(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0153581
(43) 공개일자 2022년11월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/505 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7028925
(22) 출원일자(국제) 2021년02월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년08월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/018040
(87) 국제공개번호 WO 2021/163629
국제공개일자 2021년08월19일
(30) 우선권주장
62/977,040 2020년02월14일 미국(US)

(71) 출원인
솔크 인스티튜트 포 바이올로지칼 스터디즈
미국 캘리포니아 92037-1002 라졸라 노쓰 토리 파인즈 로드10010
샌포드 번햄 프레비즈 메디컬 디스커버리 인스티튜트
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노쓰 토레이 파인스 로드 10901
(72) 발명자
코스포드 니콜라스 디 피
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10901
바카스 니콜 에이
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10901
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 204 항

(54) 발명의 명칭 **ULK1/2 의 억제제 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 암을 포함하는 ULK 매개 질환의 치료 및 예방에 있어서 화합물, 조성물, 제형 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)

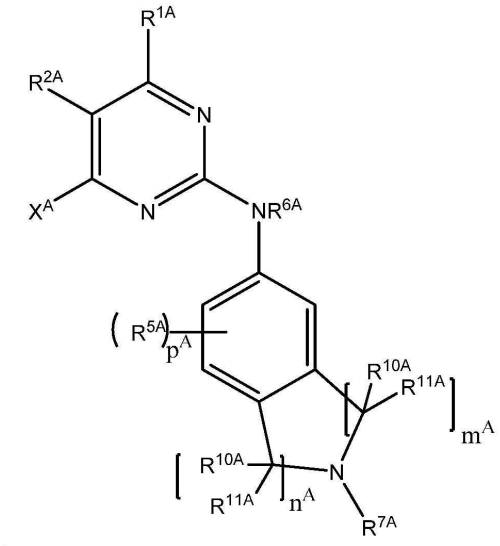
(72) 발명자
바모스 미첼
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10901
쇼 루벤 제이
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10010
림퍼트 앨리슨 에스
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10901
브런 소냐 엔
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10010

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (IA) 의 구조를 갖는 화합물:



화학식 (IA)

식 중;

R^{1A} 는 H, 할로겐, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

R^{2A} 는 H, 할로알킬, $-C(=O)R^{A}$, NH_2, 또는 할로겐이고;

X^{A} 는 $-NR^{3A}R^{4A}$ 또는 $-OR^{4A}$ 이고;

R^{3A} 는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 헤테로사이클을 형성하기 위한 R^{4A} 상의 치환기와의 결합이고;

R^{4A} 는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

여기서 R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, $-CN$, $-OR^{A}$, $-SR^{A}$, $-NO_2$, $-NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}S(=O)_2R^{A}$, $-C(=O)R^{A}$, $-OC(=O)R^{A}$, $-C(=O)C(=O)R^{A}$, $-C(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}OR^{A}$, $-OC(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-OC(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)OR^{A}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고;

여기서 R^{4A} 의 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 할로겐, $-CN$, $-OR^{A}$, $-SR^{A}$, $-S(=O)R^{A}$, $-S(=O)_2R^{A}$, $-NO_2$, $-NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}S(=O)_2R^{A}$, $-S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)R^{A}$, $-OC(=O)R^{A}$, $-C(=O)C(=O)R^{A}$, $-C(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}OR^{A}$, $-OC(=O)OR^{A}$, $-OC(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)OR^{A}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{5A} 는 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-OR^{A}$, $-SR^{A}$, $-S(=O)R^{A}$, $-S(=O)_2R^{A}$, $-NO_2$, $-NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}S(=O)_2R^{A}$,

$-S(=O)_2NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AS(=O)_2NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{6A} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

R^{7A} 는 $-S(=O)R^A$, $-S(=O)_2R^A$, $-S(=O)_2NR^AR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-C(=O)R^{71A}$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^{72A}$, $-C(=O)NR^AOR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이고;

각각의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 독립적으로 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 알콕시, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, 히드록실, 할로겐이거나, 또는 동일한 원자 상의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 연결되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하거나, 또는 동일한 원자 상의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

R^{71A} 는 H, -CN, 치환된 또는 비치환된 메틸, 치환된 또는 비치환된 에틸, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_4-C_{10} 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 이고;

