 요법을 포함할 수 있다. 이러한 화학 요법은 다음 범주의 항-종양제 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 의학적 종양학에서 사용되는 바와 같은 다른 항증식/항신생물 약물 및 이들의 조합, 예컨대 알킬화제(예컨대, 시스-플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 사이클로포스파미드, 질소 머스터드, 멜팔란, 클로람부실, 부셀판, 테모졸라미드 및 니트로소우레아); 대사길항제(예컨대, 젬시타빈 및 엽산 길항제 예컨대 플루오로피리미딘 유사 5-플루오로우라실 및 테가푸르, 라티트렉세드, 메토트렉세이트, 시토신 아라비노시드, 및 히드록시우레아); 항종양 항생제(예컨대 안트라사이클린 예컨대 31ecarbonat, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신 및 미트라마이신); 항세포분열제(예컨대 빈카 알칼로이드 예컨대 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐린 및 31ecarbo 예컨대 탁솔 및 탁소터어 및 폴로키나아제 억제제); 및 토포아이소머라아제 억제제(예컨대 에피포도필로톡신 예컨대 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 토포테칸 및 캄프토테신); 세포성장 억제제(cytostatic agent) 예컨대 항에스트로겐(예컨대 타목시펜, 풀베스트란트, 토레미펜, 라록시펜, 드로록시펜 및 요오독시펜), 항안드로겐(예컨대 바이칼루타미드, 플루타미드, 니루타미드 및 사이프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 작용제(예컨대 고세렐린, 류프로렐린 및 부세렐린), 프로게스테론(예컨대 메게스트롤 아세테이트), 방향족화효소 억제제(예컨대 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 및 엑세메스탄) 및 피나스테리드와 같은 5 $\alpha$ -환원효소 억제제; 항-침습제[예컨대 c-Src 키나아제 패밀리 억제제 예컨대 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린 (AZD0530; 국제 특허 출원 W001/94341), N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-{6-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]-2-메틸피리미딘-4-일아미노}티아졸-5-카복사미드 (31ecarbona, BMS-354825; *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 6658-6661) 및 보수티닙 (SKI-606), 및 메탈로프로티나제 억제제 예컨대 마리마스타트, 유로키나아제 플라스미노젠 활성화제 수용체 기능 억제제 또는 헤파라나제에 대한

항체]; 성장 인자 기능 억제제: 예컨대 이러한 억제제는 성장 인자 항체 및 성장 인자 수용체 항체(예컨대, 항-erbB2 항체인 트라스투주맙 [허셉틴™], 항-EGFR 항체인 파니투무맙, 항-erbB1 항체인 세톡시맙 [에르비투스, C225] 및 Stern *et al.* (Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29)에 개시되어 있는 임의의 성장 인자 또는 성장 인자 수용체 항체)를 포함하며; 이러한 억제제는 또한 티로신 키나아제 억제제, 예컨대 상피세포 성장인자 패밀리 억제제 (예컨대 EGFR 패밀리 티로신 키나아제 억제제 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (제피티닙, ZD1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (에르로티닙, OSI-774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모폴리노프로폭시)-퀴나졸린-4-아민 (CI 1033), erbB2 티로신 키나아제 억제제 예컨대 라파티닙); 간세포 성장 인자 패밀리 억제제; 인슐린 성장 인자 패밀리 억제제; 혈소판-유래 성장 인자 패밀리 억제제 예컨대 이마티닙 및/또는 닐로티닙 (AMN107); 세린/트레오닌 키나아제 억제제 (예컨대 Ras/Raf 31ecarbona 억제제 예컨대 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 소라페닙 (BAY 43-9006), 티피파르닙 (R115777) 및 로나파르닙 (SCH66336)), MEK 및/또는 AKT 키나아제를 통한 세포 31ecarbona 억제제, c-kit 억제제, abl 키나아제 억제제, PI3 키나아제 억제제, P1t3 키나아제 억제제, CSF-1R 키나아제 억제제, IGF 수용체 (인슐린-유사 성장 인자) 키나아제 억제제; 오로라 키나아제 억제제 (예컨대 AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 및 AX39459) 및 사이클린 의존적 키나아제 억제제 예컨대 CDK2 및/또는 CDK4 억제제; 혈관 내피세포 성장 인자의 효능을 억제하는 것들과 같은 항신생혈관생성제, [예컨대 항-혈관 내피세포 성장 인자 항체인 베바시주맙 (아바스틴™) 및 예컨대, VEGF 수용체 티로신 키나아제 억제제 예컨대 반테타닙(ZD6474), 바탈라닙 (PTK787), 수니티닙 (SU11248), 악시티닙 (AG-013736), 파조파닙 (GW 786034) 및 4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린 (AZD2171; WO 00/47212의 실시예 240), 국제 특허 출원 WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 및 WO 98/13354에 개시된 것들과 같은 화합물 및 다른 메커니즘에 의해 작동하는 화합물(예컨대 리노미드, 인테그린  $\alpha v \beta 3$  기능 억제제 및 안지오스타틴)]; 혈관 손상제 예컨대 콤프레타스타틴 A4 및 국제 특허 출원 WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 및 WO 02/08213에 개시된 화합물; 엔도텔린 수용체 길항제, 예컨대 지보텐탄 (ZD4054) 또는 아트라센탄; 안티센스 치료, 예컨대 항-ras 안티센스인 ISIS 2503과 같이 위에 열거된 표적에 지시된 것들; 예컨대 비정상 p53 또는 비정상 BRCA1 또는 BRCA2, GDEPT (유전자-지시된 효소 전구-약물 치료법) 접근법과 같은 비정상 유전자를 대체하는 접근법, 예컨대 사이토신 디아미나아제, 티미딘 키나아제 또는 박테리아 니트로리덕타아제 효소를 사용하는 것과 같은 접근법, 및 예컨대 다중-약물 내성 유전자 치료와 같은 화학 요법 또는 방사선 요법에 대한 환자의 관용을 증가시키는 접근법을 포함하는, 유전자 치료 접근법; 및 예컨대 사이토카인, 예컨대 인터류킨 2, 인터류킨 4 또는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자로 형질감염시키는 것과 같이 환자의 종양 세포의 면역원성을 증가시키기 위한 생체 외 및 생체 내 접근법, T-세포 에너지를 감소시키는 접근법, 사이토카인-형질감염된 수지상세포와 같은 형질감염된 면역 세포를 사용하는 접근법, 사이토카인-형질감염된 종양 세포주를 사용하는 접근법 및 항-유전자 항체(anti-idiotypic antibody)를 사용하는 접근법을 포함하는, 면역치료 접근법.

- [0160] 특정 구현예에서, 앞서 정의된 항증식 치료는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 이외에 통상적인 수술 또는 방사선 요법 또는 화학 요법을 포함할 수 있다.
- [0161] 이러한 결합적 치료는 치료의 개별적 구성 성분을 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여함으로써 달성될 수 있다. 이러한 병용 제품은 본원에 앞서 기술된 투여량 범위 내에서 본 발명의 화합물 및 이의 승인된 투여량 범위 내의 다른 약학적-활성제를 사용한다.
- [0162] 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및 또 다른 항-종양제를 포함하는, 암(예컨대, 고형 종양을 포함하는 암) 치료에 사용하기 위한 병용이 제공된다.
- [0163] 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 위에 열거된 임의의 하나의 항-종양제를 포함하는, 암(예컨대, 고형 종양을 포함하는 암)과 같은 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 병용이 제공된다.
- [0164] 본 발명의 추가의 양태에서, 위에 열거된 것으로부터 임의적으로 선택된 또 다른 항-종양제와 병용하여 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0165] 본원에서, 용어 "병용"이 사용되는 경우, 이는 동시, 개별 또는 순차적 투여를 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 하나의 양태에서, "병용"은 동시 투여를 지칭한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, "병용"은 개별 투여를 지칭한다. 본 발명의 추가의 양태에서, "병용"은 순차적 투여를 지칭한다. 투여가 순차 또는 개별적인 경우에, 제2 구성성분의 투여 지연은 병용의 유의한 효과를 잃는 것이어서는 안된다.

[0166] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 항-중양제(위에 열거된 것으로부터 임의적으로 선택됨)와 병용하여, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

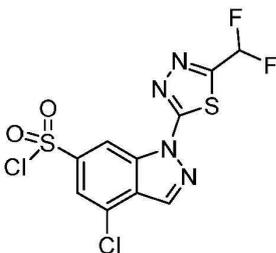
[0167] **실시예**

[0168] 하기 참조(중간체) 및 실시예(최종 화합물)는 당업자에게 본 발명을 제조하고 사용하는 방법에 대한 가능한 최대의 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시되며, 본 발명자들이 이들의 발명으로서 간주하는 범위를 제한하려는 것은 아니며, 본 발명자들은 하기 실험이 수행되었거나 이들 실험이 수행될 수 있는 모든 실험임을 나타내려는 의도가 아니다. 현재 시제로 쓰여진 예시적인 설명은 반드시 수행된 것이 아니라, 그에 설명된 특성의 데이터 등을 생성하기 위해 수행될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위한 노력을 기울였지만, 일부 실험적 오류 및 편차를 고려해야 한다.

[0169] 달리 지시되지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이고, 온도는 섭씨(°C)이고, 압력은 대기압 또는 그 부근이다. 하기를 포함하는 표준 약어가 사용된다:  $\mu\text{g}$  = 마이크로그램;  $\mu\text{l}$  또는  $\mu\text{L}$  = 마이크로리터;  $\text{mM}$  = 밀리몰;  $\mu\text{M}$  = 마이크로 몰; aa = 아미노산(들);  $\text{Ac}_2\text{O}$  = 아세트산 무수물;  $\text{AcCl}$  = 아세틸클로라이드;  $\text{ACN}$  = 아세토니트릴;  $\text{AIBN}$  = 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴);  $\text{BID}$  = 1일 2회;  $\text{BINAP}$  = 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸;  $\text{Boc}_2\text{O}$  또는  $(\text{Boc})_2\text{O}$  = 디-3차-부틸 디카르보네이트; bp = 염기쌍(들); BSA = 소 혈청 알부민; BW = 체중; d = 이중선; dd = 이중선의 이중선; DEAD = 디에틸 아조디카르복실레이트; DIBAL = 디소부틸알루미늄 하이드라이드, DIEA = N,N-디이소프로필에틸아민; DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민; dl 또는 dL = 데시리터; DMA = 디메틸아세트아미드; DMAP = 디메틸아미노피리딘; DME = 1,2-디메톡시에탄; DMEM = 돌베코 변형 이글 배지; DMF = N,N-디메틸포름아미드; DMSO = 디메틸설폭사이드; dppf = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센; DTT = 디티오프로판; EDTA = 에틸렌디아민테트라아세트산; ES = 전기 분무; EtOAc 또는 EA = 에틸 아세테이트; EtOH = 에탄올; g = 그램; h 또는 hr = 시간(들); HATU = 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트; HEPES = 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에틸란설포산; HOAc = 아세트산; HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피; HPLC = 고압 액체 크로마토그래피; i.m. = 근육내(로); i.p. = 복강내(로); IHC = 면역조직화학; IPA = 이소프로필 알콜; kb = 킬로염기(들); kDa = 킬로달톤; kg = 킬로그램; l 또는 L = 리터; LC = 액체 크로마토그래피; LCMS = 액체 크로마토그래피 및 질량 분광법; m/z = 질량 대 전하 비율; M = 몰; m = 다중선; MeCN = 아세토니트릴; MeOH = 메탄올;  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$  = 메탄설포닐클로라이드; mg = 밀리그램; min = 분(들); min = 분; ml 또는 mL = 밀리리터; mM = 밀리몰; MS = 질량 분광법;  $\text{MsCl}$  = 메탄설포닐클로라이드; N = 정상; NADPH = 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트; NBS = N-브로모숙신아미드; ng = 나노그램; nm = 나노미터; nM = 나노몰; NMP = N-메틸피롤리돈; NMR = 핵 자기 공명; ns = 통계적으로 유의하지 않음; nt = 뉴클레오티드(들); PBS = 인산염 완충 염수; Pd/C = 탄소 상 팔라듐;  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  = 트리스(데벤질리덴아세트산)디팔라듐;  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)클로라이드; PE = 석유 에테르; QD = 매일; QM = 매월; QW = 매주; rac = 라세미체; Rt = 체류 시간; s = 일중항; s 또는 sec = 초(들); sat. = 포화됨; SC 또는 SQ = 피하(로); t = 삼중항; TBAB = 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드; TEA = 트리에틸아민; TFA = 트리플루오로아세트산; THF = 테트라하이드로푸란; TLC = 박층 크로마토그래피;  $\text{TMSCl}$  = 트리메틸실릴클로라이드; TsOH = p-톨루엔설포산; U = 단위; wt = 야생형.

[0170] **참조 1**

[0171] 4-클로로-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1H-인다졸-6-설포닐 클로라이드의 합성



[0172] .

[0173] **단계 1:** 6-(벤질티오)-4-클로로-1H-인다졸의 합성

[0174] 500 mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에서 1,4-디옥산 (150 mL) 중 6-브로모-4-클로로-1H-인다졸 (15.00 g, 64.800 mmol, 1.00 당량) 및 페닐메탄티올 (24.14 g, 194.364 mmol, 3.00 당량)의 교반된 혼합물에 XantPhos (3.75 g, 6.481 mmol, 0.10 당량) 및 DIEA (25.13 g, 194.440 mmol, 3.00 당량)를 질소 분위기 하에 실온에서 분획으로 첨가하였다. 상기 혼합물에 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (2.97 g, 3.243 mmol, 0.05 당량)를 실온에서 분획으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 추가 3 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, DCM:MeOH (100:1)로 용리시켜, 표제 화합물 (16.5 g)을 수득하였다.

[0175] **단계 2:** 2-(6-(벤질티오)-4-클로로-1H-인다졸-1-일)-5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸의 합성

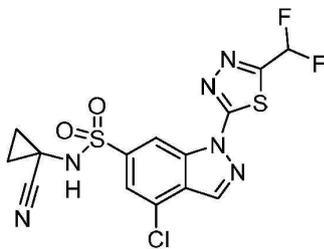
[0176] 250 mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에서 DMF (100 mL) 중 6-(벤질설폰닐)-4-클로로-1H-인다졸 (5.1 g, 18.561 mmol, 1 당량) 및 2-브로모-5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸 (7.98 g, 37.122 mmol, 2 당량)의 교반된 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.05 g, 18.569 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물의 첨가에 의해 퀀칭시키고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100/1)로 용리시켜, 표제 화합물 (7 g)을 수득하였다.

[0177] **단계 3:** 4-클로로-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1H-인다졸-6-설폰닐 클로라이드의 합성

[0178] 500 mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에서 MeCN (200.00 mL) 중 2-(6-(벤질티오)-4-클로로-1H-인다졸-1-일)-5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸 (20.00 g, 48.915 mmol, 1.00 당량) 및 AcOH (2.5 mL) 및 H<sub>2</sub>O(5.00 mL)의 교반된 용액에 질소 분위기 하에 0℃에서 1,3-디클로로-5,5-디메틸이미다졸리딘-2,4-디온 (14.46 g, 73.394 mmol, 1.50 당량)을 분획으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 2 시간 동안 교반한 후에, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 갈색 고형물 (30 g, 미정제)로서 제공하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다.

[0179] 참조 2

[0180] 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-1H-인다졸-6-설폰아미드의 합성

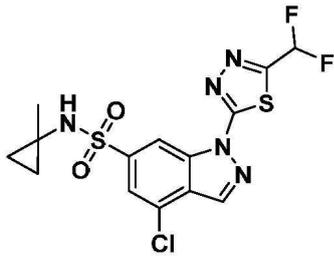


[0181]

[0182] 피리딘 (300 mL)이 있는 2L 3-목 둥근-바닥 플라스크에 0℃에서 4-클로로-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1H-인다졸-6-설폰닐 클로라이드 (30.00 g, 77.886 mmol, 1.00 당량) 및 1-아미노사이클로프로판-1-카르보닐트릴 하이드로클로라이드 염 (17.14 g, 77.904 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시킨 후, 용액의 pH 값을 HCl (1 mol/L)에 의해 5로 조절하고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (50:1)로 용리시켜, 표제 화합물 (17 g)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 431

[0183] 참조 3

[0184] 4-클로로-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-N-(1-메틸사이클로프로필) 인다졸-6-설폰아미드의 합성



[0185]

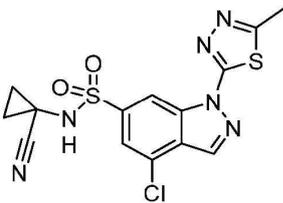
[0186] 50 mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에서 1-메틸사이클로프로판-1-아민 하이드로클로라이드 (0.50 g, 4.648 mmol, 1.20 당량) 및 피리딘 (22.5 mL)의 교반된 용액에 4-클로로-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설폰일 클로라이드 (1.50 g, 3.894 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반한 후, 진공 하에 농축시켰다. 용액의 pH 값을 HCl (1 mol/L)에 의해 5로 조절하고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, PE/EA (1/1)로 용리시켜, 표제 화합물 (410 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z):  $[M+H]^+$  420

[0187]

참조 4

[0188]

4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1H-인다졸-6-설폰아미드의 합성



[0189]

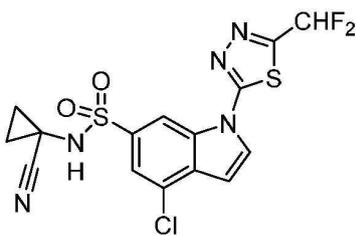
[0190] 참조 2의 단계에서 2-브로모-5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸을 2-브로모-5-메틸-1,3,4-티아디아졸로 교체하여 상기 참조 2 및 3에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

[0191]

참조 5

[0192]

4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1H-인돌-6-설폰아미드의 합성



[0193]

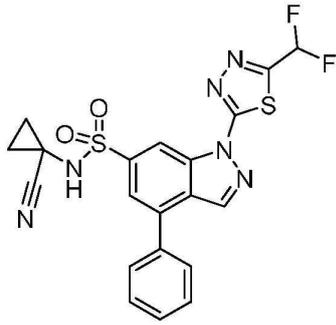
[0194] 참조 2의 단계 2에서 6-브로모-4-클로로-1H-인돌로 6-브로모-4-클로로-1H-인다졸을 교체하여 상기 참조 2 및 3에 기재된 바와 같은 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다.

[0195]

실시예 1

[0196]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-페닐-1H-인다졸-6-일]설폰일)아미노]사이클로프로판카르보나이트릴의 합성



[0197]

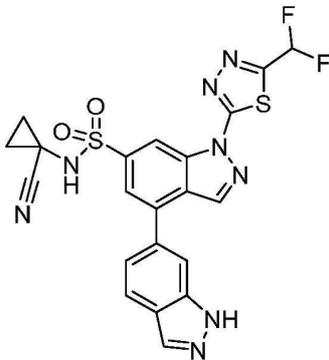
[0198] 8 mL 바이알에서 디옥산 (1.5 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-1H-인다졸-6-설포나미드 (100 mg, 0.232 mmol, 1 당량), 페닐보론산 (141.51 mg, 1.161 mmol, 5.00 당량) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64.16 mg, 0.464 mmol, 2 당량)의 교반된 용액에 Pd(DtBPF)Cl<sub>2</sub> (15.13 mg, 0.023 mmol, 0.1 당량)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80°C에서 밤새 교반한 후, 물로 켄칭시켰다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 EtOAc 추출물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (DCM:MeOH=70:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물 (60 mg)을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼 30x150 mm 5 um; 이동상 A: 물 (0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 40% B에서 53% B로; 254; 220 nm; RT 5.67 min.)에 의해 표제 화합물 (29.4 mg)을 백색 고형물로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 473; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 1.29-1.51 (m, 4H), 7.46-7.71 (m, 4H), 7.7.83 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.50 (brs, 1H).

[0199]

실시예 2

[0200]

1-[(4-(1H-인다졸-6-일)-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일)설포닐]아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0201]

[0202]

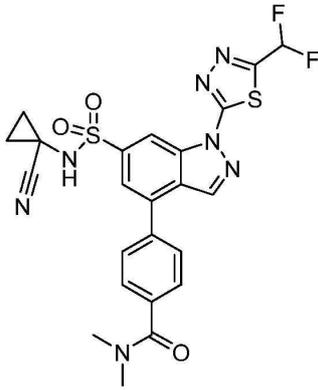
페닐보론산을 1H-인다졸-6-일보론산으로 교체함으로써 상기 실시예 1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 513; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 13.35 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01-8.04 (m, 2H), 7.91(s, 1H), 7.46-7.82 (m, 2H), 1.34-1.54 (m, 4H).