R^{72A} 는 H, -CN, 치환된 또는 비치환된 메틸, 치환된 또는 비치환된 에틸, 선형 C_3-C_5 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

각각의 R^A 는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

n^A 는 1 또는 2 이고;

m^A 는 1 또는 2 이고; n 과 m 의 합은 2 또는 3 이고;

p^A 는 0 내지 3 의 정수이고;

융합된 고리 시스템 내의 질소는 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 4차화됨,

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

제 1 항에 있어서, R^{1A} 는 H, 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R^{1A} 는 H 또는 플루오린인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1A} 는 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2A} 는 H, C_1-C_6 할로알킬, 또는 할로겐인 화합물 또는 이의 약

학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2A} 는 $-CF_3$, 또는 할로겐인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2A} 는 $-CF_3$, -Cl, 또는 -Br 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2A} 는 $-CF_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2A} 는 Br 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, X^{A} 는 $-NR^{3A}R^{4A}$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3A} 는 H 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3A} 는 H, 또는 $-CH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3A} 는 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

여기서 R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^{A}$, $-SR^{A}$, $-NO_2$, $-NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}S(=O)_2R^{A}$, $-C(=O)R^{A}$, $-OC(=O)R^{A}$, $-C(=O)C(=O)R^{A}$, $-C(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}OR^{A}$, $-OC(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-OC(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)OR^{A}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

여기서 R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^{A}$, $-NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)R^{A}$, $-OC(=O)R^{A}$, $-C(=O)C(=O)R^{A}$, $-C(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}OR^{A}$, $-OC(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-OC(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)R^{A}$,

$-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

여기서 R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

여기서 R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, $-OR^A$, $-C(=O)R^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로 선택적으로 치환되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

여기서 R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, $-OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로 선택적으로 치환되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

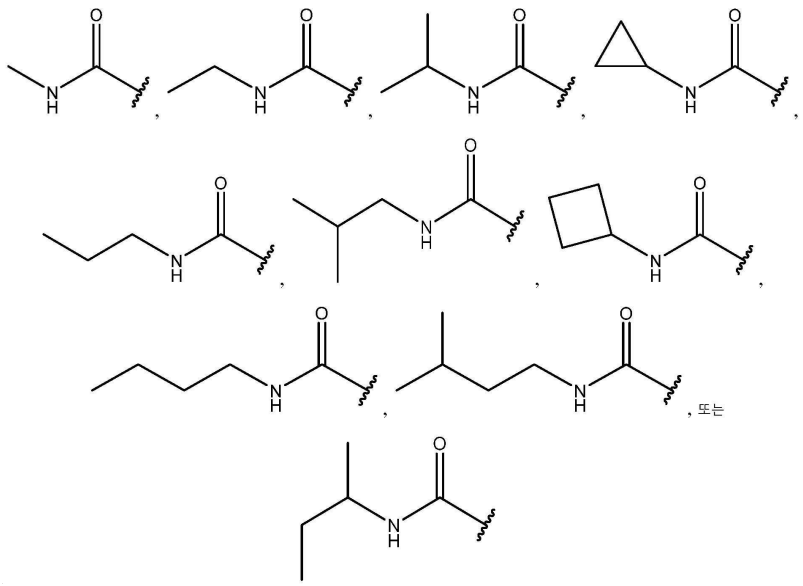
제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 페닐, 피리딜, 또는 피리미디닐인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 페닐인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

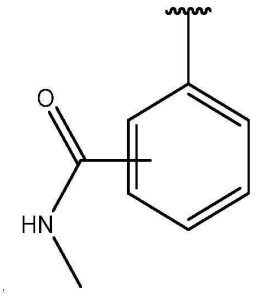
제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는



로 치환된 페닐인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

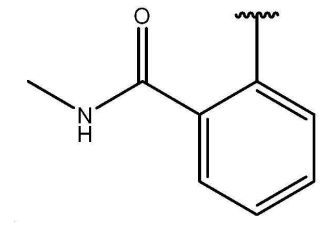
제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는



인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는



인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고,

여기서 R^{4A} 의 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^{A}$, $-NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)R^{A}$, $-OC(=O)R^{A}$, $-C(=O)C(=O)R^{A}$, $-C(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}OR^{A}$, $-OC(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-OC(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)NR^{A}R^{A}$,

$-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

제 1 항 내지 제 13 항 또는 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된 시클로알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

제 1 항 내지 제 13 항 또는 제 25 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 28

제 1 항 내지 제 13 항 또는 제 25 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 29

제 1 항 내지 제 13 항 또는 제 25 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 하나 이상의 할로겐, $-OR^A$, $-C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 30

제 1 항 내지 제 13 항 또는 제 25 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 하나 이상의 $-OR^A$ 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 31

제 1 항 내지 제 13 항 또는 제 25 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 OH 또는 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 32

제 1 항 내지 제 13 항 또는 제 25 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{4A} 는 비치환된 시클로프로필인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 33

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{5A} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AS(=O)_2NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치

환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 34

제 1 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{5A} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{A}$, $-NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)R^{A}$, $-OC(=O)R^{A}$, $-C(=O)OR^{A}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 35

제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{5A} 는 독립적으로 할로겐, $-OR^{A}$, $-NR^{A}R^{A}$, 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 36

제 1 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서, p 는 0 또는 1 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 37

제 1 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서, p 는 0 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 38

제 1 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6A} 는 H 또는 $-CH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 39

제 1 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6A} 는 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 40

제 1 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{7A} 는 $-S(=O)_2R^{A}$, $-S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)R^{71A}$, $-C(=O)OR^{72A}$, $-C(=O)NR^{A}OR^{A}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_8 헤테로시클로알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 41

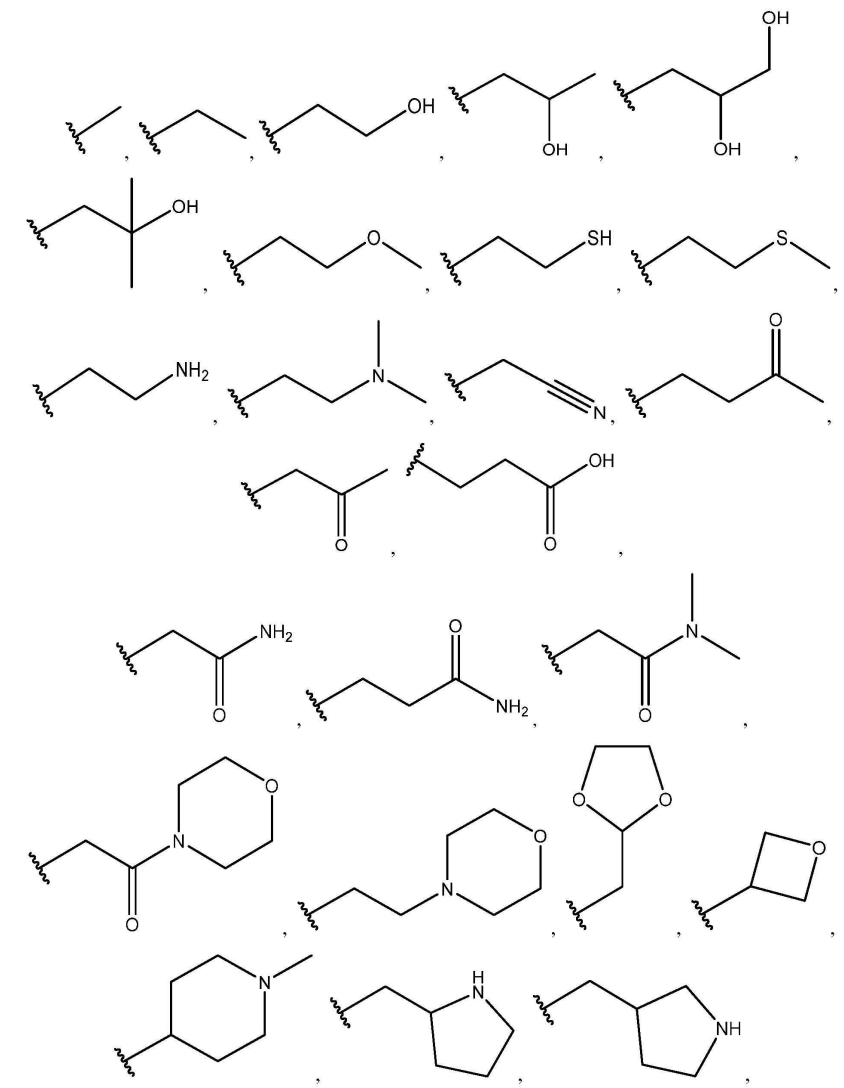
제 1 항 내지 제 40 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{7A} 는 $-S(=O)_2R^{A}$, $-S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)R^{71A}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_8 헤테로시클로알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