[0203]

실시예 3

[0204]

[4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(시아노사이클로프로필)아미노]설포닐)(1H-인다졸-4-일))페닐]-N,N-디메틸카르복사미드의 합성



[0205]

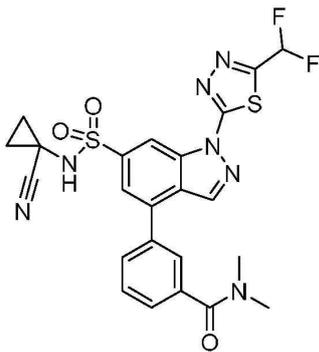
[0206] 페닐보론산을 4-(디메틸카르바모일) 페닐보론산으로 교체함으로써 상기 실시예 1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 544; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.52 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90-7.87 (d, 2H), 7.82-7.46 (m, 3H), 3.04-3.01 (d, 6H), 1.52-1.34 (m, 4H).

[0207]

실시예 4

[0208]

[3-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[[시아노사이클로프로필)아미노] 설포닐)(1H-인다졸-4-일))페닐]-N,N-디메틸카르복사미드의 합성



[0209]

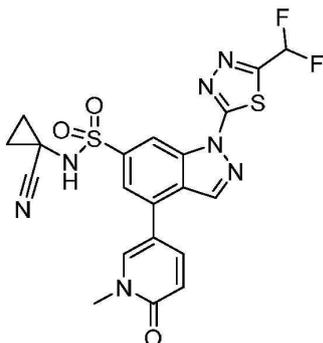
[0210] 페닐보론산을 3-(디메틸카르바모일)페닐보론산으로 교체함으로써 상기 실시예 1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 544; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.52 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90-7.92 (d, 1H), 7.51-7.81 (m, 4H), 3.01-3.04 (d, 6H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.35-1.39 (m, 2H).

[0211]

실시예 5

[0212]

N-(1-시아노사이클로프로필)-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-(1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-일)-1H-인다졸-6-설포나미드의 합성



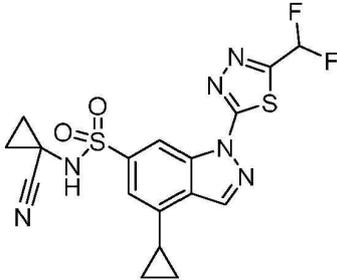
[0213]

[0214] 페닐보론산을 1-메틸-6-옥소피리딘-3-일 보론산으로 교체함으로써 상기 실시예 1에 기재된 바와 같이 표제 화합

물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 504; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.46 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.90-7.91 (m, 2H), 7.63-7.88 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.23-1.49 (m, 4H).

[0215] 실시예 6

[0216] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-사이클로프로필-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

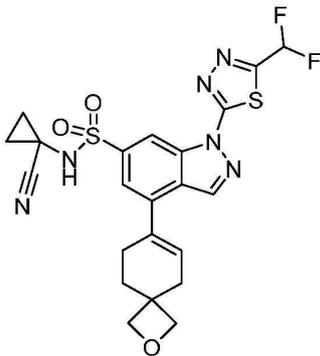


[0217]

[0218] 8 mL 바이알에서 디옥산 (1.5 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-1H-인다졸-6-설포나미드 (100 mg, 0.232 mmol, 1 당량) 및 사이클로프로필보론산 (99.69 mg, 1.161 mmol, 5 당량), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64.16 mg, 0.464 mmol, 2 당량)의 교반된 용액에 Pd(DtBPF)Cl<sub>2</sub> (15.13 mg, 0.023 mmol, 0.1 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 밤새 교반한 후, 물로 켄칭시켰다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 EtOAc 추출물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (DCM:MeOH=80:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물 (70 mg)을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼 30x150 mm 5 um; 이동상 A: 물 (0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 35% B에서 47% B로; 254; 220 nm; RT 5.68 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (31.3 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 437; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 0.95-1.01 (m, 2H), 1.20-1.31 (m, 4H), 1.42-1.48 (d, 2H), 2.62-2.70 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.51-7.79 (t, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.36 (brs, 1H).

[0219] 실시예 7

[0220] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(2-옥사스피로[3.5]논-6-엔-7-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0221]

[0222] 단계 1: 2-옥사스피로[3.5]논-6-엔-7-일 트리플루오로메탄설포네이트의 합성

[0223] THF (20 mL) 중 2-옥사스피로[3.5]논-6-엔-7-온 (1.00 g, 7.134 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에 LiHMDS (1432.36 mg, 8.560 mmol, 1.20 당량)를 질소 분위기 하에 78°C에서 적가하였다. 2 시간 동안 혼합물을 교반한 후, 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-트리플루오로메탄설포닐메탄설포나미드 (3822.60 mg, 10.700 mmol, 1.50 당량)를 -78°C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반한 후, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 켄칭시켰다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시

키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, PE/EtOAc (10/1)로 용리시켜, 표제 화합물 (1.2 g)을 수득하였다.

[0224] **단계 2:** 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-옥사스피로[3.5]논-6-엔-7-일)-1,3,2-디옥사보로란의 합성

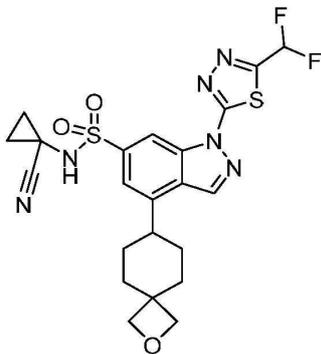
[0225] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지되는 20-mL 둥근-바닥 플라스크에 2-옥사스피로[3.5]논-6-엔-7-일 트리플루오로메탄설포네이트 (200.00 mg, 0.735 mmol, 1.00 당량), 비스(피나콜레이트)디보론 (223.87 mg, 0.882 mmol, 1.2 당량), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (53.75 mg, 0.073 mmol, 0.10 당량), KOAc (216.30 mg, 2.204 mmol, 3 당량) 및 디옥산 (5.00 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 배스에서 80°C에서 12 시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시키고, 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0226] **단계 3:** 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(2-옥사스피로[3.5]논-6-엔-7-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

[0227] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지되는 8-mL 둥근-바닥 플라스크에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-옥사스피로[3.5]논-6-엔-7-일)-1,3,2-디옥사보로란 (200.00 mg, 0.800 mmol, 1.00 당량), 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-1H-인다졸-6-설포나미드 (344.46 mg, 0.800 mmol, 1 당량), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (92.39 mg, 0.080 mmol, 0.10 당량), KOAc (235.40 mg, 2.399 mmol, 3 당량), 디옥산 (2.00 mL), H<sub>2</sub>O (2.00 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 배스에서 100°C에서 3 시간 동안 교반한 후, 물로 쉐킷시켰다. 생성된 용액을 EtOAc로 추출하고, 합한 EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1/1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 미정제 생성물 (170 mg)을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C<sub>18</sub> 컬럼, 30×150 mm 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 10 min 이내에 29% B에서 50% B로; 254; 220 nm; RT 8.28 min.)에 의해 정제하여 표제 화합물 (75 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> 519; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.43 (brs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.45-7.80 (t, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.44 (dd, 4H), 2.66 (d, 4H), 2.08 (t, 2H), 1.32-1.52 (m, 4H).

[0228] 실시예 8

[0229] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(2-옥사스피로[3.5]논-7-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



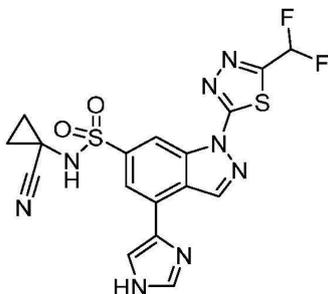
[0230]

[0231] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지되는 25-mL 둥근-바닥 플라스크에 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(2-옥사스피로[3.5]논-6-엔-7-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴 (110.00 mg, 0.212 mmol, 1.00 당량), Pd/C (11.06 mg, 0.104 mmol, 0.49 당량), 및 MeOH (11.00 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 수소 분위기 하에 12 시간 동안 교반한 후, 고형물을 여과했다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에 적용하고, 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1/1)로 용리시켰다. 미정제 생성물 (75 mg)을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C<sub>18</sub> 컬럼, 30×150 mm 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 40% B에서 50% B로; 254; 220 nm; RT 6.35 min.)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.9 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> 521; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.29-9.44 (brs, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44-7.80 (t, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.44 (dd, 4H), 2.66 (d, 4H), 2.08 (t, 2H), 1.32-1.52 (m, 4H).

1H), 4.46 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.17-3.25 (m, 1H), 2.25 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.50-1.76 (m, 4H), 1.22-1.42 (m, 4H).

[0232] 실시예 9

[0233] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-이미다졸-4-일-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0234]

[0235] **단계 1:** 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

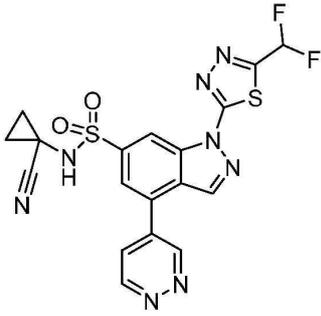
[0236] 8 mL 바이알에서 톨루엔 (3 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-1H-인다졸-6-설포나미드 (150 mg, 0.348 mmol, 1 당량) 및 4-(트리부틸스타닐)-1-(트리페닐메틸)-1H-이미다졸 (417.42 mg, 0.696 mmol, 2 당량)의 교반된 용액에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (80.47 mg, 0.070 mmol, 0.2 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 110°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물/얼음의 첨가에 의해 퀘칭시키고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 분취용-TLC (PE:EtOAc=2:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (200 mg)을 수득하였다.

[0237] **단계 2:** 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-이미다졸-4-일-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

[0238] 8 mL 바이알에서 DCM (2 mL) 및 MeOH (2 mL) 중 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴 (190 mg, 0.270 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 1,4-디옥산 (1 mL) 중 HCl (기체)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 퀘칭시켰다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (DCM:MeOH=25:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물 (50 mg)을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼 30×150mm 5um; 이동상 A: 물 (0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 17% B에서 27% B로; 254; 220 nm; RT 6.08 min.)에 의해 정제하여 표제 화합물 (27.0 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 463; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 1.24-1.34 (m, 2H), 1.44-1.49 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 12.70 (s, 1H).

[0239] 실시예 10

[0240] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-피리다진-4-일-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0241]

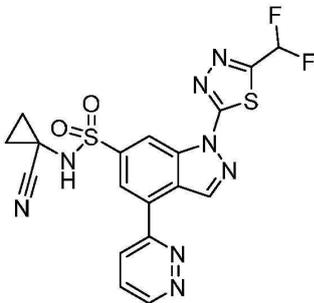
[0242] 5-mL 밀폐 튜브에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-1H-인다졸-6-설포나미드 (200 mg, 0.464 mmol, 1 당량), DME (1.6 mL), H<sub>2</sub>O (0.4 mL), 4-(트리부틸스타닐)피리다진 (342.72 mg, 0.928 mmol, 2 당량), 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (53.64 mg, 0.046 mmol, 0.1 당량)을 넣었다. 최종 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 140℃에서 2 시간 동안 마이크로파 방사선으로 조사하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=30:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물 (60 mg)을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼 30×150 mm 5 μm; 이동상 A: 물(0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 15% B에서 26% B로; 254; 220 nm; RT 6.55 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (15 mg)을 제공하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 475; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.73 (d, 1H), 9.48 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.15-8.18 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 1.45-1.50 (m, 2H), 1.23-1.36 (m, 2H).

[0243]

실시예 11

[0244]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-피리다진-3-일-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0245]

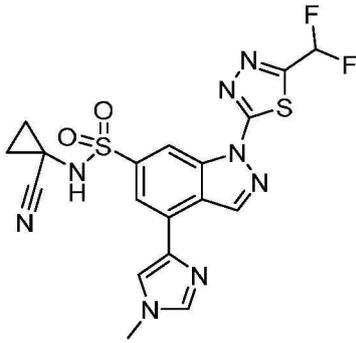
[0246] 4-(트리부틸스타닐)피리다진을 3-(트리부틸스타닐)피리다진으로 교체함으로써 상기 실시예 10에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 475; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.71 (s, 1H), 9.50 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.13-8.19 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 1.46-1.50 (m, 2H), 1.31-1.35 (m, 2H).

[0247]

실시예 12

[0248]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(1-메틸이미다졸-4-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0249]

[0250]

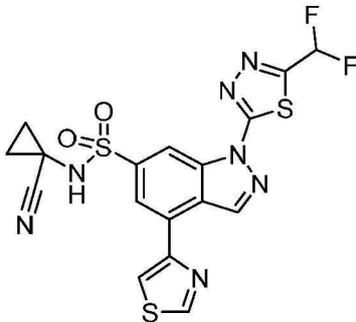
8 mL 바이알에서 톨루엔 (4 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-1H-인다졸-6-설포나미드 (200 mg, 0.464 mmol, 1 당량) 및 1-메틸-4-(트리부틸스타닐)-1H-이미다졸 (344.60 mg, 0.928 mmol, 2 당량)의 교반된 용액에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (53.64 mg, 0.046 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 110°C에서 밤새 교반하고, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 DCM/PE=1/4 (5 mL)로부터 재결정화시켜 미정제 생성물 (200 mg, 미정제)을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼 19\*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/min; 구배: 11 min 이내에 30% B에서 30% B로; 254; 220 nm; RT 9.08 min.)에 의해 증류하여 표제 화합물 (62.5 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 477; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 1.22-1.43 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 7.64 (t, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.50 (brs, 1H).

[0251]

실시예 13

[0252]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(1,3-티아졸-4-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0253]

[0254]

8 mL 바이알에서 톨루엔 (2 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-1H-인다졸-6-설포나미드 (100 mg, 0.232 mmol, 1 당량) 및 4-(트리부틸스타닐)-1,3-티아졸 (173.70 mg, 0.464 mmol, 2 당량)의 교반된 용액에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (26.82 mg, 0.023 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110°C에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 미정제 생성물을 DCM/PE (1:1, 2 mL)로부터 재결정화하여 미정제 생성물 (70 mg, 미정제)을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: SunFire C18 OBD Prep 컬럼, 100Å, 5 μm, 19x250 mm; 이동상 A: 물 (1% HAC), 이동상 B: MeOH; 유량: 20 mL/min; 구배: 7 min 이내에 75% B에서 85% B로; 254/220 nm; RT 6.12 min.)에 의해 정제하여 표제 화합물 (36.1 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 480; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 1.20-1.60 (m, 4H), 7.63 (t, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.43 (s), 9.51-9.62 (brs, 1H).

[0255]

실시예 14

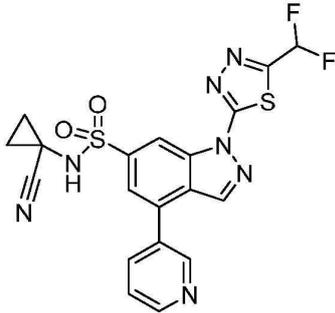
[0256]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(2-피리딜)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0267] 실시예 17

[0268] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(3-피리딜)-1H-인다졸-6-일]설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

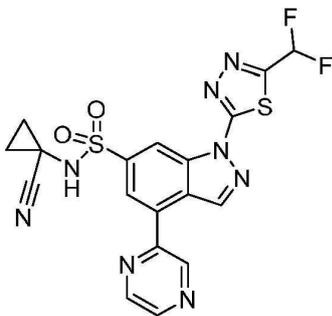


[0269]

[0270] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지되는 15-mL 밀폐 튜브에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-1H-인다졸-6-설포나미드 (200 mg, 0.464 mmol, 1 당량), 3-(트리부틸스타닐)피리딘 (341.81 mg, 0.928 mmol, 2 당량), 톨루엔 (2 mL), 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (53.64 mg, 0.046 mmol, 0.1 당량)를 질소 분위기 하에 넣었다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 110°C에서 하룻밤 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)에 용해시키고, 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 50:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물 (100 mg, 미정제)을 백색 고형물로서 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: xbridge Prep OBD C18 컬럼 19\*250 mm, 5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/min; 구배: 10 min 이내에 39% B에서 46% B로; 254; 220 nm; rt: 8.38 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (15.1 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 474; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.54 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.03-9.01 (m, 2H), 8.79 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.65 (t, 1H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.37-1.34 (m, 2H).

[0271] 실시예 18

[0272] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-피라진-2-일-1H-인다졸-6-일]설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

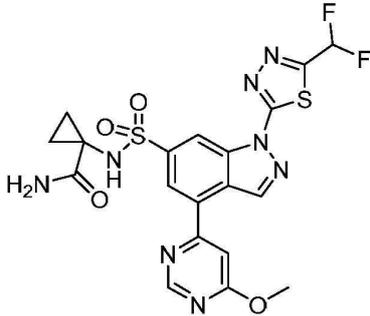


[0273]

[0274] 8 mL 바이알에서 톨루엔 (4 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-1H-인다졸-6-설포나미드 (200 mg, 0.464 mmol, 1 당량) 및 2-(트리부틸스타닐)피라진 (342.72 mg, 0.928 mmol, 2 당량)의 교반된 용액에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (53.64 mg, 0.046 mmol, 0.1 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 110°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭시키고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM/헥산 (1:9, 10 mL)에 취하여 결정질 고형물 (100 mg)로서 미정제 생성물을 제공하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 컬럼, 5 um, 19\*150 mm; 이동상 A: 물 (1% HAC), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/min; 구배: 7 min 이내에 38% B에서 63% B로; 254/220 nm; RT 6.83 min.)에 의해 정제하여 표제 화합물 (54.7 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 475; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 1.32-1.39 (m, 2H), 1.43-1.52 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.95 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.46 (d, 1H), 9.56 (s, 1H).

[0275] 실시예 19

[0276] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(6-메톡시피리미딘-4-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르복사미드의 합성

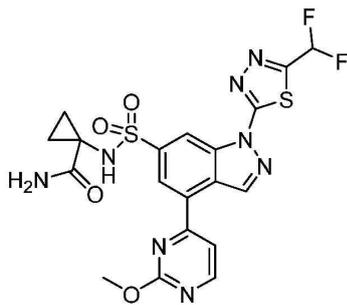


[0277]

[0278] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지되는 15-mL 밀폐 튜브에 4-메톡시-6-(트리부틸스타닐)피리미딘 (1389.76 mg, 3.482 mmol, 3.00 당량), 1-[1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-4-(2-메톡시피리미딘-4-일)인다졸-6-일}설포닐아미노]사이클로프로판-1-카르복사미드 (500 mg, 1.161 mmol, 1.00 당량), 톨루엔 (5 mL) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (201.16 mg, 0.174 mmol, 0.15 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 110°C에서 하룻밤 동안 교반한 후, 물로 켄칭시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=50:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물 (20 mg)을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼 19\*250 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/min; 구배: 8 min 이내에 47% B에서 57% B로; 254; 220 nm; RT 5.83 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.3 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 523; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.28 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.92 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.14-1.18 (m, 2H), 0.88-0.98 (m, 2H).

[0279] 실시예 20

[0280] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(2-메톡시피리미딘-4-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르복사미드의 합성

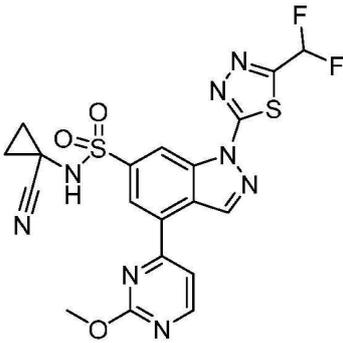


[0281]

[0282] 4-메톡시-6-(트리부틸스타닐)피리미딘을 2-메톡시-4-(트리부틸스타닐)피리미딘으로 교체함으로써 상기 실시예 19에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 523; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.31 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.12 (d, 2H), 4.10 (s, 3H), 1.14-1.18 (m, 2H), 0.88-0.98 (m, 2H).

[0283] 실시예 21

[0284] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(2-메톡시피리미딘-4-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0285]

[0286]

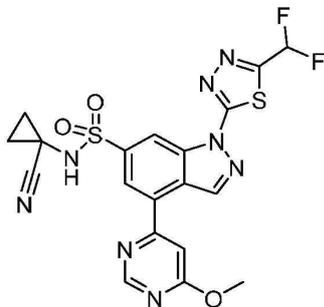
8-mL 밀폐 튜브에 1-[1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-4-(2-메톡시피리미딘-4-일)인다졸-6-설포닐아미도]사이클로프로판-1-카르복사미드 (14.00 mg, 0.033 mmol, 1.00 당량), 피페리딘 (0.20 mL), 및 TFAA (20.50 mg, 0.098 mmol, 3 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 0°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=30:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물 (12 mg)을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물 (0.05% NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 20% B에서 40% B로; 254; 220 nm; RT 6.22 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.1 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 505; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.48-9.70 (brs, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.65 (t, 1H), 4.11(s, 3H), 1.32-1.50(m, 4H).