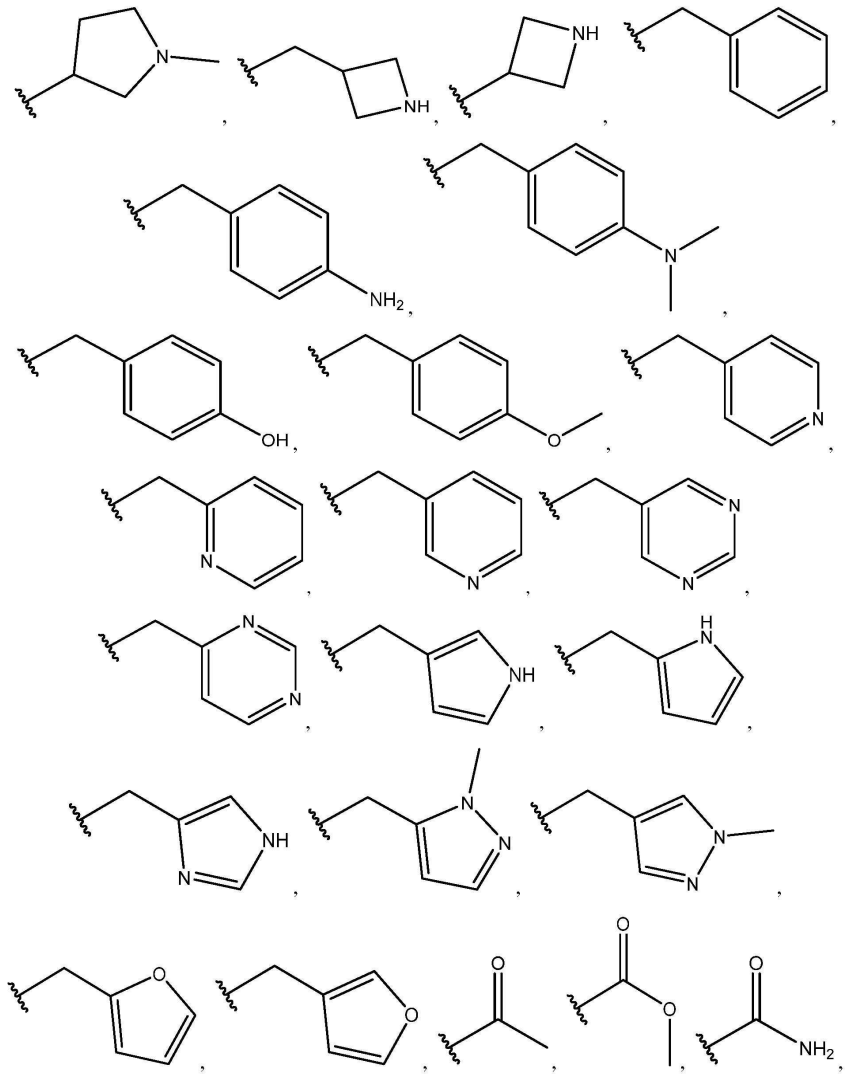
청구항 42

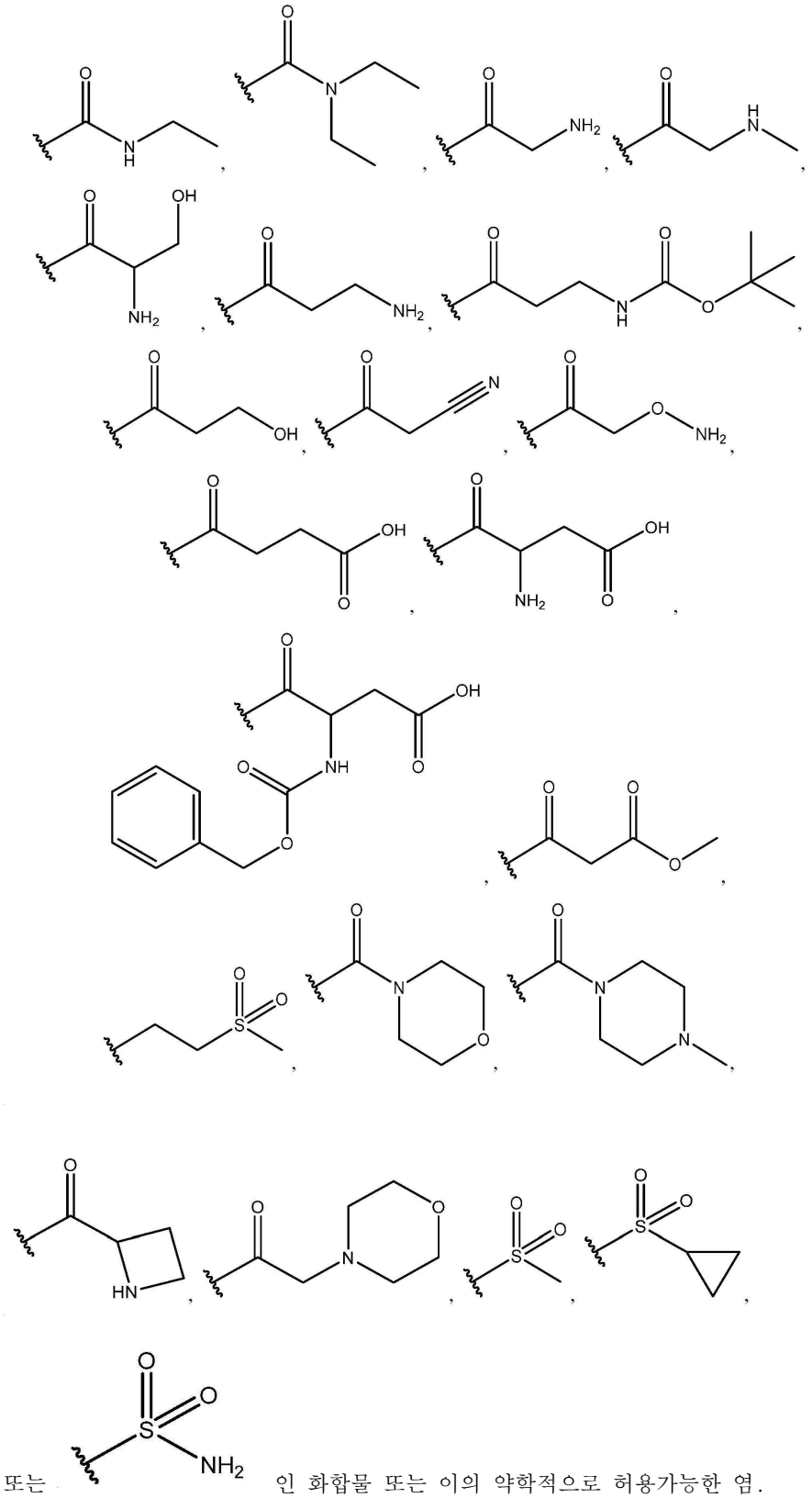
제 1 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{7A} 는 $-C(=O)R^{71A}$ 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 43

제 1 항 내지 제 40 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{7A} 는







또는 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 44

제 1 항 내지 제 43 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이거나, 또는 동일한 원자 상의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 연결되어 시클로알킬을 형성하거나, 또는 동일한 원자 상의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 함께 취해져 옥소를 형성하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 45

제 1 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이거나, 또는 동일한 원자 상의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 함께 취해져 옥소를 형성하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 46

제 1 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 독립적으로 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 47

제 1 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 있어서, n^A 는 1 이고 m^A 는 1 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 48