[0287]

실시예 22

[0288]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(6-메톡시피리미딘-4-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보닐트릴의 합성



[0289]

[0290]

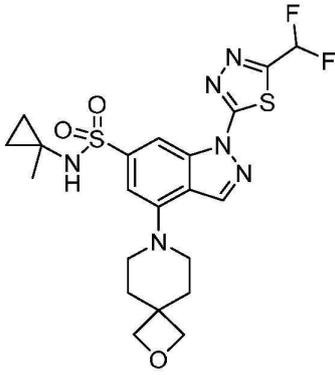
8-mL 밀폐 튜브에, 1-[1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-4-(6-메톡시피리미딘-4-일)-1H-인다졸-6-설포닐아미도]사이클로프로판-1-카르복사미드 (90.00 mg, 0.172 mmol, 1.00 당량), DCM (0.90 mL), Et<sub>3</sub>N (104.3 mg, 1.033 mmol, 6 당량), 및 TFAA (108.36 mg, 0.516 mmol, 3 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=30:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물 (50 mg)을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/min; 구배: 8 min 이내에 55% B에서 68% B로; 254; 220 nm; RT 6.22 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.2 mg, 4.14%)을 백색 고형물로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 505; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.32 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.46-7.81 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.30-1.53 (m, 4H).

[0291]

실시예 23

[0292]

(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]논-7-일)(1H-인다졸-6-일}설포닐)(메틸사이클로프로필)아민의 합성



[0293]

[0294]

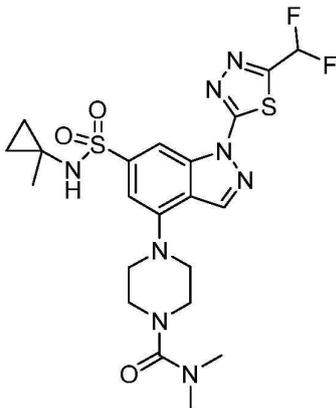
8 mL 바이알에서 디옥산 (2.50 mL) 중 4-클로로-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-N-(1-메틸사이클로프로필)인다졸-6-설폰아미드 (250.00 mg, 0.595 mmol, 1.00 당량) 및 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난 옥살산 염 (258.69 mg, 1.191 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에 BINAP (185.39 mg, 0.298 mmol, 0.5 당량), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (873.04 mg, 2.680 mmol, 4.5 당량), 및 Pd(AcO)<sub>2</sub> (53.47 mg, 0.238 mmol, 0.4 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 밤새 교반한 후, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 켄칭시켰다. 수성 층을 EA로 추출하고, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (DCM:MeOH=25:1)에 의해 정제하여 150 mg의 미정제 생성물을 황색 고형물로서 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C<sub>18</sub> 컬럼, 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/l NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 44% B에서 54% B로; 254; 220 nm; RT 7.02 min.)에 의해 정제하여 표제 화합물 (9.4 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 511; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 8.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.34-3.36 (m, 4H), 2.02-2.08 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.65(t, 2H), 0.40 (t, 2H).

[0295]

실시예 24

[0296]

[4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(메틸사이클로프로필)아미노]설폰닐}(1H-인다졸-4-일)피페라지닐]-N,N-디메틸카르복사미드의 합성



[0297]

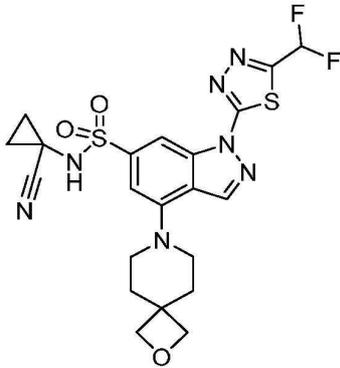
[0298]

8 mL 바이알에서 THF (3.00 mL) 중 4-클로로-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-N-(1-메틸사이클로프로필)인다졸-6-설폰아미드 (500.00 mg, 1.191 mmol, 1.00 당량) 및 N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드 (374.46 mg, 2.382 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에 Pd(OAc)<sub>2</sub> (106.95 mg, 0.476 mmol, 0.4 당량), Ruphos (222.29 mg, 0.476 mmol, 0.4 당량) 및 t-BuONa (286.12 mg, 2.977 mmol, 2.5 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 70°C에서 밤새 교반한 후, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 켄칭시켰다. 수성 층을 EA로 추출하고, 유기물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (DCM:MeOH=25:1)에 의해 정제하여 100 mg의 미정제 생성물을 황색 고형물로서 수득하였고, 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30\*150 mm, 5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/l NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 45% B에서 55% B로; 254; 220 nm; RT 6.38 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.4 mg)을 수득하였다.

LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 541; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 8.94 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.35-3.50 (m, 8H), 2.81 (s, 6H), 1.08 (s, 3H), 0.66 (t, 2H), 0.41 (t, 2H).

[0299] 실시예 25

[0300] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]논-7-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

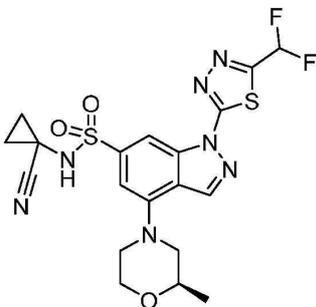


[0301]

[0302] 8 mL 바이알에서 디옥산 (2.00 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설포나미드 (200.00 mg, 0.464 mmol, 1.00 당량) 및 2-옥사-7-아자스피로[3.5]논; 포름산 (160.82 mg, 0.928 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (605.01 mg, 1.857 mmol, 4.00 당량), RuPhos (43.32 mg, 0.093 mmol, 0.20 당량) 및 RuPhos Palladacycle Gen.3 (38.83 mg, 0.046 mmol, 0.10 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 4 시간 동안 교반한 후, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 켄칭시켰다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 유기물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (DCM:MeOH=30:1)에 의해 정제하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼 19\*250 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/min; 구배: 8 min 이내 50% B에서 65% B로; 254; 220 nm; RT 6.88 min.)에 의해 정제하여 표제 화합물 (13.1 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 522; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 1.30-1.33 (m, 2H), 1.43-1.46 (m, 2H), 2.04-2.05 (m, 4H), 3.34-3.37 (m, 4H), 4.40 (s, 4H), 7.17 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.34 (s, 1H).

[0303] 실시예 26

[0304] 1-[(4-((2R)-2-메틸모르폴린-4-일)-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



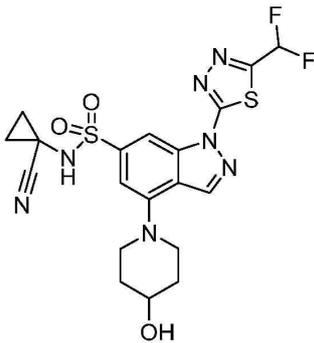
[0305]

[0306] 15-mL 밀폐 튜브에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-1H-인다졸-6-설포나미드 (500.00 mg, 1.161 mmol, 1.00 당량), (2R)-2-메틸모르폴린 (234.78 mg, 2.321 mmol, 2 당량), 디옥산 (5.00 mL), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (756.26 mg, 2.321 mmol, 2 당량), RuPhos (108.31 mg, 0.232 mmol, 0.2 당량), 및 RuPhos Palladacycle Gen.3 (97.06 mg, 0.116 mmol, 0.10 당량)를 질소 분위기 하에 넣었다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 100℃에서 하룻밤 동안 교반한 후, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 켄칭시켰다. 생성된 혼합물을

EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=30:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물 (60 mg)을 분취용-HPLC (컬럼: Xbridge Prep OBD C18 컬럼 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물 (0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 27% B에서 37% B로; 254; 220 nm; rt: 6.50 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (19.3 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 496; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.34 (brs, 1H), 9.00(s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.96-4.02 (m, 1H), 3.68-3.84 (m, 4H), 3.04 (t, 1H), 2.73 (t, 1H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.21 (d, 3H).

[0307] 실시예 27

[0308] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(4-하이드록시피페리딜)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

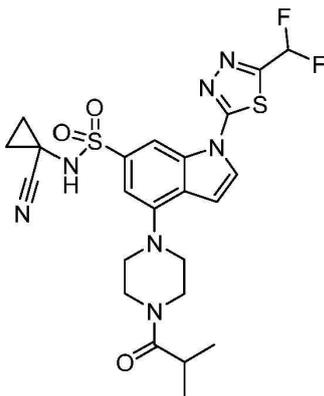


[0309]

[0310] (2R)-2-메틸모르폴린을 피페리딘-4-올로 교체함으로써 실시예 26에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 496; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 1.31 (t, 2H), 1.41-1.46 (m, 2H), 1.62-1.68 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 3.12-3.23 (m, 2H), 3.70-3.79 (m, 3H), 4.82 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.32 (s, 1H).

[0311] 실시예 28

[0312] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(2-메틸프로파노일) 피페라지닐]인돌-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



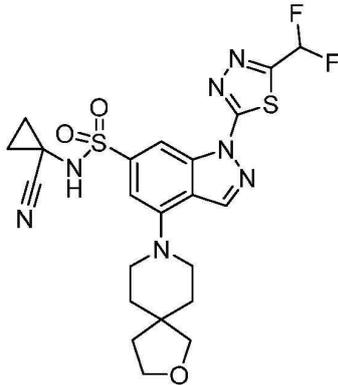
[0313]

[0314] 20 mL 바이알에서 1,4-디옥산 (10 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1H-인돌-6-설포나미드 (600.00 mg, 1.396 mmol, 1.00 당량) 및 2-메틸-1-(피페라진-1-일)프로판-1-온 TFA 염 (709.81 mg, 2.792 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에 RuPhos (260.54 mg, 0.558 mmol, 0.40 당량), RuPhos Palladacycle Gen.3 (466.98 mg, 0.558 mmol, 0.40 당량) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1591.81 mg, 4.886 mmol, 3.50 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 90℃에서 교반한 후, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.) (6 mL)로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 분취용-TLC

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=25:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물 (95 mg)을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 40% B에서 50% B로; 254/220 nm; RT: 6.22 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.5 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 550; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.10 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.76 (d, 4H), 3.21 (d, 4H), 2.96 (sep, 1H), 1.39 (dd, 2H), 1.26 (dd, 2H), 1.06 (d, 6H).

[0315] 실시예 29

[0316] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(2-옥사-8-아자스피로[4.5]데크-8-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

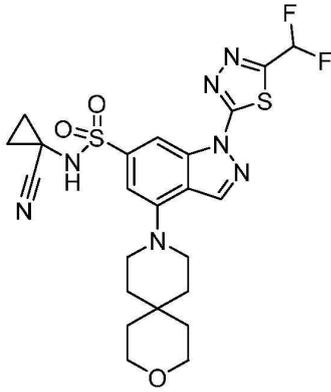


[0317]

[0318] 8 mL 바이알에서 1,4-디옥산 (4 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설포나미드 (400.00 mg, 0.928 mmol, 1.00 당량) 및 2-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸 하이드로클로라이드 (329.91 mg, 1.857 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1058.76 mg, 3.250 mmol, 3.50 당량), RuPhos Palladacycle Gen.3 (155.30 mg, 0.186 mmol, 0.2 당량) 및 RuPhos (43.32 mg, 0.093 mmol, 0.10 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 용액을 90°C에서 밤새 교반한 후, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=20:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물 (60 mg)을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge 페닐 OBD 컬럼, 5 μm, 19\*150 mm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/min; 구배: 8 min 이내에 42% B에서 52% B로; 254; 220 nm; rt: 8.13 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (10.7 mg)을 수득하였다.. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 536; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.34 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.46 (s,1H), 7.61 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.80 (t, 2H), 3.43-3.55 (m, 6H), 1.77-1.84 (m, 6H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.28-1.35 (m, 2H).

[0319] 실시예 30

[0320] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(9-옥사-3-아자스피로[5.5]운데크-3-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0321]

[0322]

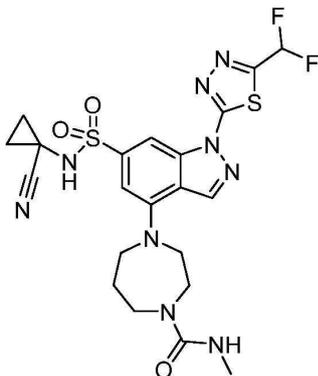
15-mL 밀폐 튜브에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-1H-인다졸-6-설폰아미드 (500.00 mg, 1.161 mmol, 1.00 당량), 3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸 (360.33 mg, 2.321 mmol, 2 당량), 디옥산 (5 mL), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (756.26 mg, 2.321 mmol, 2 당량), RuPhos Palladacycle Gen.3 (97.06 mg, 0.116 mmol, 0.1 당량), 및 RuPhos (108.31 mg, 0.232 mmol, 0.2 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 90°C에서 하룻밤 동안 교반한 후, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 켄칭시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=40:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물 (18 mg)을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼 19\*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: MeOH-HPLC; 유량: 20 mL/min; 구배: 8 min 이내에 65% B에서 79% B로; 254; 220 nm; rt: 6.87 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.1 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 550; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.31 (brs, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.56-3.62 (m, 4H), 3.41-3.49 (m, 4H), 1.69-1.81 (m, 4H), 1.45-1.55 (m, 4H), 1.40-1.42 (m, 2H), 1.25-1.37 (m, 2H).

[0323]

실시예 31

[0324]

[4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(시아노사이클로프로필)아미노]설폰일)(1H-인다졸-4-일))(1,4-디아자피하이드로에피닐)]-N-메틸카르복사미드의 합성



[0325]

[0326]

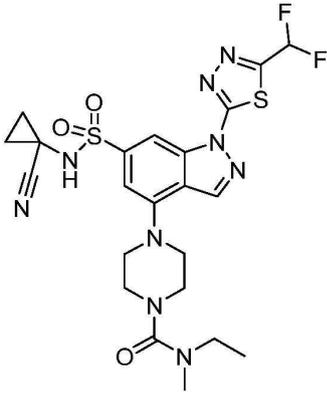
3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸을 N-메틸-1,4-디아제판-1-카르복사미드 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 30에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 555; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.28 (brs, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.30-6.32 (d, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.51-2.52 (m, 3H), 1.93 (s, 2H), 1.24-1.44 (m, 4H).

[0327]

실시예 32

[0328]

[4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(시아노사이클로프로필)아미노]설폰일)(1H-인다졸-4-일))피페라지닐]-N-에틸-N-메틸카르복사미드의 합성



[0329]

[0330]

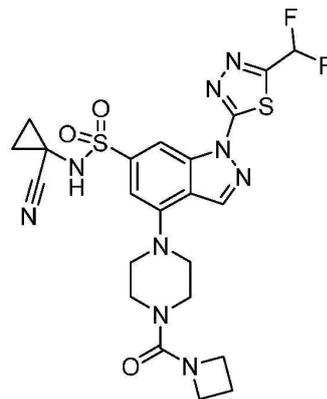
3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸을 N-에틸-N-메틸피페라진-1-카르복사미드 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 30에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 566; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.32 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.447 (d, 4H), 3.39(d, 4H), 3.18 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.23-1.29 (m, 2H), 1.10 (t, 3H).

[0331]

실시예 33

[0332]

1-[(4-[4-(아제티딜카르보닐)피페라지닐]-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보닐트릴의 합성



[0333]

[0334]

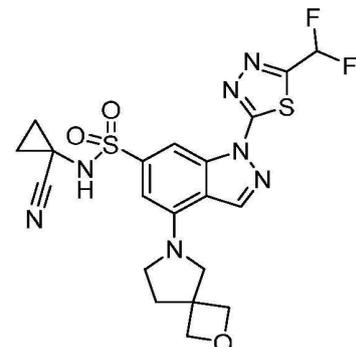
3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸을 아제티딘-1-일(피페라진-1-일)메탄온 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 30에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 564; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.32 (brs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.95(t, 4H), 3.73-3.45 (m, 8H), 2.18 (p, 2H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.28-1.35 (m, 2H).

[0335]

실시예 34

[0336]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥트-6-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보닐트릴의 합성

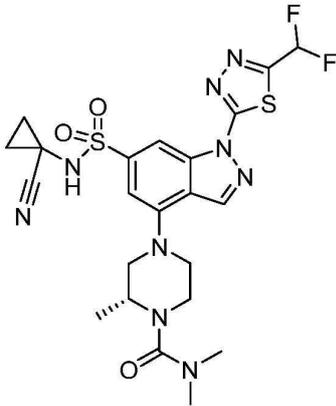


[0337]

[0338] 3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸을 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄 옥살산 염으로 교체함으로써 상기 실시예 30에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 508; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.27 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.64 (dd, 4H), 3.95 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 2.37(t, 2H), 1.42-1.51(m, 2H), 1.20-1.32 (m, 2H).

[0339] 실시예 35

[0340] [(2R)-4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-{{(시아노사이클로프로필) 아미노}설포닐}(1H-인다졸-4-일))-2-메틸피페라지닐]-N,N-디메틸카르복사미드의 합성

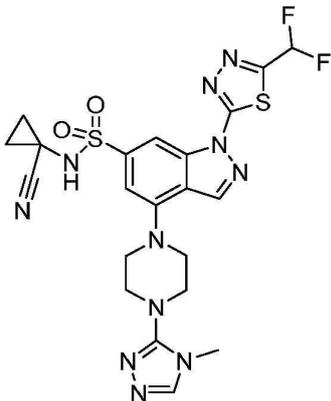


[0341]

[0342] 3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸을 (R)-N,N,2-트리메틸피페라진-1-카르복사미드 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 30에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 566; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.31 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.42-3.44 (m, 2H), 3.30-3.32 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 1.46-1.47 (m, 2H), 1.28-1.39 (m, 5H).

[0343] 실시예 36

[0344] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(4-메틸(1,2,4-트리아졸-3-일))피페라지닐]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보닐트릴의 합성



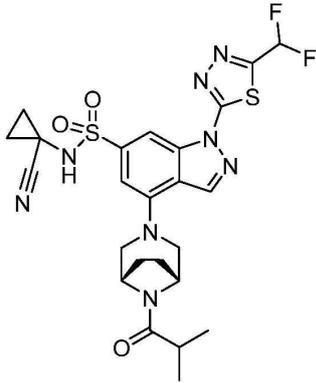
[0345]

[0346] 3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸을 1-(4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피페라진으로 교체함으로써 상기 실시예 30에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 562; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.26 (brs, 1H), 9.0 3(s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.56-3.62 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.37-3.38 (m, 4H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.30-1.33 (m, 2H).

[0347] 실시예 37

[0348] 1-[(1-[5-(1S,5R)-8-(2-메틸프로파노일)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일]-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,

4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판 카르보니트릴의 합성



[0349]

[0350]

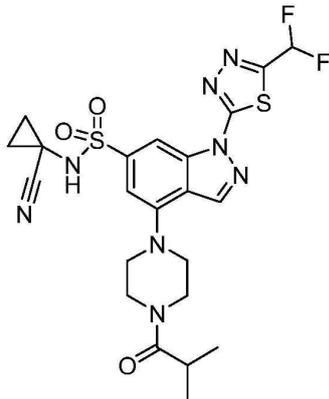
3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸을 1-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-2-메틸프로판-1-온 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 30에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 577; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 8.91 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.23 (d, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.86 (p, 1H), 1.84-2.00 (m, 4H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.12-1.21 (m, 2H), 1.06 (dd, 6H).

[0351]

실시예 38

[0352]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(2-메틸프로파노일) 피페라지닐]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0353]

[0354]

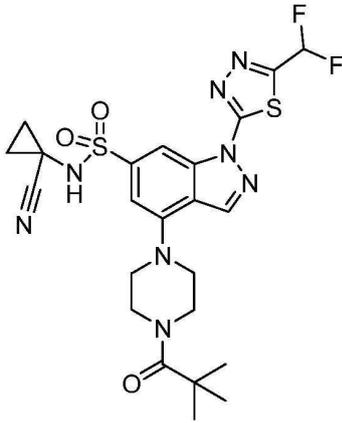
3-옥사-9-아자스피로[5.5]운데칸을 2-메틸-1-(피페라진-1-일)프로판-1-온으로 교체함으로써 상기 실시예 30에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 551; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.34 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.77 (d, 4H), 3.48 (brs, 4H), 2.95 (p, 1H), 1.39-1.47 (m, 2H), 1.29-1.34 (m, 2H), 1.06 (d, 6H).

[0355]

실시예 39

[0356]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(2,2-디메틸프로파노일) 피페라지닐]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0357]

[0358]

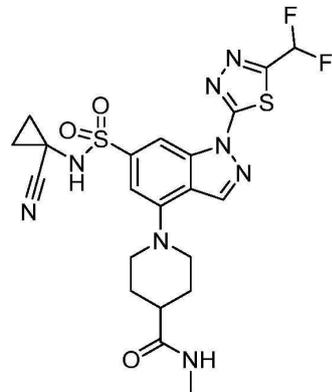
불활성 질소 분위기 하에 퍼징되고 유지되는 25-mL 둥근-바닥 플라스크에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설폰아미드 (400.00 mg, 0.928 mmol, 1.00 당량), 2,2-디메틸-1-(피페라진-1-일)프로판-1-온 하이드로클로라이드 (575.75 mg, 2.785 mmol, 3 당량), RuPhos (173.30 mg, 0.371 mmol, 0.4 당량), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1210.02 mg, 3.714 mmol, 4 당량), 디옥산 (8.00 mL), 및 RuPhos Palladacycle Gen.3 (310.61 mg, 0.371 mmol, 0.4 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 배스에서 90°C에서 12 시간 동안 교반한 후, 물로 켄칭시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기물을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피[실리카 겔, 에틸 아세테이트/헥스플루오로에테르 (1/1)]에 의해 정제하여 표제 화합물 (14 mg)을 제공하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 565; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.28 (brs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.47 (s, 4H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 2H), 1.26 (s, 9H).

[0359]

실시예 40

[0360]

[1-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(시아노사이클로프로필)아미노]설폰닐)(1H-인다졸-4-일))(4-피페리딜)]-N-메틸카르복사미드의 합성



[0361]

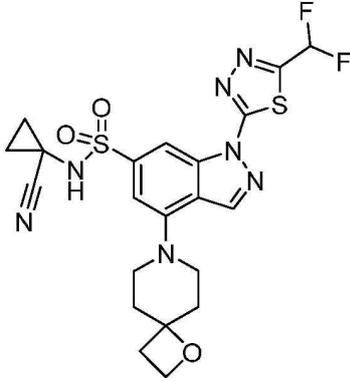
[0362]

불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지되는 15-mL 밀폐 튜브에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설폰아미드 (300.00 mg, 0.696 mmol, 1.00 당량), N-메틸피페리딘-4-카르복사미드 (197.81 mg, 1.393 mmol, 2.00 당량), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (680.63 mg, 2.089 mmol, 3 당량), 디옥산 (3.00 mL), RuPhos (32.49 mg, 0.070 mmol, 0.1 당량), 및 RuPhos Pd G3 (232.96 mg, 0.279 mmol, 0.40 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 90°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 실온에서 물로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH=20:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물 (150 mg)을 분취용-HPLC (컬럼: Ultimate XB-C4 21.2\*250 mm 5 um; 이동상 A: 물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 38% B에서 46% B로; 254/220 nm; RT 6.33 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (41.7mg, 11.16%)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 537; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.33 (brs, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.60 (t, 1H),

7.16 (s, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.03-3.09 (m, 2H), 2.60 (d, 3H), 2.36-2.41(m, 1H), 1.78-1.82 (m, 4H), 1.39-1.47 (m, 2H), 1.26-1.34 (m, 2H).

[0363] 실시예 41

[0364] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(1-옥사-7-아자스피로[3.5]논-7-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

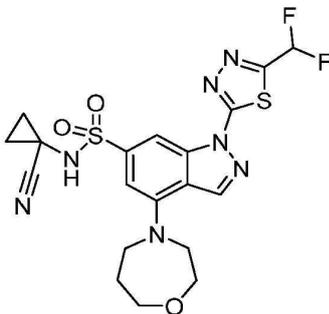


[0365]

[0366] 8 mL 바이알에서 1,4-디옥산 (4 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설포나미드 (400 mg, 0.928 mmol, 1.00 당량) 및 비스(1-옥사-7-아자스피로[3.5]노난) 및 옥살산 (319.76 mg, 0.928 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액/혼합물에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1058.76 mg, 3.250 mmol, 3.50 당량), RuPhos Palladacycle Gen.3 (77.65 mg, 0.093 mmol, 0.10 당량) 및 RuPhos (86.65 mg, 0.186 mmol, 0.20 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 용액을 질소 분위기 하에 밤새 90°C에서 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 퀀칭시키고, 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc=30:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물 (120 mg)을 PE/EtOAc (4:1 5mL)로부터 재결정화하여 표제 화합물 (61.6 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 522; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.35 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.18(s, 1H), 4.46 (t, 2H), 3.46-3.50 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 2H), 2.43-2.45 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 4H), 1.44-1.49 (m, 2H), 1.27-1.31(m, 2H).

[0367] 실시예 42

[0368] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(1,4-옥사자피하이드로에핀-4-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



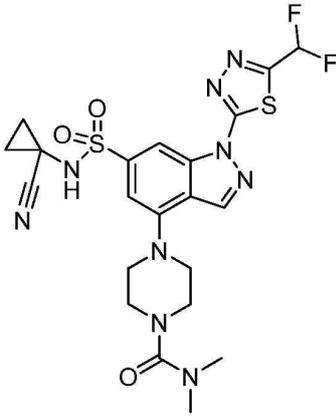
[0369]

[0370] 20-mL 바이알에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설포나미드 (300.00 mg, 0.696 mmol, 1.00 당량), 디옥산 (5.00 mL), 1,4-옥사제판 하이드로클로라이드 (191.64 mg, 1.393 mmol, 2.00 당량), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (680.63 mg, 2.089 mmol, 3.00 당량), RuPhos (129.97 mg, 0.279 mmol, 0.40 당량), 및 RuPhos Palladacycle Gen.3 (232.96 mg, 0.279 mmol, 0.40 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 90°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 분취용 TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=30:1)에 의해 정제하여 표제 화

합물 (40.7 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 496; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.29 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.97-6.96 (d, 1H), 3.92-3.89 (m, 6H), 3.69 (t, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 2H).

[0371] 실시예 43

[0372] [4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(시아노사이클로프로필)아미노]설펜닐)(1H-인다졸-4-일))피페라진]-N,N-디메틸카르복사미드의 합성

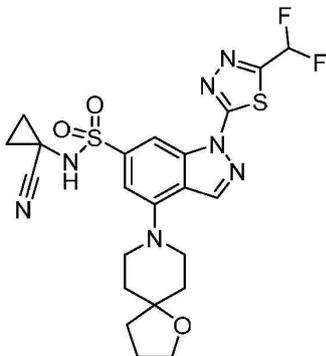


[0373]

[0374] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지되는 15-mL 밀폐 튜브에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설펜아미드 (300.00 mg, 0.696 mmol, 1.00 당량), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (680.63 mg, 2.089 mmol, 3 당량), 디옥산 (3.00 mL), N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드 (131.37 mg, 0.836 mmol, 1.2 당량), RuPhos (32.49 mg, 0.070 mmol, 0.1 당량), 및 RuPhos Palladacycle Gen.3 (58.24 mg, 0.070 mmol, 0.1 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 90°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 실온에서 물로 켄칭시키고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=20:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물 (150 mg)을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물 (0.05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 20% B에서 35% B로; 254; 220 nm; RT 6.77 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (57.4 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 552; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.33 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.31-3.43 (m, 8H), 2.79 (s, 6H), 1.39-1.44 (t, 2H), 1.26-1.36 (m, 2H).

[0375] 실시예 44

[0376] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데크-8-일)-1H-인다졸-6-일)설펜닐]아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



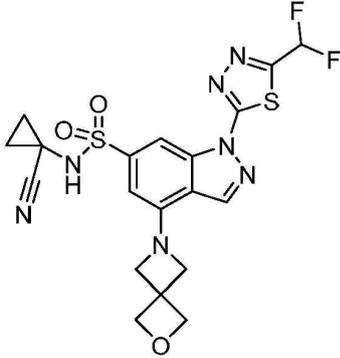
[0377]

[0378] N,N-디메틸-피페라진-1-카르복사미드를 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸으로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재

된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  536;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm)  $\delta$  9.33 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.41-3.56 (m, 4H), 1.68-1.97 (m, 8H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 2H).

[0379] 실시예 45

[0380] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(6-옥사-2-아자스피로[3.3]헵트-2-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

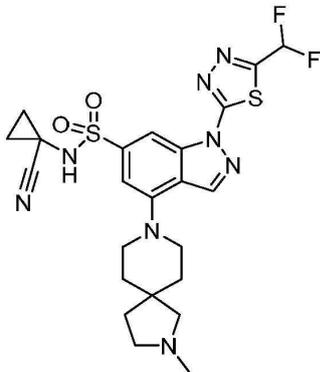


[0381]

[0382] N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 비스(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄) 옥살산 염으로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  494;  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm)  $\delta$  9.30 (brs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.88 (s, 4H), 4.47 (s, 4H), 1.40-1.46 (m, 2H), 1.25-1.33 (m, 2H).

[0383] 실시예 46

[0384] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데크-8-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

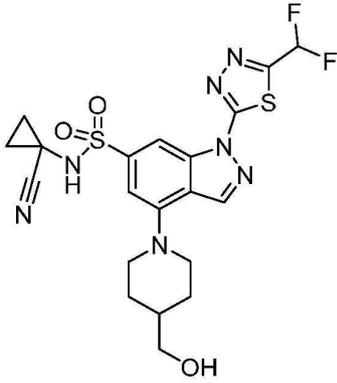


[0385]

[0386] N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸 헤미옥살레이트 염으로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  549;  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm)  $\delta$  9.20-9.50 (brs, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.25-3.47 (m, 6H), 2.41 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.65-1.83 (m, 6H), 1.29-1.46 (m, 4H).

[0387] 실시예 47

[0388] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(하이드록시메틸)피페리딜]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0389]

[0390]

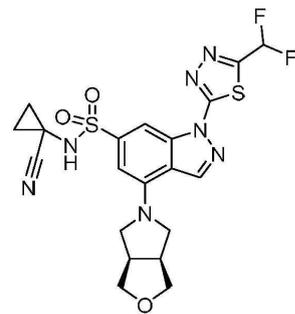
N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 피페리딘-4-일메탄올로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS-PH (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 510; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.32 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.56 (t, 1H), 3.89 (d, 2H), 3.33-3.35 (m, 2H), 3.04 (t, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.63-1.66 (m, 1H), 1.40-1.45 (m, 4H), 1.32-1.37 (t, 2H).

[0391]

실시예 48

[0392]

1-[(4-((1S,5R)-7-옥사-3-아자바이사이클로[3.3.0]옥트-3-일)-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0393]

[0394]

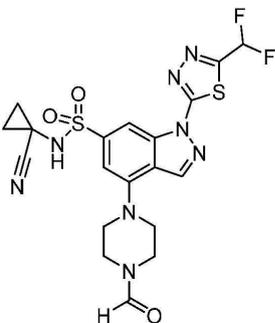
N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 시스-헥사하이드로-1H-푸로[3,4-c]피롤 하이드로클로라이드로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 508; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.27 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.85-3.93 (m, 4H), 3.73 (dd, 2H), 3.61 (dd, 2H), 3.17 (s, 2H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.28-1.30 (t, 2H).

[0395]

실시예 49

[0396]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(4-포르밀피페라지닐)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0397]

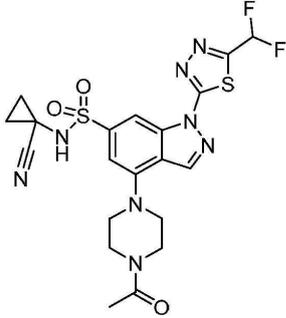
[0398]

N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 피페라진-1-카르발데하이드로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 509; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.27-

9.42 (brs, 1H), 8.98 (brs, 1H), 8.52 (brs, 1H), 8.13 (brs, 1H), 7.49-7.74 (m, 1H), 7.19 (brs, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.39-3.58 (m, 4H), 1.22-1.48 (m, 4H).

[0399] 실시예 50

[0400] 1-[(4-(4-아세틸피페라진-1-일)-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일)설포닐]아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

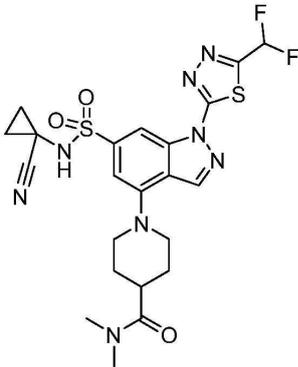


[0401]

[0402] N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 1-(피페라진-1-일)에탄온으로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 509; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.43 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.47 (d, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.44 (s, 2H), 1.32 (s, 2H).

[0403] 실시예 51

[0404] [1-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(시아노사이클로프로필)아미노]설포닐)(1H-인다졸-4-일))(4-피페리딘)]-N,N-디메틸카르복사미드의 합성

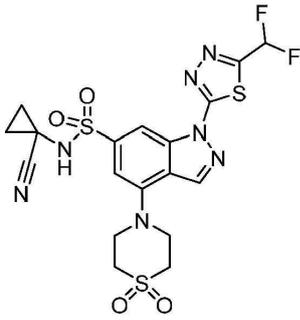


[0405]

[0406] N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 N,N-디메틸피페리딘-4-카르복사미드로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 551; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.32 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.89 (d, 2H), 3.13-3.17 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.81-1.90 (m, 4H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.25-1.30 (m, 2H).

[0407] 실시예 52

[0408] N-(1-시아노사이클로프로필)-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-1H-인다졸-6-설포나미드의 합성

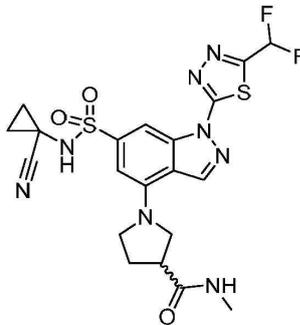


[0409]

[0410] N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 티오모르폴린 1,1-디옥사이드로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 530; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.24 (brs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.40 (s, 4H), 1.40-1.44 (t, 2H), 1.27-1.34 (m, 2H).

[0411] 실시예 53

[0412] [1-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(시아노사이클로프로필)아미노] 설포닐)(1H-인다졸-4-일))피롤리딘-3-일]-N-메틸카르복사미드의 합성

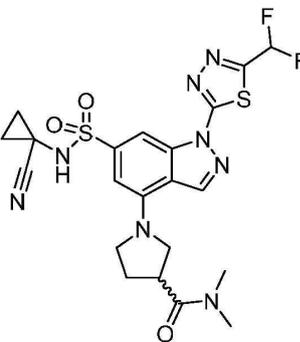


[0413]

[0414] N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 N-메틸피롤리딘-3-카르복사미드로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 523; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.26 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.70-3.82 (m, 4H), 3.19 (p, 1H), 2.64-2.65 (d, 3H), 2.15-2.38 (m, 2H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.29-1.30 (m, 2H).

[0415] 실시예 54

[0416] [1-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(시아노사이클로프로필)아미노] 설포닐)(1H-인다졸-4-일))피롤리딘-3-일]-N,N-디메틸카르복사미드의 합성



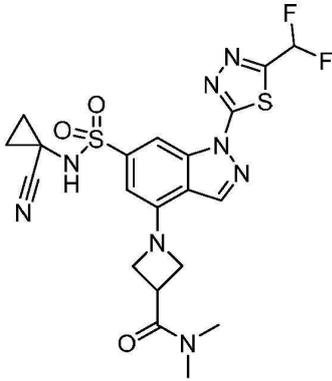
[0417]

[0418] N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 N,N-디메틸피롤리딘-3-카르복사미드로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 537; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.25 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.62-3.89 (m, 5H), 3.12 (s, 3H),

2.88 (s, 3H), 2.27-2.37 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 1.39-1.48 (m, 2H), 1.22-1.38 (m, 2H).

[0419] 실시예 55

[0420] [1-((1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[[시아노사이클로프로필)아미노] 설펜닐)(1H-인다졸-4-일))아제티딘-3-일]-N,N-디메틸카르복사미드의 합성

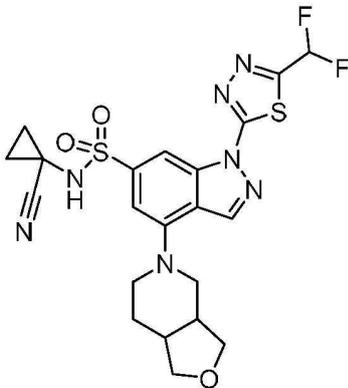


[0421]

[0422] N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 N,N-디메틸아제티딘-3-카르복사미드 하이드로클로라이드 염으로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 523; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.23 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.49 (t, 2H), 4.36 (t, 2H), 3.95-4.10 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.41-1.43 (m, 2H), 1.27-1.29 (m, 2H).

[0423] 실시예 56

[0424] 1-(((1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(시스-8-옥사-3-아자바이사이클로-[4.3.0]논-3-일)-1H-인다졸-6-일)설펜닐)아미노)사이클로프로판카르보니트릴의 합성

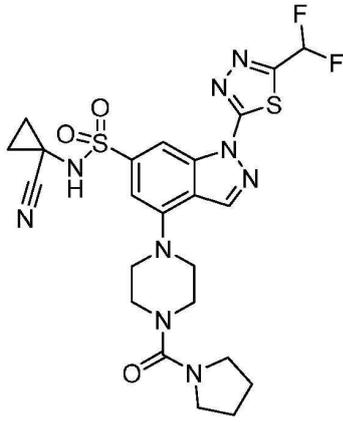


[0425]

[0426] N,N-디메틸 피페라진-1-카르복사미드를 옥타하이드로푸로[3,4-c]피리딘 하이드로클로라이드 염으로 교체함으로써 상기 실시예 4 3에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 522; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.28 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.69 (dd, 1H), 3.58-3.63 (m, 3H), 3.42-3.51 (m, 2H), 2.64-2.67 (m, 1H), 2.50-2.51 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 1H), 1.77-1.79 (m, 1H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.29-1.32(m, 2H).

[0427] 실시예 57

[0428] 1-(((1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(피롤리딘닐카르보닐)-피페라지닐]-1H-인다졸-6-일)설펜닐)아미노)사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0429]

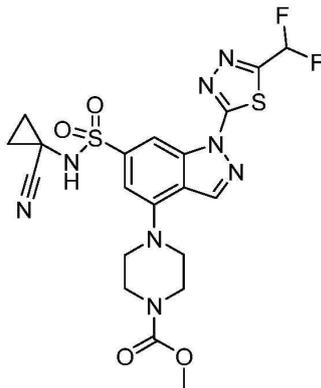
[0430] N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 1-(피롤리딘-1-카르보닐)피페라진 하이드로클로라이드 염으로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 578; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.33 (s, 1H), 8.96-8.97 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.47 (s, 8H), 3.34-3.35 (m, 4H), 1.79 (t, 4H), 1.44-1.46 (t, 2H), 1.22-1.30 (m, 2H).

[0431]

실시예 58

[0432]

메틸 4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[[시아노사이클로프로필)아미노]설폰닐]-1H-인다졸-4-일)피페라진카르복실레이트의 합성



[0433]

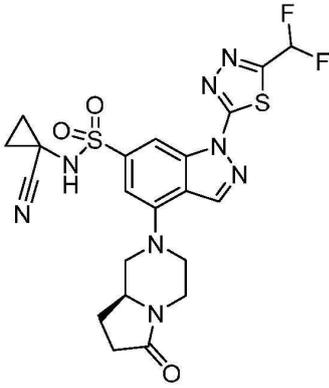
[0434] N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 메틸 피페라진-1-카르복실레이트로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 539; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.33 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.66 (s, 7H), 3.47 (d, 4H), 1.44 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H).

[0435]

실시예 59

[0436]

1-[(4-((1S)-7-옥소-3,6-디아자바이사이클로[4.3.0]논-3-일)-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일}설폰닐)아미노]사이클로프로판카르보닐트릴의 합성

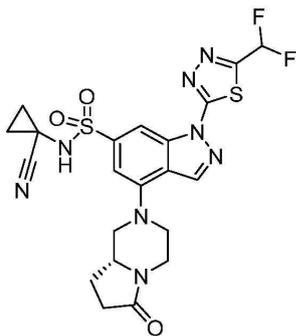


[0437]

[0438] N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 (S)-헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-6(2H)-온 하이드로클로라이드 염으로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 535; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.35 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.22(d, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.85-3.89 (m, 2H), 3.14 (dt, 1H), 2.94 (dt, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.29-3.33 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 1H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.44 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H).

[0439] 실시예 60

[0440] 1-[(4-((1R)-7-옥소-3,6-디아자바이사이클로[4.3.0]논-3-일)-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

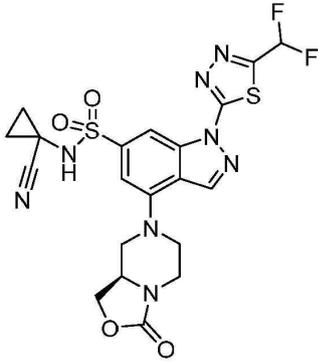


[0441]

[0442] N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 (R)-헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-6(2H)-온 하이드로클로라이드 염으로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 535; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.35 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.22(d, 1H), 3.97(d, 2H), 3.85-3.89 (m, 2H), 3.13 (dt, 1H), 2.94 (dt, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 1H), 1.67-1.70 (m, 1H), 1.45 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H).

[0443] 실시예 61

[0444] 1-[(4-((1R)-7-옥소-8-옥사-3,6-디아자바이사이클로[4.3.0]논-3-일)-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0445]

[0446]

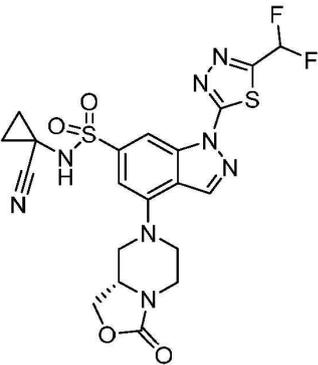
N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 (R)-헥사하이드로-3H-옥사졸로[3,4-a]피라진-3-온 하이드로클로라이드 염으로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 537; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.37 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.79 (t, 2H), 3.35-3.40 (m, 1H), 2.95-3.07 (m, 2H), 1.46 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H).