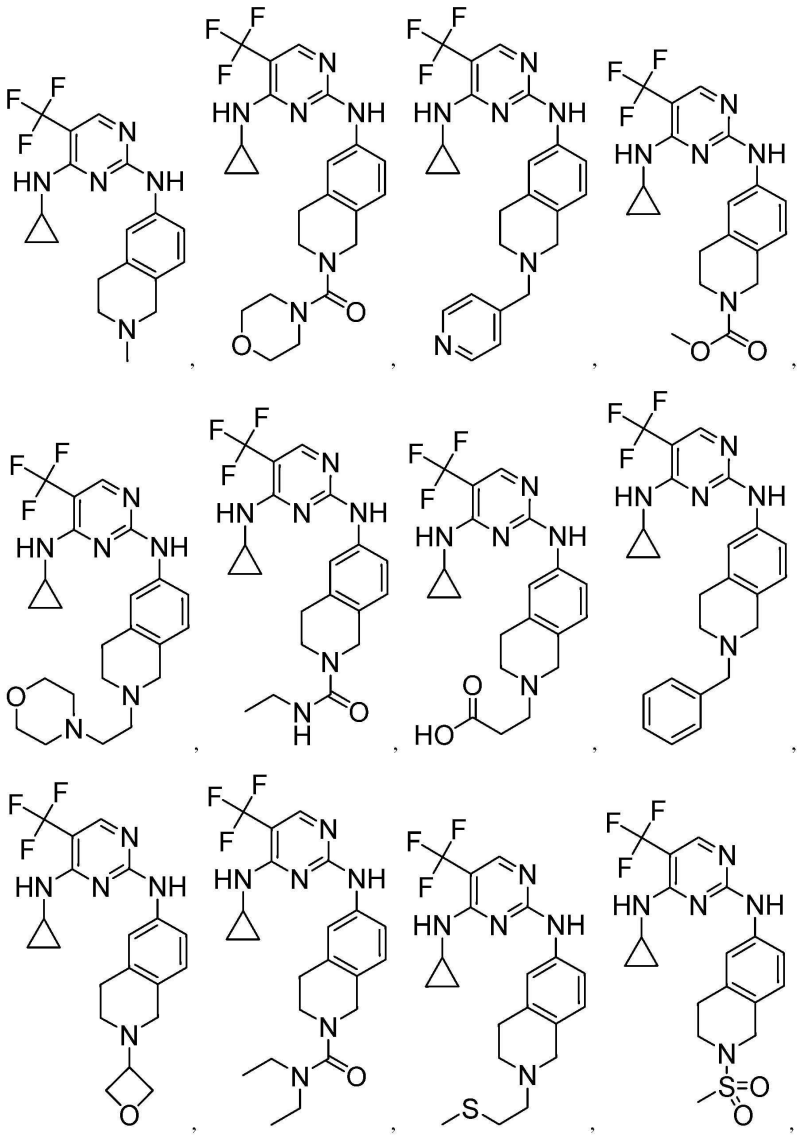
제 1 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 있어서, n^A 는 1 이고 m^A 는 2 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