[0447]

실시예 62

[0448]

1-[(1-[[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일]설포닐)아미노]사이클로프로판카르보닐트릴의 합성



[0449]

[0450]

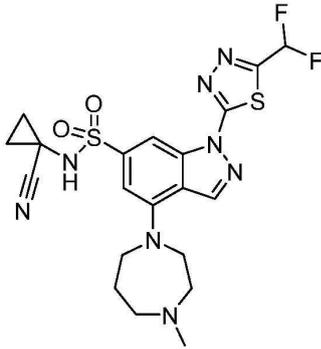
N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 (S)-헥사하이드로-3H-옥사졸로[3,4-a]피라진-3-온 하이드로클로라이드 염으로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 537; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.79 (t, 2H), 3.35-3.40 (m, 1H), 2.95-3.07 (m, 2H), 1.46 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H).

[0451]

실시예 63

[0452]

1-[(1-[[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(4-메틸(1,4-디아자피하이드로-에피닐))-1H-인다졸-6-일]설포닐)아미노]사이클로프로판카르보닐트릴의 합성

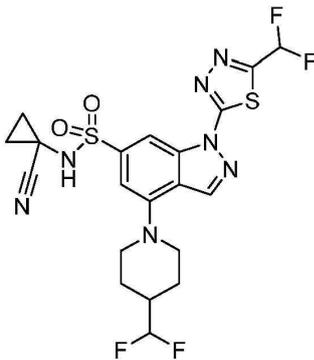


[0453]

[0454] N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 N-메틸호모피페라진으로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z):  $[M+H]^+$ : 509;  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  9.28 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 2.79-2.81 (m, 2H), 2.54-2.56 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.03-2.04 (m, 2H), 1.443 (dd, 2H), 1.26 (dd, 2H).

[0455] 실시예 64

[0456] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(디플루오로메틸)피페리딜]-1H-인다졸-6-일]설폰닐)아미노]사이클로프로판카르보닐의 합성

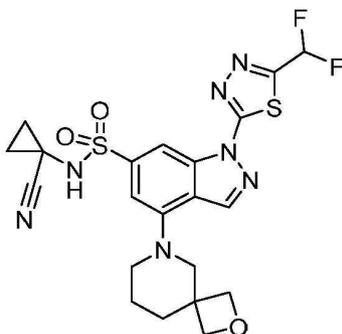


[0457]

[0458] N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 4-(디플루오로메틸)피페리딘 하이드로클로라이드 염으로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z):  $[M+H]^+$ : 535;  $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  9.33 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.02 (td, 1H), 3.93(d, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.13-2.28 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.67 (qd, 2H), 1.43 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H).

[0459] 실시예 65

[0460] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(2-옥사-6-아자스피로[3.5]논-6-일)-1H-인다졸-6-일]설폰닐)아미노]사이클로프로판카르보닐의 합성



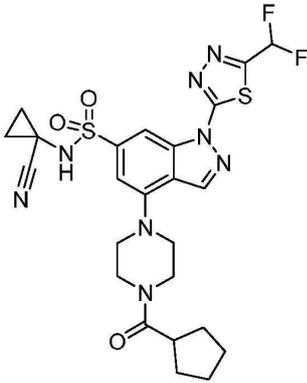
[0461]

[0462] N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 2-옥사-6-아자스피로[3.5]노난 옥살산 염으로 교체함으로써 상기 실시예

43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 522; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.36 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.38 (dd, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.29-3.38 (m, 2H), 1.91 (t, 2H), 1.75 (brs, 2H), 1.47 (dd, 2H), 1.34 (dd, 2H).

[0463] 실시예 66

[0464] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(사이클로헥틸카르보닐) 피페라지닐]-1H-인다졸-6-일]설포닐)아미노]사이클로프로판카르보닐트릴의 합성

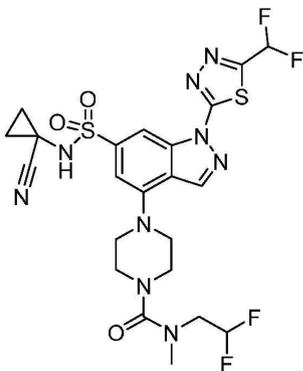


[0465]

[0466] N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드를 1-사이클로헥탄카르보닐피페라진 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 43에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 577; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.29 (brs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.75-3.86 (m, 4H), 3.46 (s, 4H), 3.01-3.11 (m, 1H), 1.72-1.90 (m, 4H), 1.57-1.70 (m, 4H), 1.45-1.51 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 2H).

[0467] 실시예 67

[0468] N-(2,2-디플루오로에틸)[4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(시아노-사이클로프로필)아미노]설포닐)(1H-인다졸-4-일)]피페라지닐]-N-메틸카르복사미드의 합성



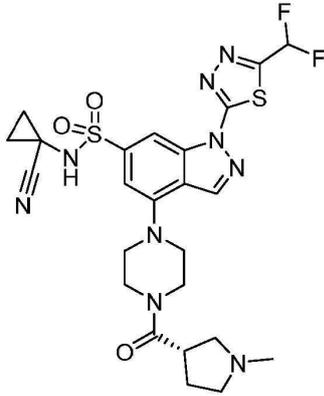
[0469]

[0470] 20-mL 바이알에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설포나미드 (250.00 mg, 0.580 mmol, 1.00 당량), 디옥산 (5.00 mL), N-(2,2-디플루오로에틸)-N-메틸피페라진-1-카르복사미드 (144.30 mg, 0.696 mmol, 1.20 당량), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (283.60 mg, 0.870 mmol, 1.50 당량), RuPhos (108.31 mg, 0.232 mmol, 0.40 당량), 및 RuPhos Palladacycle Gen.3 (194.13 mg, 0.232 mmol, 0.40 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 90°C에서 하룻밤 동안 질소 분위기 하에 교반한 후, H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=30:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물을 제공하였고, 이를 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 5 μm, 19\*150 mm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/min; 구배: 10 min 이내에 43% B에서 47% B로; 254/220 nm; RT 9.32 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (55.6 mg)를 수득하였다.

LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  602;  $^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  9.33 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.21 (tt, 1H), 3.62 (td, 2H), 3.47-3.45 (m, 8H), 2.99 (s, 3H), 1.44 (dd, 2H), 1.33 (dd, 2H).

[0471] 실시예 68

[0472] 1-[(4-{4-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]카르보닐}피페라지닐)-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일]설포닐]아미노}사이클로프로판카르보니트릴의 합성

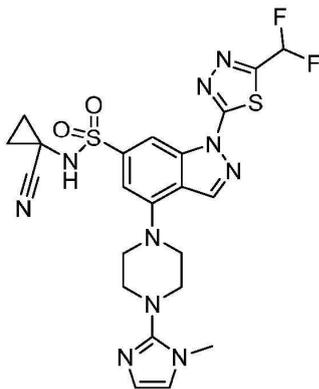


[0473]

[0474] N-(2,2-디플루오로에틸)-N-메틸피페라진-1-카르복사미드를 (S)-(1-메틸피롤리딘-3-일)(피페라진-1-일)메탄올 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 67에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  592;  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  9.33 (brs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.76 (d, 4H), 3.44(d, 4H), 2.78 (t, 1H), 2.51-2.60 (m, 3H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.40 (dd, 2H), 1.27 (dd, 2H).

[0475] 실시예 69

[0476] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(1-메틸이미다졸-2-일)피페라지닐]-1H-인다졸-6-일]설포닐]아미노}사이클로프로판카르보니트릴의 합성



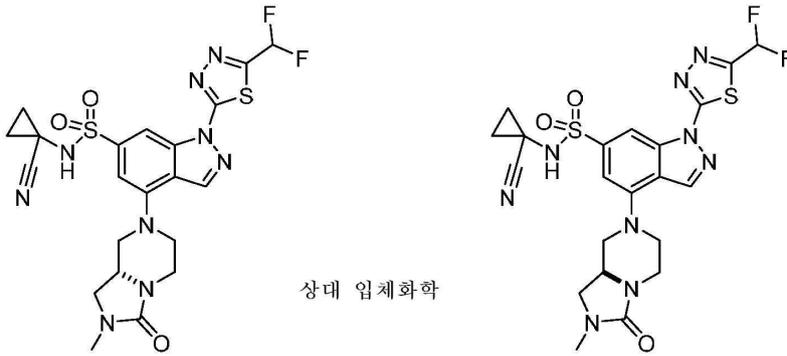
[0477]

[0478] N-(2,2-디플루오로에틸)-N-메틸피페라진-1-카르복사미드를 1-(1-메틸이미다졸-2-일)피페라진 하이드로클로라이드 염으로 교체함으로써 상기 실시예 67에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  561;  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  9.36 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.58 (t, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.27(t, 4H), 1.46 (dd, 2H), 1.33 (dd, 2H).

[0479] 실시예 70

[0480] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(7-옥사-3,9-디아자바이사이클로-[3.3.1]논-3-일)-





[0488]

[0489]

20 mL 바이알에서 디옥산 (7.00 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설폰아미드 (700.00 mg, 1.625 mmol, 1.00 당량) 및 2-메틸-헥사하이드로이미다조 [1,5-a]피라진-3-온 하이드로클로라이드 (622.81 mg, 3.250 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에 RuPhos (303.27 mg, 0.650 mmol, 0.40 당량), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1852.84 mg, 5.687 mmol, 3.50 당량) 및 RuPhos Palladacycle Gen.3 (543.56 mg, 0.650 mmol, 0.40 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C 에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)에 의해 켄칭시키고, 수성 층을 EA로 추출하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 분취용-TLC (DCM:MeOH=25:1)에 의해 정제하여 220 mg의 미정제 생성물을 황색 고형물로서 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-SFC (컬럼: CHIRALPAK IA-3, 4.6\*50 mm, 3 μm; 이동상 A: Hex (0.1%DEA), 이동상 B: EtOH; 유량: 1 mL/min; 구배: 50% B에서 50%로; 거울상이성질체 A RT 2.77 min; 거울상이성질체 B RT 2.40 min)에 의해 정제하여 1-[(4-(8-메틸-7-옥소-3,6,8-트리아자바이사이클로 [4.3.0]논-3-일)-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일}설폰닐)아미노]사이클로프로판 카르보닐 거울상이성질체 A (37.7 mg) 및 거울상이성질체 B(33.4 mg)를 수득하였다.

[0490]

실시예 71 (거울상이성질체 A)의 특징화: LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 550; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.38 (brs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.21(d, 1H), 3.73-3.98 (m, 4H), 3.46 (t, 1H), 3.22 (td, 1H), 3.09 (dd, 1H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.44 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H).

[0491]

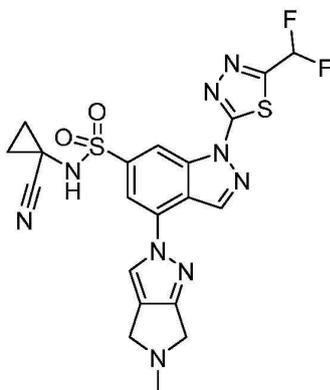
실시예 72 (거울상이성질체 B)의 특징화: LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 550; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.35 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.67-3.98 (m, 4H), 3.46 (t, 1H), 3.31 (td, 1H), 3.09 (dd, 1H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.45 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H).

[0492]

실시예 73

[0493]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(5-메틸(3-피롤리노[3,4-c]피라졸-2-일))-1H-인다졸-6-일}설폰닐)아미노]사이클로프로판카르보닐의 합성



[0494]

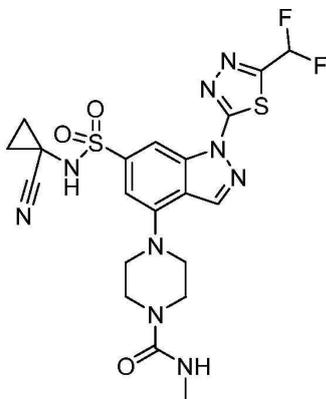
[0495]

8 mL 바이알에서 디옥산 (5.00 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설폰아미드 (400.00 mg, 0.928 mmol, 1.00 당량) 및 5-메틸-2H,4H,6H-피롤로[3,4-c]피라졸 (228.69 mg, 1.857 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (756.26 mg, 2.321 mmol, 2.50 당량), t-

BuXPhos (78.85 mg, 0.186 mmol, 0.20 당량) 및 t-BuXPhosPd-G3 (73.72 mg, 0.093 mmol, 0.10 당량)를 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃에서 밤새 교반한 후, NH<sub>4</sub>Cl (aq)로 켄칭시켰다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=30:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물 (300 mg)을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물 (0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 22% B에서 33% B로; 254; 220 nm; RT 5.33 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (82 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 518; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.54 (brs, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 3.77 (d, 4H), 2.52-2.60 (m, 3H), 1.45 (dd, 2H), 1.33 (dd, 2H).

[0496] 실시예 74

[0497] 4-(6-(N-(1-시아노사이클로프로필)설펜아미드)-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1H-인다졸-4-일)-N-메틸피페라진-1-카르복사미드의 합성



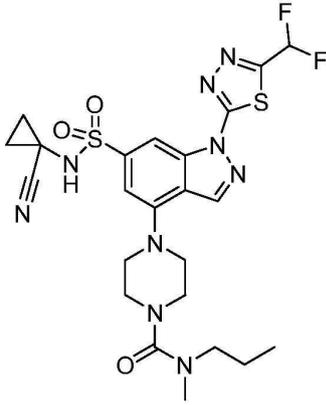
[0498]

[0499] 8 mL 바이알에서 디옥산 (3.00 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설펜아미드 (300.00 mg, 0.696 mmol, 1.00 당량) 및 N-메틸피페라진-1-카르복사미드 TFA 염 (335.93 mg, 1.393 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에 RuPhos (129.97 mg, 0.279 mmol, 0.40 당량), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (336.83 mg, 2.437 mmol, 3.50 당량), 및 RuPhos Palladacycle Gen.3 (232.96 mg, 0.279 mmol, 0.40 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 12 시간 동안 질소 분위기 하에 90℃에서 밤새 교반한 후, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq)로 켄칭시켰다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (DCM:MeOH=25:1)에 의해 정제하여 100 mg의 미정제 생성물을 황색 고형물로서 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: Xbridge 페닐 OBD 컬럼, 5 um, 19\*150 mm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/min; 구배: 8 min 이내에 42% B에서 52% B로; 254; 220 nm; Rt: 8.13 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (40.7 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 538; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.35 (brs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 3.57-3.64 (m, 4H), 3.43-4.44 (m, 4H), 2.62 (d, 3H), 1.44 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H).

[0500] 실시예 75

[0501] 1-(6-(N-(1-시아노사이클로프로필)설펜아미드)-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1H-인다졸-4-일)-N-메틸아제티딘-3-카르복사미드의 합성



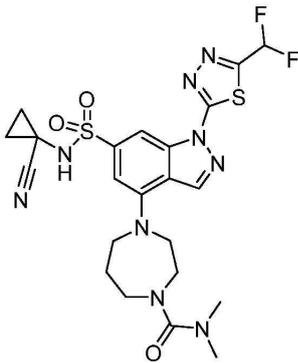


[0510]

[0511] N-메틸피페라진-1-카르복사미드 TFA 염을 N-메틸-N-프로필피페라진-1-카르복사미드 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 74에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 580; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.33 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.37-3.47 (m, 8H), 3.10-3.15 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.54 (q, 2H), 1.44 (dd, 2H), 1.33 (dd, 2H), 0.84 (t, 3H).

[0512] 실시예 78

[0513] [4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(시아노사이클로프로필)아미노]-설포닐)-1H-인다졸-4-일])(1,4-디아자피페라이드하이드로에피닐)-N,N-디메틸카르복사미드의 합성

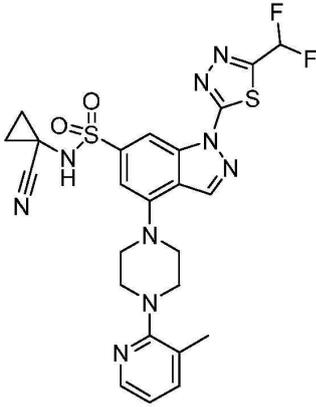


[0514]

[0515] N-메틸피페라진-1-카르복사미드 TFA 염을 N,N-디메틸-1,4-디아제판-1-카르복사미드 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 74에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 566; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.30 (s,1H), 8.86 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.87-3.91 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.03-2.08 (d, 2H), 1.26-1.45 (m, 4H).

[0516] 실시예 79

[0517] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(3-메틸(2-피리딜))-피페라지닐]-1H-인다졸-6-일} 설포닐)아미노]사이클로프로판카르보닐트릴의 합성

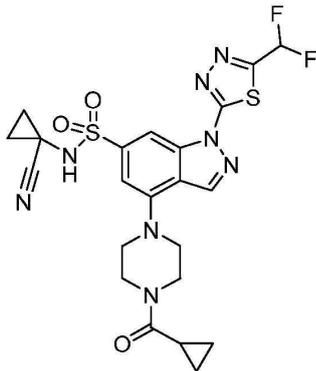


[0518]

[0519] N-메틸피페라진-1-카르복사미드 TFA 염을 1-(3-메틸피리딘-2-일)피페라진 디하이드로클로라이드 하이드로클로라이드 염으로 교체함으로써 상기 실시예 74에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 572; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.01 (brs, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H), 3.61 (t, 4H), 3.38 (t, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.45 (t, 2H), 1.32 (dd, 2H).

[0520] 실시예 80

[0521] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(사이클로프로필카르보닐) 피페라지닐]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보닐트릴의 합성

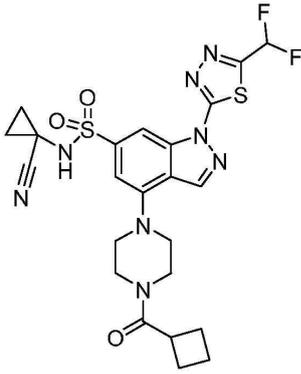


[0522]

[0523] N-메틸피페라진-1-카르복사미드 TFA 염을 1-사이클로프로판카르보닐피페라진으로 교체함으로써 상기 실시예 74에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 549; <sup>1</sup>H -NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.34 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.48-3.55 (m, 4H), 3.17 (d, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 1.44 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H), 0.70-0.80 (m, 4H).

[0524] 실시예 81

[0525] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(사이클로부틸카르보닐)피페라지닐]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보닐트릴의 합성의 합성



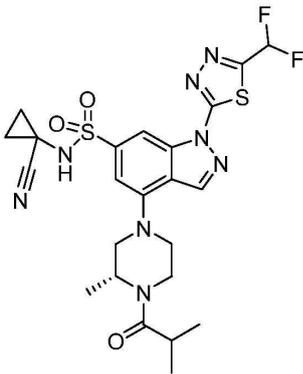
[0526]

[0527] N-메틸피페라진-1-카르복사미드 TFA 염을 1-사이클로부탄카르보닐피페라진 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 74에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 563; <sup>1</sup>H -NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.33 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.47-7.74 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.41-3.47 (m, 5H), 2.12-2.27 (m, 4H), 1.89-1.96 (m, 1H), 1.77-1.81 (m, 1H), 1.44 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H).

[0528]

실시예 82

[0529] 1-[(4-[(3R)-3-메틸-4-(2-메틸프로파노일)피페라지닐]-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일]설포닐)아미노]사이클로프로판카르보닐트릴의 합성



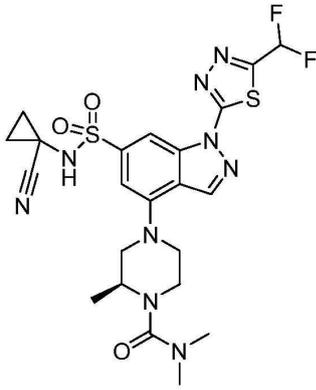
[0530]

[0531] N-메틸피페라진-1-카르복사미드 TFA 염을 (R)-2-메틸-1-(2-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 74에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 565; <sup>1</sup>H -NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.32 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.14 (brs, 1H), 4.70 (brs, 1H), 4.20-4.55 (m, 1H), 3.97 (brs, 1H), 3.86 (d, 1H), 33.73 (d, 2H), 3.00-3.20 (m, 1H), 2.91 (p, 1H), 1.32-1.50 (m, 3H), 1.20-1.30 (m, 4H), 1.04-1.06 (d, 6H).

[0532]

실시예 83

[0533] [(2S)-4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(시아노사이클로프로필)아미노]설포닐)(1H-인다졸-4-일))-2-메틸피페라지닐]-N,N-디메틸카르복사미드의 합성



[0534]

[0535]

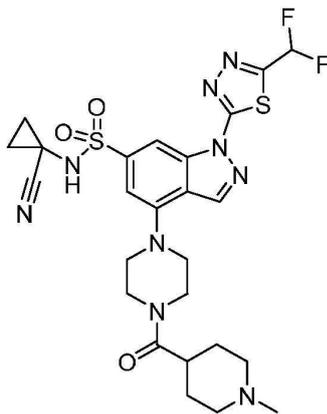
8 mL 바이알에서 디옥산 (2.50 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설포나미드 (250.00 mg, 0.580 mmol, 1.00 당량) 및 (S)-N,N,2-트리메틸피페라진-1-카르복사미드 TFA 염 (312.50 mg, 1.161 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에 RuPhos (108.31 mg, 0.232 mmol, 0.40 당량), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (280.69 mg, 2.031 mmol, 3.5 당량) 및 RuPhos Palladacycle Gen.3 (194.13 mg, 0.232 mmol, 0.40 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 밤새 교반한 후, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 쉐킷시켰다. 수성 층을 EA로 추출하고, 합한 추출물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (DCM:MeOH=25:1)에 의해 정제하여 30 mg 미정제 생성물을 황색 고형물로서 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C<sub>18</sub> 컬럼, 30×150 mm 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 35% B에서 45 %B로; 254; 220 nm; RT: 5.92 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.2 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 566; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.30 (brs, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.44 (d, 2H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 1.44 (d, 2H), 1.31-1.33 (m, 5H).

[0536]

실시예 85

[0537]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-{4-[(1-메틸(4-피페리딘))-카르보닐]피페라지닐}-1H-인다졸-6-일)설포닐]아미노}사이클로프로판카르보닐트릴의 합성



[0538]

[0539]

(S)-N,N,2-트리메틸피페라진-1-카르복사미드 TFA 염을 (1-메틸피페리딘-4-일)(피페라진-1-일)메탄온 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 83에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 606; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.33 (brs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.76 (d, 4H), 3.46 (d, 4H), 2.79 (d, 2H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (td, 2H), 1.59-1.65 (m, 4H), 1.40 (dd, 2H), 1.29 (dd, 2H).

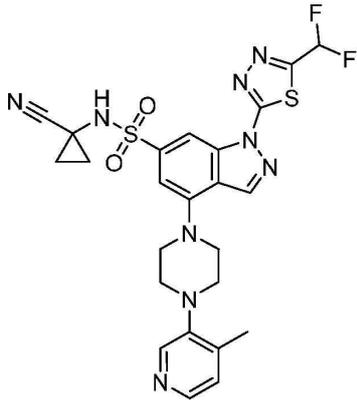
[0540]

실시예 84

[0541]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(4-메틸(3-피리딜)) 피페라지닐]-1H-인다졸-6-일]

설폰닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0542]

[0543]

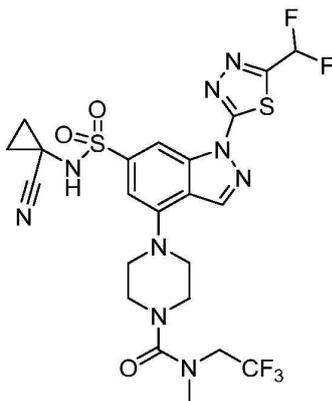
불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지되는 25-mL 둥근-바닥 플라스크에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설폰아미드 (170.00 mg, 0.395 mmol, 1.00 당량), 1-(4-메틸피리딘-3-일)피페라진 TFA 염 (210 mg, 1.184 mmol, 3 당량), RuPhos Palladacycle Gen.3 (132.01 mg, 0.158 mmol, 0.4 당량), RuPhos (73.65 mg, 0.158 mmol, 0.4 당량), 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (514.26 mg, 1.578 mmol, 4 당량), 디옥산 (3.40 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 배스에서 90°C에서 12 시간 동안 교반한 후, 물로 켄칭시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기물을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에 적용하고, 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1/1)로 용리시켰다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 19\*250 mm, 10 um; 이동상 A: 물 (0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/min; 구배: 7 min 이내에 33% B에서 50% B로; 254/220 nm; RT: 5.87 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.7 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 572; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.00 (s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.24 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.43 (dd, 2H), 1.33 (dd, 4H).

[0544]

실시에 86

[0545]

[4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(시아노사이클로프로필)아미노]설폰닐)(1H-인다졸-4-일))피페라진]N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)카르복사미드의 합성



[0546]

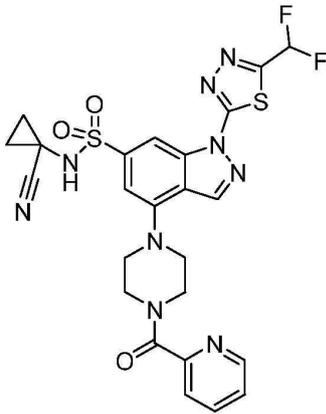
[0547]

20 mL 밀폐 튜브에서 1,4-디옥산 (3 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설폰아미드 (250.00 mg, 0.580 mmol, 1.00 당량) 및 N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-카르복사미드 TFA 염 (375.14 mg, 1.161 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (280.69 mg, 2.031 mmol, 3.50 당량), RuPhos (108.31 mg, 0.232 mmol, 0.40 당량) 및 RuPhos Palladacycle Gen.3 (194.13 mg, 0.232 mmol, 0.40 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 켄칭시킨 후, 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 30:1)에 의해

정제하여 미정제 생성물 (50 mg)을 수득하였고, 이를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:헥산 (1:10, 1 mL)로부터 결정화에 의해 정제하여 표제 화합물 (20.7 mg)을 제공하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 620; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.35 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.48 (s, 8H), 3.05 (s, 3H), 1.45 (dd, 2H), 1.33 (dd, 2H).

[0548] 실시예 87

[0549] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(2-피리딜카르보닐) 피페라지닐]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

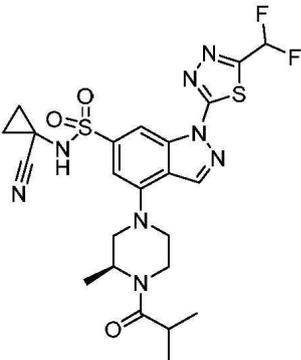


[0550]

[0551] 20-mL 바이알에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설포나미드 (300.00 mg, 0.696 mmol, 1.00 당량), 디옥산 (5.00 mL), 1-(피리딘-2-카르보닐)피페라진 (266.32 mg, 1.393 mmol, 2.00 당량), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (288.71 mg, 2.089 mmol, 3.00 당량), RuPhos (129.97 mg, 0.279 mmol, 0.40 당량), RuPhos Palladacycle Gen.3 (232.96 mg, 0.279 mmol, 0.40 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 90°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 3x5 mL의 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 생성된 용액을 2x5 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 추출물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH=30:1)에 의해 정제하여 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(2-피리딜 카르보닐)피페라지닐]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴 (9.7 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 586; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.33 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (td, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.61 (t, 3H), 7.53 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.45 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H).

[0552] 실시예 88

[0553] 1-[(4-[4-(3S)-3-메틸-4-(2-메틸프로파노일)피페라지닐]-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



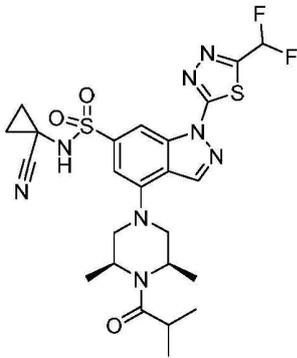
[0554]

[0555] 20-mL 밀폐 튜브에 8 mL 바이알 중의 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아

디아졸-2-일]인다졸-6-설포나미드 (300.00 mg, 0.696 mmol, 1.00 당량), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (336.83 mg, 2.437 mmol, 3.5 당량), 디옥산 (3.00 mL)를 넣고, (S)-2-메틸-1-(2-메틸피페라진-1-일)프로판-1-온 TFA 염 (373.62 mg, 1.393 mmol, 2 당량), RuPhos Pd Gen.3 (232.96 mg, 0.279 mmol, 0.4 당량) 및 RuPhos (129.97 mg, 0.279 mmol, 0.40 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 90℃에서 하룻밤 동안 교반한 후, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 실온에서 켄칭시켰다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (DCM:MeOH=30:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물 (120 mg)을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 19\*250 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0.1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/min; 구배: 7 min 이내에 45% B에서 60% B로; 254/220 nm; RT: 9.50 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.3 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 565; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.15 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.65-4.75 (m, 1H), 4.20-4.55 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.72 (d, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 2.91 (p, 1H), 1.24-1.45 (m, 7H), 1.04 (d, 6H).

[0556] 실시예 89

[0557] 1-[(4-{스-3,5-디메틸-4-(2-메틸프로파노일)피페라지닐}-1-[5-(디플루오로메틸)-(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

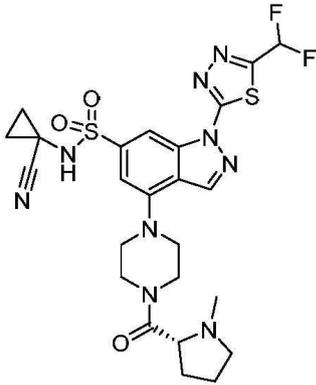


[0558]

[0559] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지되는 20-mL 둥근-바닥 플라스크에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설포나미드 (600.00 mg, 1.393 mmol, 1.00 당량), 1-(스-2,6-디메틸-피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-온 TFA 염 (513.29 mg, 2.785 mmol, 2.00 당량), RuPhos (259.95 mg, 0.557 mmol, 0.40 당량), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (577.42 mg, 4.178 mmol, 3.00 당량), 디옥산 (10.00 mL), 및 RuPhos Pd Gen.3 (465.91 mg, 0.557 mmol, 0.40 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 베쓰에서 90℃에서 12 시간 동안 교반한 후, 물로 켄칭시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼에 적용하고, 디클로로메탄/메탄올 (20/1)로 용리시켜 미정제 생성물 (8 mg)을 제공하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 43% B에서 55% B로; 254; 220 nm; RT: 6.38 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.3 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 579; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.23 (brs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.58-4.70 (m, 1H), 4.25-4.40 (m, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.05-3.30 (m, 2H), 2.89 (p, 1H), 1.30-1.54 (m, 8H), 1.20-1.29 (m, 2H), 1.07 (d, 6H).

[0560] 실시예 90

[0561] 1-[(4-{(4-((2R)-1-메틸피롤리딘-2-일)카르보닐)피페라지닐}-1-[5-(디플루오로메틸)-(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0562]

[0563]

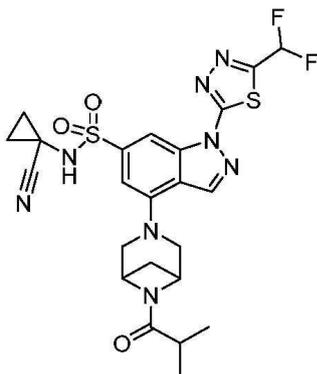
1-(시스-2,6-디메틸피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-온 TFA 염을 1-(메틸-D-프롤릴)피페라진 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 89에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 592; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.21 (brs, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.06-3.68 (brt, 4H), 3.59-3.41 (brd, 4H), 3.19 (t, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 3H), 1.42(t, 2H), 1.30 (t, 2H).

[0564]

실시예 91

[0565]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[6-(2-메틸프로판노일)-3,6-디아자바이사이클로[3.1.1]헵트-3-일]-1H-인다졸-6-일]설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0566]

[0567]

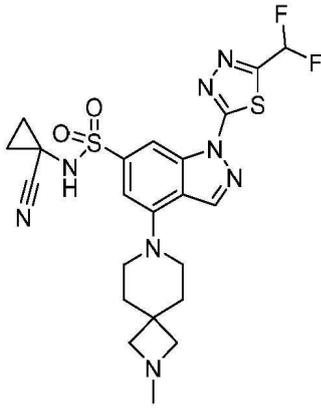
1-(시스-2,6-디메틸피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-온 TFA 염을 1-(3,6-디아자-바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)-2-메틸프로판-1-온 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 89에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 563; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.28 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.13 (brs, 1H), 3.78 (obs brs, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 2.88 (q, 1H), 2.60 (p, 1H), 1.74 (d, 1H), 1.32-1.42 (m, 2H), 1.15-1.24 (m, 2H), 0.92 (d, 3H), 0.63 (d, 3H).

[0568]

실시예 92

[0569]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(2-메틸-2,7-디아자스피로-[3.5]논-7-일)-1H-인다졸-6-일]설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0570]

[0571]

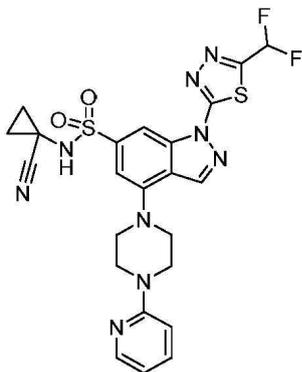
8 mL 바이알에서 디옥산 (5.00 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설포나미드 (500.00 mg, 1.160 mmol, 1.00 당량) 및 2-메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난 (542.48 mg, 3.868 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에 RuPhos (361.03 mg, 0.773 mmol, 0.4 당량), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1847.60 mg, 8.703 mmol, 4.5 당량), RuPhos Palladacycle Gen.3 (647.10 mg, 0.773 mmol, 0.4 당량)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 12 시간 동안 질소 분위기 하에 90°C에서 밤새 교반한 후, 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 켄칭시켰다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 생성된 유기 층을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (DCM:MeOH=25:1)에 의해 정제하여 260 mg의 미정제 생성물을 황색 고형물로서 수득하였다. 미정제 생성물 (260 mg)을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150 mm 5 μm; 이동상 A: 물 (0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 21% B에서 37% B로; 254; 220 nm; RT: 6.73 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (51.0 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 8.87 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.35-3.38 (m, 4H), 3.04 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.92 (t, 4H), 1.43 (dd, 2H), 1.30 (dd, 2H).

[0572]

실시예 93

[0573]

1-[(1-{5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)}-4-(4-(2-피리딜)피페라지닐)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0574]

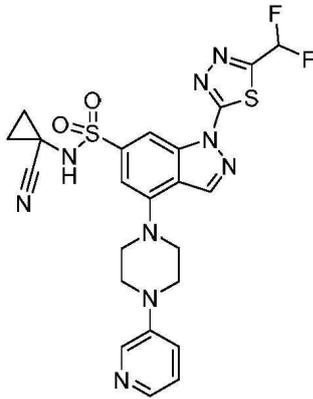
[0575]

8 mL 바이알에서 디옥산 (3.00 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설포나미드 (300.00 mg, 0.696 mmol, 1.00 당량) 및 1-(피리딘-2-일)피페라진 (227.32 mg, 1.393 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에 RuPhos (129.97 mg, 0.279 mmol, 0.4 당량), Pd(OAc)<sub>2</sub> (62.53 mg, 0.279 mmol, 0.4 당량) 및 CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (567.20 mg, 1.741 mmol, 2.5 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 밤새 교반한 후, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)의 첨가에 의해 켄칭시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 추출물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (DCM:MEOH=25:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물 (200 mg)을 황색 고형물로서 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C<sub>18</sub> 컬럼, 30×150 mm 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량:

60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 48% B에서 58% B로; 254; 220 nm; RT1: 6.28min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (30.6 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 558.2; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.33 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.42-7.77 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 3.76-3.78 (m, 4H), 3.58-3.59 (m, 4H), 1.43 (dd, 2H), 1.31 (dd, 2H).

[0576] 실시예 94

[0577] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(4-(3-피리딜)피페라지닐)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

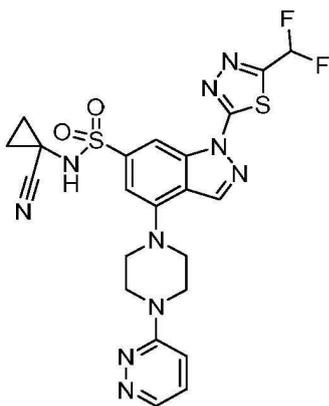


[0578]

[0579] 1-(피리딘-2-일)피페라진을 1-(피리딘-3-일)피페라진 하이드로클로라이드 염으로 교체함으로써 상기 실시예 93에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>:558; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.35 (brs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.39-7.77 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 2H), 3.40-3.65 (m, 8H), 1.39 (dd, 2H), 1.27 (dd, 2H).

[0580] 실시예 95

[0581] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(4-피리다진-3-일)피페라지닐)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

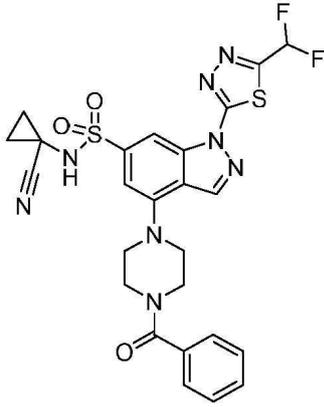


[0582]

[0583] 1-(피리딘-2-일)피페라진을 3-(피페라진-1-일)피리다진 하이드로클로라이드 염으로 교체함으로써 상기 실시예 93에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 559; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.34 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.62 (obs t, 1H), 7.40 (obs dd, 2H), 7.22 (s, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.64 (s, 4H), 1.44 (dd, 2H), 1.33 (dd, 2H).

[0584] 실시예 96

[0585] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(페닐카르보닐)피페라지닐]-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

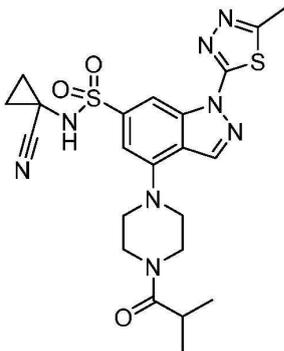


[0586]

[0587] 1-(피리딘-2-일)피페라진을 1-벤조일피페라진으로 교체함으로써 상기 실시예 93에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 585; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.33 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.60 (obs t, 1H), 7.49 (s, 5H), 7.18 (s, 1H), 3.51-3.90 (m, 8H), 3.31 (s, 4H), 1.43 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H).

[0588] 실시예 97

[0589] 1-[(1-(5-메틸(1,3,4-티아디아졸-2-일))-4-[4-(2-메틸프로파노일)피페라지닐]-1H-인다졸-6-일]설포닐]아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

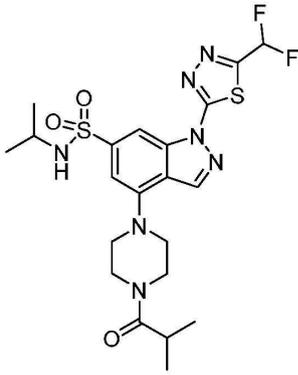


[0590]

[0591] 15-mL 밀폐 튜브에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1H-인다졸-6-설포니아미드 (300.00 mg, 0.696 mmol, 1.00 당량), 디옥산 (4.00 mL), 2-메틸-1-(피페라진-1-일)프로판-1-온 TFA 염 (265.57 mg, 1.044 mmol, 1.5 당량), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (288.71 mg, 2.089 mmol, 3 당량), RuPhos (32.49 mg, 0.070 mmol, 0.1 당량), RuPhos Palladacycle Gen.3 (58.24 mg, 0.070 mmol, 0.1 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 실온에서 켄칭시키고, 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=50:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물 (80 mg)을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물 (0.05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 17% B에서 37% B로; 254; 220 nm; RT: 5.88 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (39.2 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 515; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.29 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.76-3.79 (m, 4H), 3.45 (s, 4H), 2.96 (p, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.44 (dd, 2H), 1.33 (dd, 2H), 1.05 (d, 6H).

[0592] 실시예 98

[0593] 1-[4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(메틸에틸)아미노] 설포닐}(1H-인다졸-4-일))피페라지닐]-2-메틸프로판-1-온의 합성



[0594]

[0595]

[0596]

**단계 1:** 4-클로로-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-N-이소프로필-1H-인다졸-6-설포나미드의 합성  
10-mL 둥근-바닥 플라스크에 4-클로로-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1H-인다졸-6-설포닐 클로라이드 (900.00 mg, 2.337 mmol, 1.00 당량), 프로판-2-아민 (151.93 mg, 2.570 mmol, 1.1 당량), 및 피리딘 (369.65 mg, 4.673 mmol, 2 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 질소 분위기 하에 교반하고, 수성 층을 EA로 추출하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 분취용-TLC (DCM:MeOH=25:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (250 mg)을 얻은 황색 고형물로서 수득하였다.

[0597]

**단계 2:** 1-[4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(메틸에틸)아미노] 설포닐}(1H-인다졸-4-일))피페라지닐]-2-메틸프로판-1-온의 합성

[0598]

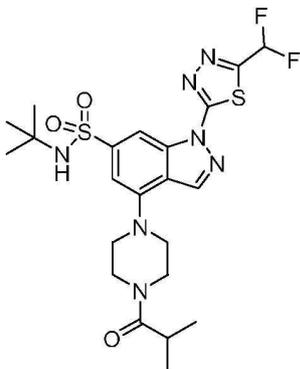
8 mL 바이알에서 4-클로로-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-N-이소프로필-1H-인다졸-6-설포나미드 (240.00 mg, 0.588 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에 2-메틸-1-(피페라진-1-일)프로판-1-온 TFA 염 (299.24 mg, 1.177 mmol, 2 당량), RuPhos (219.68 mg, 0.471 mmol, 0.8 당량), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (671.07 mg, 2.060 mmol, 3.5 당량), RuPhos Palladacycle Gen.3 (196.87 mg, 0.235 mmol, 0.40 당량), 및 디옥산 (3.00 mL)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 밤새 교반한 후, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 퀀칭시켰다. 수성 층을 EA로 추출하고, 합한 추출물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (DCM:MeOH=25:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물 (200 mg)을 황색 고형물로서 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30\*150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 36 B%에서 46% B로; 254; 220 nm; RT: 7.03 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (30.7 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 528; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 8.93 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.77 (d, 4H), 3.45 (d, 4H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.95 (p, 1H), 1.04 (d, 6H), 0.97 (d, 6H).

[0599]

실시예 99

[0600]

1-[4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(3차-부틸)아미노]설포닐} (1H-인다졸-4-일))피페라지닐]-2-메틸프로판-1-온의 합성



[0601]

[0602]

**단계 1:** N-(3차-부틸)-4-클로로-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1H-인다졸-6-설포나미드의 합성

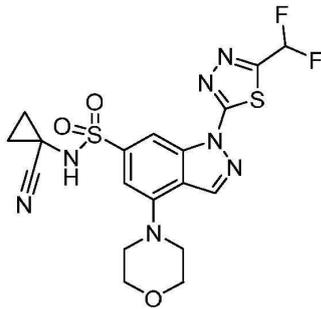
[0603] 프로판-2-아민을 3차-부틸아민으로 교체함으로써 4-클로로-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-N-이소프로필-1H-인다졸-6-설폰아미드와 같이 표제 화합물 N-(3차-부틸)-4-클로로-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1H-인다졸-6-설폰아미드를 제조하였다.

[0604] **단계 2:** 1-[4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(3차-부틸)아미노]-설폰닐} (1H-인다졸-4-일))피페라지닐]-2-메틸프로판-1-온의 합성

[0605] 20 mL 바이알에서 1,4-디옥산 (5 mL) 중 2-메틸-1-(피페라진-1-일)프로판-1-온 TFA 염 (492.99 mg, 1.939 mmol, 2.00 당량) 및 N-(3차-부틸)-4-클로로-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1H-인다졸-6-설폰아미드 (400.00 mg, 0.969 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에 RuPhos (180.96 mg, 0.388 mmol, 0.40 당량), RuPhos Palladacycle Gen.3 (324.34 mg, 0.388 mmol, 0.40 당량) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (468.96 mg, 3.393 mmol, 3.50 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90°C에서 밤새 교반한 후, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=25/1)에 의해 정제하여 미정제 생성물 (230 mg)을 제공하였다. 미정제 생성물을 MeOH에 취하여 침전물을 제공하였고, 이를 여과에 의해 수집한 후, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (189.7 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 542; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 8.92 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 3.77 (dd, 4H), 3.44 (d, 4H), 3.46-3.42 (d, 4H), 2.95 (p, 1H), 1.11 (s, 9H), 1.05 (d, 6H).

[0606] 실시예 100

[0607] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-모르폴린-4-일)-1H-인다졸-6-일}설폰닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

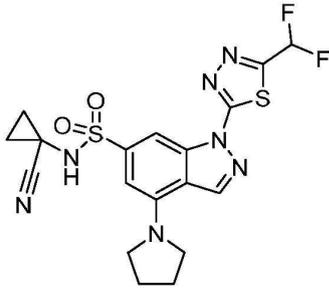


[0608]

[0609] 불활성 질소 분위기로 피징되고 유지되는 20-mL 밀폐 튜브에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-1H-인다졸-6-설폰아미드 (500 mg, 1.161 mmol, 1 당량), t-BuONa (278.83 mg, 2.901 mmol, 2.50 당량), t-BuOH (5 mL), 모르폴린 (1011.09 mg, 11.606 mmol, 10.00 당량), 및 t-BuXPhos-Pd G3 (86.73 mg, 0.116 mmol, 0.10 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 80°C에서 하룻밤 동안 교반하고, 생성된 용액을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 희석하였다. 생성된 용액을 DCM로 추출하고, DCM 추출물을 물로 세척한 후, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물 (50 mg)을 분취용-TLC (DCM:MeOH=60:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (12.5 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 482; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.35 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.87 (t, 4H), 3.41 (t, 4H), 1.44 (dd, 2H), 1.32 (dd, 2H).

[0610] 실시예 101

[0611] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-피롤리디닐)-1H-인다졸-6-일}설폰닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0612]

[0613]

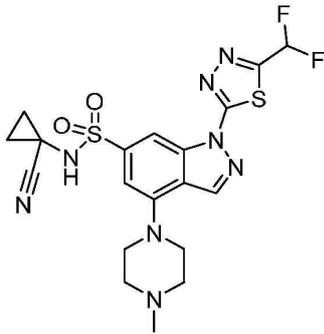
불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지되는 20-mL 밀폐 튜브에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-1H-인다졸-6-설포나미드 (500 mg, 1.161 mmol, 1 당량), t-BuONa (278.83 mg, 2.901 mmol, 2.5 당량), t-BuOH (5 mL), 피롤리딘 (412.71 mg, 5.803 mmol, 5 당량), 및 tBuXPhos Pd G3 (92.19 mg, 0.116 mmol, 0.1 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 80°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=20:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물 (20 mg)을 분취용-HPLC (컬럼: SunFire C18 OBD Prep 컬럼, 100Å, 5 μm, 19x250 mm; 이동상 A: 물 (1% 아세트산), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/min; 구배: 7 min 이내에 60% B에서 74% B로; 254; 220 nm; RT: 6.95 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.4 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 466; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 8.74 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.20-3.80 (H<sub>2</sub>O obs 피크), 2.05 (s, 4H), 1.71 (s, 5H), 0.78-1.04 (m, 4H).

[0614]

실시예 102

[0615]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(4-메틸피페라지닐)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0616]

[0617]

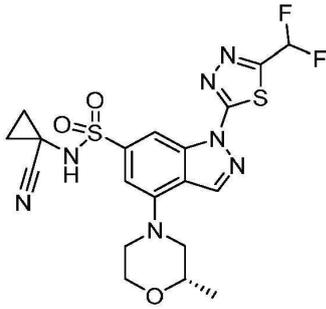
25 mL 3-목 둥근-바닥 플라스크에서 t-BuOH (5.00 mL) 중 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설포나미드 (500.00 mg, 1.161 mmol, 1.00 당량), 1-메틸피페라진 (581.23 mg, 5.803 mmol, 5 당량), t-BuONa (278.83 mg, 2.901 mmol, 2.5 당량) 및 t-BuXPhos Pd G3 (92.19 mg, 0.116 mmol, 0.1 당량)의 용액을 질소 분위기 하에 80°C에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 이후 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH=20:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물 (20 mg)을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물(0.05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 20% B에서 40% B로; 254; 220 nm; Rt: 6.22 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.5 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 495; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.44 (brs, 1H), 9.00(s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.62 (brs, 4H), 3.10 (brs, 4H), 2.62 (brs, 3H), 1.45 (dd, 2H), 1.33 (dd, 2H).

[0618]

실시예 103

[0619]

(S)-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-(5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4-(2-메틸모르폴리노)-1H-인다졸-6-설포나미드의 합성



[0620]

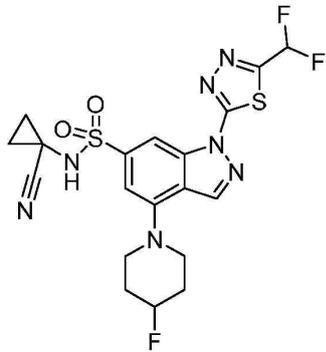
[0621] 15-mL 밀폐 튜브에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로-메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-1H-인다졸-6-설포나미드 (500.00 mg, 1.161 mmol, 1.00 당량), (2S)-2-메틸모르폴린 (234.78 mg, 2.321 mmol, 2.00 당량), t-BuOH (5.00 mL), t-BuONa (278.83 mg, 2.901 mmol, 2.50 당량), 및 t-BuXPhos-Pd-G3 (129.01 mg, 0.162 mmol, 0.14 당량)를 질소 분위기 하에 넣었다. 생성된 용액을 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 교반한 후, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 켄칭시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=40:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물 (20 mg)을 분취용-HPLC (컬럼: Xbridge Prep OBD C18 컬럼 19\*250 mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/min; 구배: 8 min 이내에 51% B에서 61% B로; 254; 220 nm; rt: 7.77 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.6 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 496; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.35 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.63-3.84 (m, 4H), 3.05 (t, 1H), 2.74 (t, 1H), 1.45 (dd, 2H), 1.33 (dd, 2H), 1.21 (d, 3H).

[0622]

실시예 104

[0623]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(4-플루오로피페리딘)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0624]

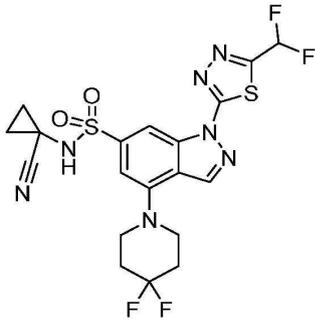
[0625] (2S)-2-메틸모르폴린을 4-플루오로피페리딘 하이드로클로라이드 염으로 교체함으로써 상기 실시예 103에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 498; <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.35 (brs, 1H), 8.95(s, 1H), 8.49(s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.86-5.23 (m, 1H), 3.52-3.67 (m, 2H), 3.41-3.51 (m, 3H), 2.08-2.29 (m, 2H), 1.88-2.0 (m, 2H), 1.44(dd, 2H), 1.34 (dd, 2H).

[0626]

실시예 105

[0627]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(4,4-디플루오로피페리딘)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성

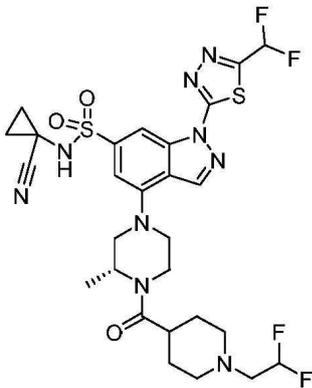


[0628]

[0629] (2S)-2-메틸모르폴린을 4,4-디플루오로피페리딘으로 교체함으로써 상기 실시예 103에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 516; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.39 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.59 (t, 4H), 2.21-2.30 (m, 4H), 1.44-1.48 (m, 2H), 1.32-1.37 (m, 2H).

[0630] 실시예 106

[0631] 1-({[4-((3R)-4-{{[1-(2,2-디플루오로에틸)(4-피페리딜)]카르보닐}-3-메틸 피페라진-1-카르복실레이트)-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일]설포닐}아미노) 사이클로프로판카르보닐)의 합성



[0632]

[0633] 단계 1: 벤질 (R)-4-(1-(3차-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[0634] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지되는 100-mL 둥근-바닥 플라스크에 벤질 (3R)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.00 g, 4.268 mmol, 1.00 당량), 1-(3차-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산 (0.98 g, 4.268 mmol, 1 당량), EDCI (1.23 g, 6.402 mmol, 1.5 당량), HOBT (0.87 g, 6.402 mmol, 1.5 당량), DIEA (1.65 g, 12.804 mmol, 3 당량), DMF (10.00 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반한 후, 물로 켄칭시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시-분취용-HPLC (IntelFlash-1: 컬럼 18, 이동상, 30 분 이내에 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O=1:1에서 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O=2:1로 증가)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.7 g)을 수득하였다.

[0635] 단계 2: 벤질 (R)-3-메틸-4-(피페리딘-4-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[0636] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지되는 100-mL 둥근-바닥 플라스크에 벤질 (R)-4-(1-(3차-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르보닐)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.65 g, 3.815 mmol, 1.00 당량), TFA (5.00 mL), 및 DCM (20.00 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반한 후, 농축시켜, 표제 화합물 (2.4 g)을 제공하였다.

[0637] 단계 3: 벤질 (R)-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-카르보닐)-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[0638] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지되는 100-mL 둥근-바닥 플라스크에 벤질 (R)-3-메틸-4-(피페리딘-4-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트 (2.35 g, 6.658 mmol, 1.00 당량), 1,1-디플루오로-2-아이오도에탄 (2.56 g, 13.316 mmol, 2 당량), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.76 g, 19.970 mmol, 3.00 당량), 및 DMF (30.00 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 배스에서 80°C에서 12 시간 동안 교반한 후, 물로 켄칭시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로

추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에 적용하고, 에틸 아세테이트/페트롤륨 에테르 (1/3)로 용리시켜 표제 화합물 (1 g)을 제공하였다.

[0639] **단계 4:** (R)-(1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-일)(2-메틸피페라진-1-일)메탄올의 합성

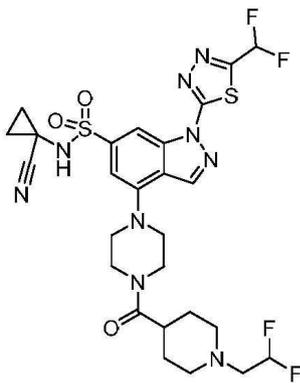
[0640] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지되는 100-mL 둥근-바닥 플라스크에 벤질 (R)-4-(1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-카르보닐)-3-메틸-피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 2.442 mmol, 1.00 당량), Pd/C (200.00 mg, 1.879 mmol, 0.77 당량), 및 THF (20 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 수소 분위기 하에 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과하고, 생성된 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 (560 mg) (83%)을 무색 오일로서 제공하였다.

[0641] **단계 5:** 1-({[4-((3R)-4-([1-(2,2-디플루오로에틸)(4-피페리딜)]카르보닐)-3-메틸-피페라지닐)-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일]설펜올}아미노)사이클로프로판카르보니트릴의 합성

[0642] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지되는 25-mL 둥근-바닥 플라스크에 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설피로아미드 (400.00 mg, 0.928 mmol, 1.00 당량), PHIDE-B-0489-4 (383.46 mg, 1.393 mmol, 1.50 당량), RuPhos (173.30 mg, 0.371 mmol, 0.40 당량), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (907.51 mg, 2.785 mmol, 3.00 당량), 디옥산 (5.00 mL), 및 RuPhos Palladacycle Gen.3 (310.61 mg, 0.371 mmol, 0.4 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 베쓰에서 90°C에서 7 시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (15/1)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 미정제 생성물 (150 mg)을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 38% B에서 50% B로; 254; 220 nm; RT: 7.05 min.)에 의해 정제하여 표제 화합물 (54.8 mg)을 제공하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 670; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.30 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.12 (tt, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.45-4.23 (m, 1H), 3.96-3.65 (m, 3H), 3.34-3.20 (m, 1H), 3.15-2.98 (m, 1H), 2.92 (d, 2H), 2.72 (td, 2H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 4H), 1.46-1.37 (m, 3H), 1.33-1.25 (m, 4H).

[0643] 실시예 107

[0644] 1-({[4-(4-([1-(2,2-디플루오로에틸)(4-피페리딜)]카르보닐)피페라지닐)-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일]설펜올}아미노)사이클로프로판 카르보니트릴의 합성

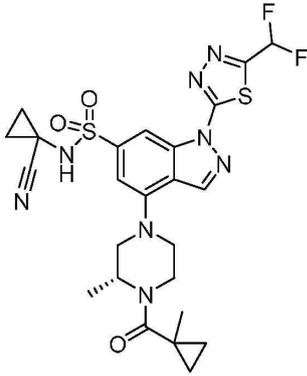


[0645]

[0646] 단계 1에서 벤질 (3R)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트를 벤질 피페라진-1-카르복실레이트로 교체함으로써 상기 실시예 106에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 656; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.23 (brs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.12 (tt, 1H), 3.77 (d, 4H), 3.46 (brs, 4H), 2.93 (d, 2H), 2.61-2.76 (m, 3H), 2.24 (td, 2H), 1.59-1.65 (m, 4H), 1.43(dd, 2H), 1.31 (dd, 2H).

[0647] 실시예 108

[0648] 1-({[4-((3R)-3-메틸-4-((메틸사이클로프로필)카르보닐)피페라지닐)-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일]설펜올}아미노)사이클로프로판 카르보니트릴의 합성



[0649]

[0650]

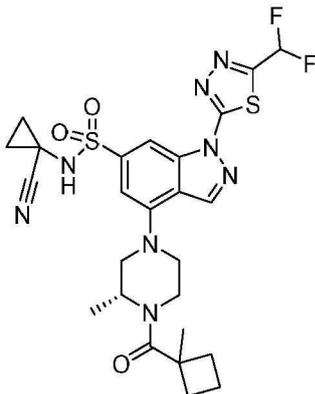
20 mL 바이알에서 DMF (6 mL) 중 (R)-(1-메틸사이클로프로필)(2-메틸피페라진-1-일)메탄온 TFA 염 (400.00 mg, 1.427 mmol, 1.00 당량) 및 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]인다졸-6-설포나미드 (307.42 mg, 0.714 mmol, 0.50 당량)의 교반된 혼합물에 RuPhos (133.19 mg, 0.285 mmol, 0.20 당량), RuPhos Palladacycle Gen.3 (238.71 mg, 0.285 mmol, 0.20 당량) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (813.70 mg, 2.497 mmol, 1.75 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (aq.)로 퀘칭시키고, EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=25:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물 (100 mg)을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0.1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 9 min 이내에 37% B에서 47% B로; 254; 220 nm; RT: 8.47 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11.1 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 577; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.23 (brs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.57 (brs, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 1.45-1.43 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 8H), 0.87 (dd, 2H), 0.58 (s, 2H).

[0651]

실시예 109

[0652]

1-[[4-((3R)-3-메틸-4-[(메틸사이클로부틸)카르보닐]피페라지닐)-1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일]설포닐]아미노}사이클로프로판 카르보닐트릴의 합성



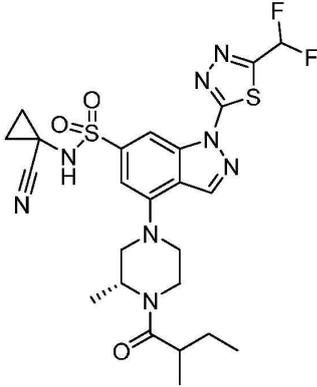
[0653]

[0654]

(R)-(1-메틸사이클로프로필)(2-메틸 피페라진-1-일)메탄온 TFA 염을 (R)-(1-메틸사이클로부틸)(2-메틸피페라진-1-일)메탄온 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 108에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 591; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.25 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.41-4.01 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.25-2.85 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.00-1.78 (m, 3H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 6H), 1.31-1.25 (m, 4H).

[0655] 실시예 110

[0656] 1-[(4-[(3R)-3-메틸-4-(2-메틸부타노일)피페라지닐]-1-[5-(디플루오로메틸)-(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일]설폰닐)아미노]사이클로프로판 카르보니트릴의 합성



[0657]

[0658] 단계 1: 3차-부틸 (3R)-3-메틸-4-(2-메틸-부타노일)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[0659] 20-mL 둥근-바닥 플라스크에 3차-부틸 (3R)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (817.08 mg, 4.080 mmol, 1.00 당량), 2-메틸부탄산 (500.00 mg, 4.896 mmol, 1.2 당량), EDCI (1173.11 mg, 6.119 mmol, 1.5 당량), DIEA (790.90 mg, 6.119 mmol, 1.5 당량), HOBT (826.88 mg, 6.119 mmol, 1.5 당량), DMF (10.00 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 질소 분위기 하에 밤새 교반하였다. 수성 층을 EA로 추출하고, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (DCM:MeOH=25:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.2 g, 77.46%)을 옅은 황색 고형물로서 수득하였다.

[0660] 단계 2: 2-메틸-1-((R)-2-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온 트리플루오로아세테이트의 합성

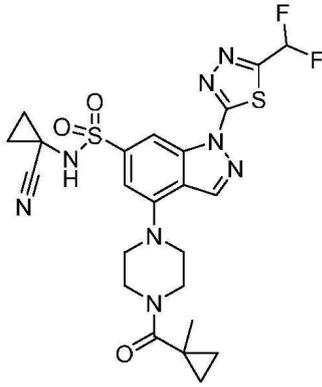
[0661] 20-mL 둥근-바닥 플라스크에 3차-부틸 (3R)-3-메틸-4-(2-메틸-부타노일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.2 g, 4.219 mmol, 1.00 당량), DCM (6.00 mL), TFA (2.00 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (1g, 91.58%)을 오렌지색 오일로서 제공하였다.

[0662] 단계 3: 1-[(4-[(3R)-3-메틸-4-(2-메틸부타노일)피페라지닐]-1-[5-(디플루오로메틸)-(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-1H-인다졸-6-일]설폰닐)아미노]사이클로프로판 카르보니트릴의 합성

[0663] 4-클로로-N-(1-시아노사이클로프로필)-1-[5-(디플루오로메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일]-1H-인다졸-6-설폰아미드 (381.52 mg, 0.886 mmol, 1.00 당량), 2-메틸-1-((R)-2-메틸피페라진-1-일)부탄-1-온 트리플루오로아세트산 (500 mg, 1.771 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에 8 mL 바이알에서 RuPhos (330.58 mg, 0.708 mmol, 0.80 당량), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1009.85 mg, 3.099 mmol, 3.50 당량), 디옥산 (4.00 mL), 및 RuPhos Palladacycle Gen.3 (296.26 mg, 0.354 mmol, 0.40 당량)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl(aq.)을 첨가함으로써 쉐킷시키고, EA로 추출하고, 합한 추출물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC (DCM:MeOH=25:1)에 의해 정제하여 30 mg의 미정제 생성물을 황색 고형물로서 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Shield RP18 OBD 컬럼, 30\*150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 8 min 이내에 36% B에서 46% B로; 254; 220 nm; RT: 7.03 min.)에 의해 정제하여 표제 화합물 (2.4 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 579; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 8.87 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.20-4.55 (m, 1H), 3.60-4.10 (m, 3H), 3.00-3.25 (m, 1H), 2.68-2.82 (m, 1H), 1.51-1.68 (m, 1H), 1.35-1.49 (m, 4H), 1.22-1.33 (m, 5H), 1.04 (d, 3H), 0.86 (t, 3H).

[0664] 실시예 111

[0665] 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-{4-[(메틸사이클로프로필) 카르보닐]피페라지닐}-1H-인다졸-6-일]설폰닐)아미노]사이클로프로판카르보니트릴의 합성



[0666]

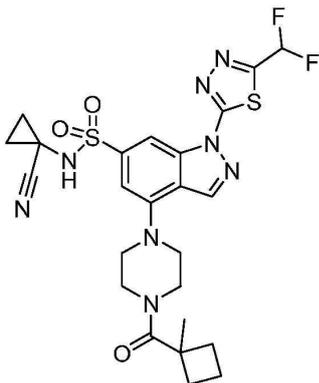
[0667] (R)-(1-메틸사이클로프로필)(2-메틸피페라진-1-일)메탄온 TFA 염을 (1-메틸사이클로프로필)-(피페라진-1-일)메탄온 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 108에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 563; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.30 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.48 (s, 4H), 1.44 (dd, 2H), 1.38-1.29 (m, 5H), 0.87 (t, 2H), 0.59 (t, 2H).

[0668]

실시예 112

[0669]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[(메틸사이클로부틸) 카르보닐]피페라지닐)-1H-인다졸-6-일]설포닐)아미노]사이클로프로판카르보닐트릴의 합성



[0670]

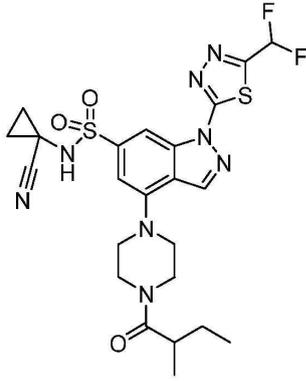
[0671] (R)-(1-메틸사이클로프로필)(2-메틸 피페라진-1-일)메탄온 TFA 염을 (1-메틸사이클로부틸)-(피페라진-1-일)메탄온 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 108에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 577; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.62-3.56 (m, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.39 (s, 4H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.06-1.82 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.22-1.18 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 2H).

[0672]

실시예 113

[0673]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-[4-(2-메틸부타노일) 피페라지닐]-1H-인다졸-6-일]설포닐)아미노]사이클로프로판카르보닐트릴의 합성



[0674]

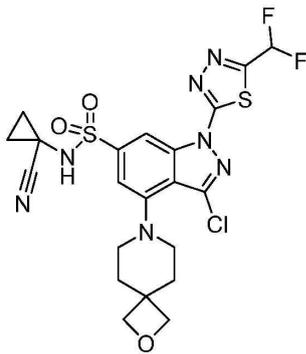
[0675] (R)-(1-메틸-사이클로프로필)(2-메틸 피페라진-1-일)메탄온 TFA 염을 2-메틸-1-(피페라진-1-일)부탄-1-온 TFA 염으로 교체함으로써 상기 실시예 108에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 565; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.31 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 3.78-3.82 (m, 4H), 3.48 (s, 4H), 2.79 (q, 1H), 1.62 (spt, 1H), 1.44 (dd, 2H), 1.25-1.42 (m, 3H), 1.03 (d, 3H), 0.87 (t, 3H).

[0676]

실시예 114

[0677]

1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-3-클로로-4-(2-옥사-7-아자-스피로[3.5]논-7-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보닐트릴의 합성



[0678]

[0679]

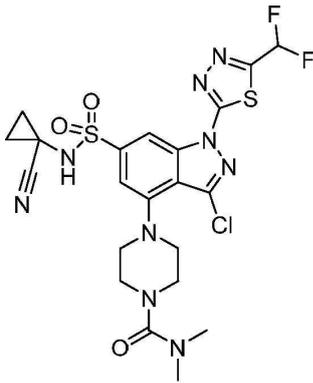
20-mL 바이알에 1-[(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-4-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]논-7-일)-1H-인다졸-6-일}설포닐)아미노]사이클로프로판카르보닐트릴 (200.00 mg, 0.383 mmol, 1.00 당량), DMF (4.00 mL), 및 NCS (76.81 mg, 0.575 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 추출물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 분취용-TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=50:1)에 의해 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC (컬럼: Atlantis HILIC OBD 컬럼 19\*150 mm 5 um; 이동상 A: 물 (0.05% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 56% B에서 58% B로; 254/220 nm; Rt: 6.2 min)에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.6 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> =556; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.67 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 4.43 (s, 4H), 3.31 (s, 4H), 2.02-2.09 (m, 4H), 1.25-1.46 (m, 4H).

[0680]

실시예 115

[0681]

[4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-3-클로로-6-[(시아노사이클로프로필)-아미노]설포닐)(1H-인다졸-4-일)]피페라지닐]-N,N-디메틸카복사미드의 합성



[0682]

[0683]

20-mL 바이알에 [4-(1-[5-(디플루오로메틸)(1,3,4-티아디아졸-2-일)]-6-[(시아노사이클로프로필)아미노]설포닐)(1H-인다졸-4-일))피페라지닐]-N,N-디메틸 카르복사미드 (300.00 mg, 0.544 mmol, 1.00 당량), DMF (5.00 mL), 및 NCS (145.25 mg, 1.088 mmol, 2.00 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 생성된 용액을 에틸로 추출하고, 합한 추출물을 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 DCM/PE (1/5, 3 mL)로부터 결정화시킨 후, 분취용-HPLC (컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30×150 mm 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/min; 구배: 7 min 이내에 30% B에서 55% B로; 254; 220 nm; RT: 6.7 min.)에 의해 정제하여 표제 화합물 (79.9 mg)을 수득하였다. LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 586; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 9.61 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 3.44-3.31 (m, 8H), 2.81 (s, 6H), 1.45 (t, 2H), 1.29 (t, 2H).

[0684]

**생물학적 실시예**

[0685]

**실시예 1**

[0686]

PARG 효소 검정의 억제

[0687]

**효소 IC<sub>50</sub> 검정**

[0688]

PARG 효소를 마이크로타이터 플레이트에서 화합물 또는 비히클 (DMSO) 및 비오틴화된-패럴화된 PARP 기질과 인큐베이션하였다. 검출 항체 및 스트렙타비딘-유로폼을 첨가한 후 인큐베이션한 다음, 플레이트를 형광 세기에 대하여 판독하였다. 저 형광 세기를 갖는 저 대조군 (DMSO)은 효소 반응의 억제를 나타내지 않는 반면, 고 형광 세기를 갖는 고 대조군(효소 없음)은 효소 반응의 완전 억제를 나타냈다.

[0689]

**재료:**

[0690]

효소:

[0691]

● PARG

[0692]

○ hPARG: 250 pM, His-태그, 피크 단백질, 0.96 mg/mL (8.58 μM)

[0693]

○ 기질: 30 nM

[0694]

○ 반응 시간: 70 분

[0695]

기질: hPARP1, His- 및 TEV-태그, 피크 단백질, 14 μM

[0696]

검출 항체: 항-His 단클론성 항체-ULight, Perkin Elmer 카탈로그 # TRF0105-M

[0697]

스트렙타비딘-유로폼: Perkin Elmer 카탈로그 # AD0062

[0698]

검정 완충액: 50 mM Tris-HCl pH 7.4, 50 mM KCl, 3 mM EDTA, 0.4 mM EGTA, 1 mM DTT, 0.01% Tween 20, 0.01% BSA

[0699]

온도: 23°C

- [0700] 총 부피: 20  $\mu$ L
- [0701] 대조군:
- [0702] ● 0% 억제 대조군: DMSO
- [0703] ● 100% 억제 대조군: 효소 없음
- [0704] **효소 반응 및 검출:**
- [0705] 1. 5  $\mu$ L의 3 x 최종 농도의 시험 화합물 또는 DMSO를 마이크로타이터 플레이트의 적절한 웰에 옮긴다.
- [0706] 2. 플레이트를 1000 rpm에서 1 분 동안 원심분리한다.
- [0707] 3. 검정 완충액 중 5  $\mu$ L의 3 x 최종 농도의 효소 또는 단독의 검정 완충액을 적절한 웰로 옮긴다.
- [0708] 4. 플레이트를 1000 rpm에서 1 분 동안 원심분리한다.
- [0709] 5. 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션한다.
- [0710] 6. 검정 완충액 중 5  $\mu$ L의 3 x 기질을 모든 시험 웰로 옮긴다.
- [0711] 7. 플레이트를 1000 rpm에서 1 분 동안 원심분리한다.
- [0712] 8. 플레이트를 실온에서 10 분 동안 인큐베이션한다.
- [0713] 9. 검정 완충액 중 5  $\mu$ L의 3 x 검출 항체와 스트렙타비딘-유로퓸 혼합물을 모든 시험 웰로 옮긴다.
- [0714] 10. 플레이트를 1000 rpm에서 1 분 동안 원심분리한다.
- [0715] 11. 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션한다.
- [0716] 12. 플레이트 리더에서 플레이트를 판독한다(예를 들어, Infinite M1000).
- [0717] 실시예 1 내지 115에서 화학식 (I)의 화합물에 대한 TR-FRET IC<sub>50</sub> 값은 하기 표 1에 제공되어 있다.
- [0718] **실시예 2**
- [0719] PARG의 억제 - 세포 검정
- [0720] PARG를 억제하는 본원에 개시된 화합물의 능력을 후술되는 바와 같이 결정하였다. 요약하면, 헬라(HeLa) 세포를 본 개시의 화합물로 1 시간 동안 처리, 및 이어서 DNA 알킬화제 메틸메탄설포네이트 (MMS)로 추가 1 시간 동안 처리 후, 세포를 3.7% 포르말데하이드에서 고정하였다. 세포를 0.5% Triton-X100에 투과시키고, 5% 염소 혈청에서 차단하고, 폴리 (ADP) 리보스 (PAR) 폴리머에 대항하는 마우스 단클론성 항체와 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 세포를 세척하고, 핵 염색제 (Hoechst 33342)와 함께 Alexafluor 488-연결 이차 항체와 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 세척 후, 세포의 이미지를 캡처하고, 고함량 영상화 현미경 및 소프트웨어에서 분석하였다. PAR 사슬의 2 회 측정치를 PAR foci로서 정량화된 핵 foci의 배경 (488 nm 범위에서 0.3 내지 2.0  $\mu$ m의 형광 신호)에 비해 평균 세기로 정량화하였다(PAR Foci IC<sub>50</sub>). > 1.3의 PAR foci를 갖는 세포를 양성 (PAR % 양성 IC<sub>50</sub>)로 간주하고, 양성 세포 백분율을 정량화하였다. PAR foci 또는 양성 세포 백분율의 증가는 결과적으로 PARG 억제 정도를 제공하는 더 많은 PAR 사슬이 존재한다는 것을 지시한다. 실시예 1 내지 115에서 화학식 (I)의 화합물에 대한 PAR Foci IC<sub>50</sub> 값이 하기 표 1에 제공되어 있다.
- [0721] **실시예 3**
- [0722] 세포 생존력 검정
- [0723] HCC1806-XRCC1 KD (녹 다운) 세포를 투명한 평저형 96-웰 백색 플레이트에 2000 개 세포/웰로 플레이팅하였다. 24 시간 후, 1:3 희석으로 9-점 용량 반응 곡선에 대하여 30  $\mu$ M에서 시작하여 본 개시의 화합물을 첨가하였다. 본 개시의 화합물을 플레이트의 최외각 벽을 제외하고 Tecan 디지털 분배기에 의해 첨가하였다. 모든 처리를 이중으로 수행하였다. 4 일의 인큐베이션 후, 50  $\mu$ l의 세포 역가-Glo (Promega)를 웰 당 첨가하였다. 15 분 동안 시약과의 인큐베이션 후, 플레이트 리더 (TECAN)를 사용하여 광도를 판독하였다. 플레이트에서 DMSO 처리 웰의 평균 값을 계산하였다. 모든 데이터 점을 평균 DMSO 값에 정규화하였다. 각 샘플의 대조의 %를 DMSO 처리 대조 샘플과 비교하였다. 4 개 파라미터 억제 모델 (Levenberg-Marquardt 알고리즘)을 이용하여 로그 [화합물 농도]

대비 대조의 %로서 곡선을 피팅하였다:

$$\text{Fit} = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

$$\text{Res} = (y - \text{fit})$$

[0724]

[0725]

실시예 1 내지 115에서 화학식 (I)의 화합물에 대한 PARGi (HCC1806-shXRCC1) 세포 검정은 하기 표 1에 제공되어 있다.

[0726]

표 1

TR-FRET 및 PAR Foci 검정

\*\*\*\* <= 0.1 μM, 0.1 μM < \*\*\* <= 0.3 μM, 0.3 μM < \*\* <= 1 μM, 1 μM < \* < 10 μM

HCC1806-shXRCC1 PARGi 생존력

\*\*\*\* < 1 μM, 1 μM <= \*\*\* < 10 μM, 10 μM <= \*\* < 20 μM, 20 μM <= \* <= 30 μM

[0727]

실시예 번호	TR-FRET IC <sub>50</sub> (uM)	PAR Foci IC <sub>50</sub> (uM)	PARGi 세포 생존력
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		****	***

[0728]

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	***		

[0729]

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	**	**	**

[0730]

[0731]

참고문헌

- [1] Ame, J. C., E. Fouquerel, L. R. Gauthier, D. Biard, F. D. Boussin, F. Dantzer, G. de Murcia and V. Schreiber (2009). "Radiation-induced mitotic catastrophe in PARG-deficient cells." *J Cell Sci* 122(Pt 12): 1990-2002.
- [2] Barber, L. J., S. Sandhu, L. Chen, J. Campbell, I. Kozarewa, K. Fenwick, I. Assiotis, D. N. Rodrigues, J. S. Reis Filho, V. Moreno, J. Mateo, L. R. Molife, J. De Bono, S. Kaye, C. J. Lord and A. Ashworth (2013). "Secondary mutations in BRCA2 associated with clinical resistance to a PARP inhibitor." *J Pathol* 229(3): 422-429.
- [3] Blenn, C., P. Wyrsh and F. R. Althaus (2011). "The ups and downs of tannins as inhibitors of poly(ADP-ribose)glycohydrolase." *Molecules* 16(2): 1854-1877.
- [4] Caiafa, P., T. Guastafierro and M. Zampieri (2009). "Epigenetics: poly(ADP-ribosylation) of PARP-1 regulates genomic methylation patterns." *FASEB J* 23(3): 672-678.
- [5] Curtin, N. J. and C. Szabo (2013). "Therapeutic applications of PARP inhibitors: anticancer therapy and beyond." *Mol Aspects Med* 34(6): 1217-1256.
- [6] Dahl, M., V. Maturi, P. Lonn, P. Papoutsoglou, A. Zieba, M. Vanlandewijck, L. P. van der Heide, Y. Watanabe, O. Soderberg, M. O. Hottiger, C. H. Heldin and A. Moustakas (2014). "Fine-tuning of Smad protein function by poly(ADP-ribose) polymerases and poly(ADP-ribose) glycohydrolase during transforming growth factor beta signaling." *PLoS One* 9(8): e103651.
- [7] Drost, R. and J. Jonkers (2014). "Opportunities and hurdles in the treatment of BRCA1-related breast cancer." *Oncogene* 33(29): 3753-3763.
- [8] Erdelyi, K., P. Bai, I. Kovacs, E. Szabo, G. Mocsar, A. Kakuk, C. Szabo, P. Gergely and L. Virag (2009). "Dual role of poly(ADP-ribose) glycohydrolase in the regulation of cell death in oxidatively stressed A549 cells." *FASEB J* 23(10): 3553-3563.
- [9] Fathers, C., R. M. Drayton, S. Solovieva and H. E. Bryant (2012). "Inhibition of poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) specifically kills BRCA2-deficient tumor cells." *Cell Cycle* 11(5): 990-997.
- [10] Fisher, A. E., H. Hochegger, S. Takeda and K. W. Caldecott (2007). "Poly(ADP-ribose) polymerase 1 accelerates single-strand break repair in concert with poly(ADP-ribose) glycohydrolase." *Mol Cell Biol* 27(15): 5597-5605.

[0732]

- [11] Frizzell, K. M., M. J. Gamble, J. G. Berrocal, T. Zhang, R. Krishnakumar, Y. Cen, A. A. Sauve and W. L. Kraus (2009). "Global analysis of transcriptional regulation by poly(ADP-ribose) polymerase-1 and poly(ADP-ribose) glycohydrolase in MCF-7 human breast cancer cells." *J Biol Chem* 284(49): 33926-33938.
- [12] Fujihara, H., H. Ogino, D. Maeda, H. Shirai, T. Nozaki, N. Kamada, K. Jishage, S. Tanuma, T. Takato, T. Ochiya, T. Sugimura and M. Masutani (2009). "Poly(ADP-ribose) Glycohydrolase deficiency sensitizes mouse ES cells to DNA damaging agents." *Curr Cancer Drug Targets* 9(8): 953-962.
- [13] Guastafierro, T., A. Catizone, R. Calabrese, M. Zampieri, O. Martella, M. G. Bacalini, A. Reale, M. Di Girolamo, M. Miccheli, D. Farrar, E. Klenova, F. Ciccarone and P. Caiafa (2013). "ADP-ribose polymer depletion leads to nuclear Ctf re-localization and chromatin rearrangement(1)." *Biochem J* 449(3): 623-630.
- [14] Ji, Y. and A. V. Tulin (2009). "Poly(ADP-ribosyl)ation of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins modulates splicing." *Nucleic Acids Res* 37(11): 3501-3513.
- [15] Le May, N., I. Iltis, J. C. Ame, A. Zhovmer, D. Biard, J. M. Egly, V. Schreiber and F. Coin (2012). "Poly (ADP-ribose) glycohydrolase regulates retinoic acid receptor-mediated gene expression." *Mol Cell* 48(5): 785-798.
- [16] Mashimo, M., J. Kato and J. Moss (2014). "Structure and function of the ARH family of ADP-ribosyl-acceptor hydrolases." *DNA Repair (Amst)*.
- [17] Mortusewicz, O., E. Fouquerel, J. C. Ame, H. Leonhardt and V. Schreiber (2011). "PARG is recruited to DNA damage sites through poly(ADP-ribose)- and PCNA-dependent mechanisms." *Nucleic Acids Res* 39(12): 5045-5056.
- [18] Nakadate, Y., Y. Kodera, Y. Kitamura, T. Tachibana, T. Tamura and F. Koizumi (2013). "Silencing of poly(ADP-ribose) glycohydrolase sensitizes lung cancer cells to radiation through the abrogation of DNA damage checkpoint." *Biochem Biophys Res Commun* 441(4): 793-798.
- [19] Shirai, H., H. Fujimori, A. Gunji, D. Maeda, T. Hirai, A. R. Poetsch, H. Harada, T. Yoshida, K. Sasai, R. Okayasu and M. Masutani (2013). "Parg deficiency confers radio-sensitization through enhanced cell death in mouse ES cells exposed to various forms of ionizing radiation." *Biochem Biophys Res Commun* 435(1): 100-106.

[0733]

[20] Shirai, H., A. R. Poetsch, A. Gunji, D. Maeda, H. Fujimori, H. Fujihara, T. Yoshida, H. Ogino and M. Masutani (2013). "PARG dysfunction enhances DNA double strand break formation in S-phase after alkylation DNA damage and augments different cell death pathways." *Cell Death Dis* 4: e656.

[21] Sun, Y., T. Zhang, B. Wang, H. Li and P. Li (2012). "Tannic acid, an inhibitor of poly(ADP-ribose) glycohydrolase, sensitizes ovarian carcinoma cells to cisplatin." *Anticancer Drugs* 23(9): 979-990.

[22] Zhou, Y., X. Feng and D. W. Koh (2010). "Enhanced DNA accessibility and increased DNA damage induced by the absence of poly(ADP-ribose) hydrolysis." *Biochemistry* 49(34): 7360-7366.

[23] Zhou, Y., X. Feng and D. W. Koh (2011). "Synergistic cytotoxicity of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and absence of poly(ADP-ribose) glycohydrolase involves chromatin decondensation." *Int J Oncol* 39(1): 121-127.

[0734]