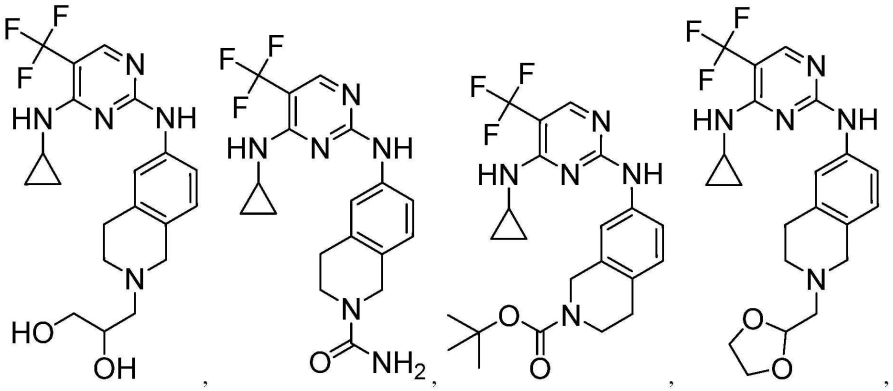
청구항 49

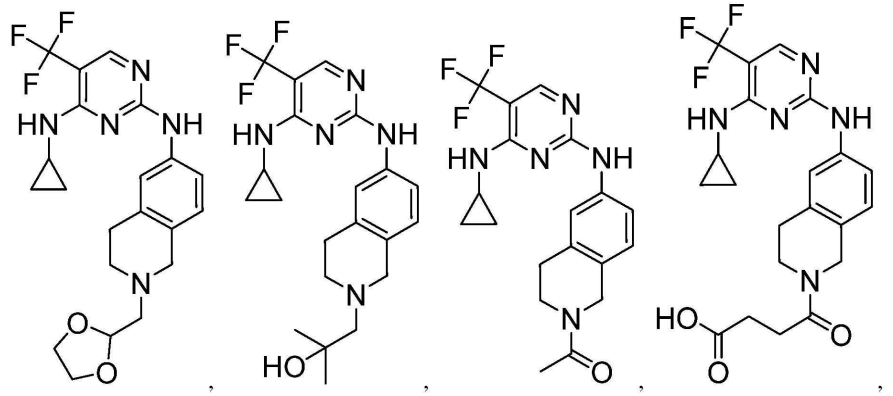
제 1 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 있어서, n^A 는 2 이고 m^A 는 1 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

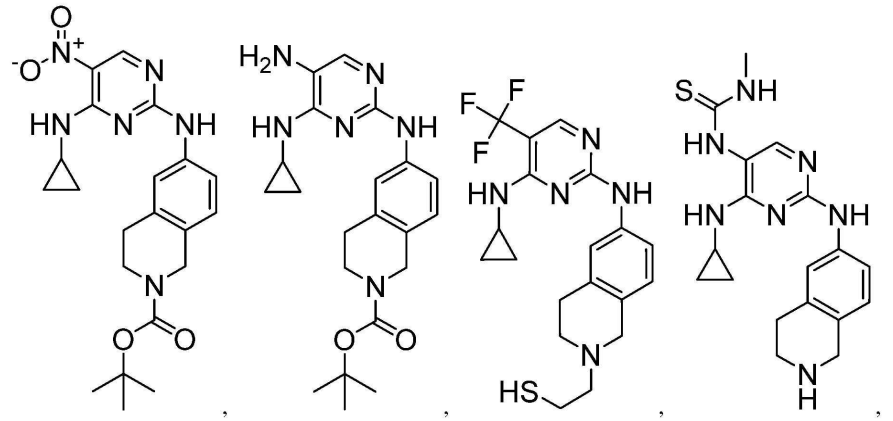
청구항 50

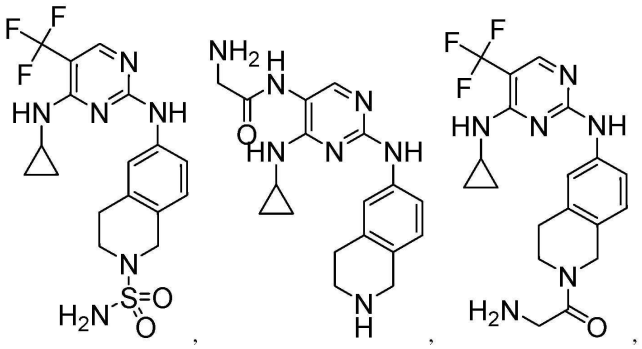
하기의 구조를 갖는 화합물:

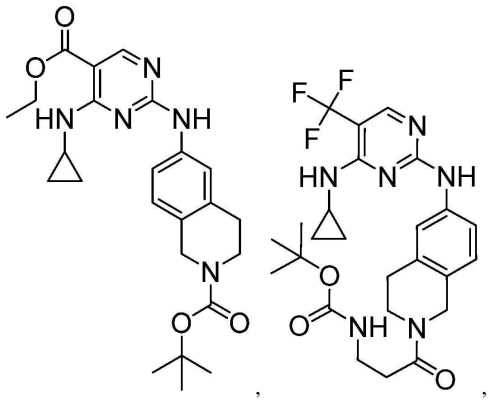


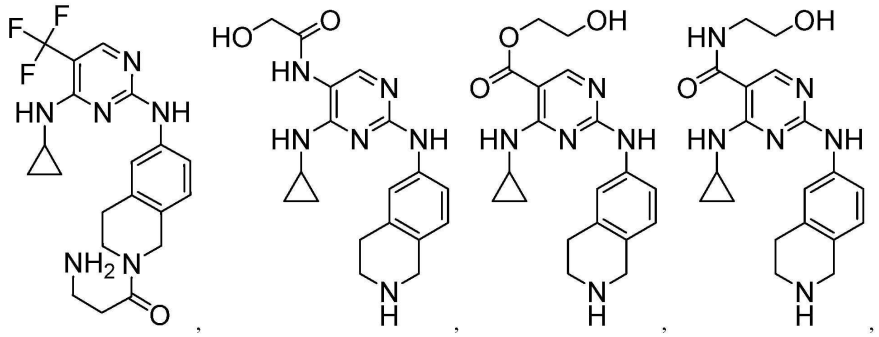


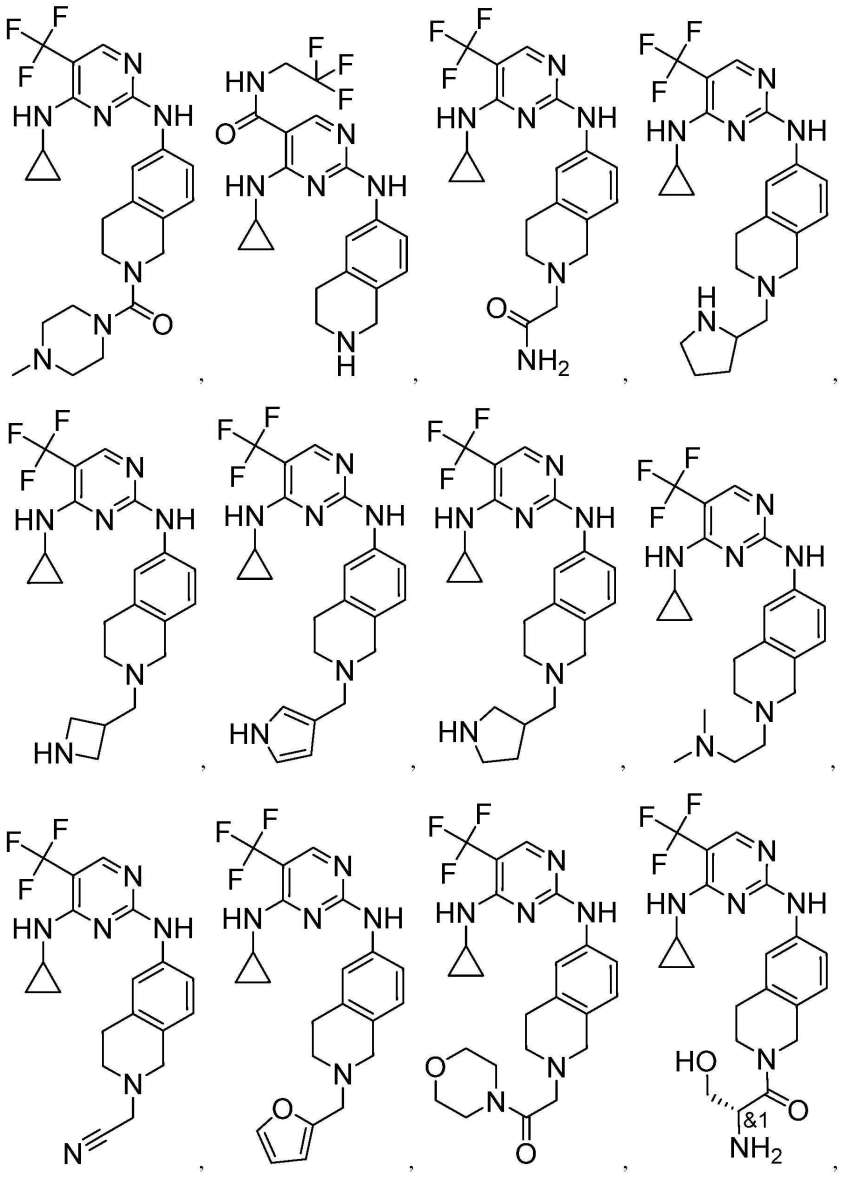


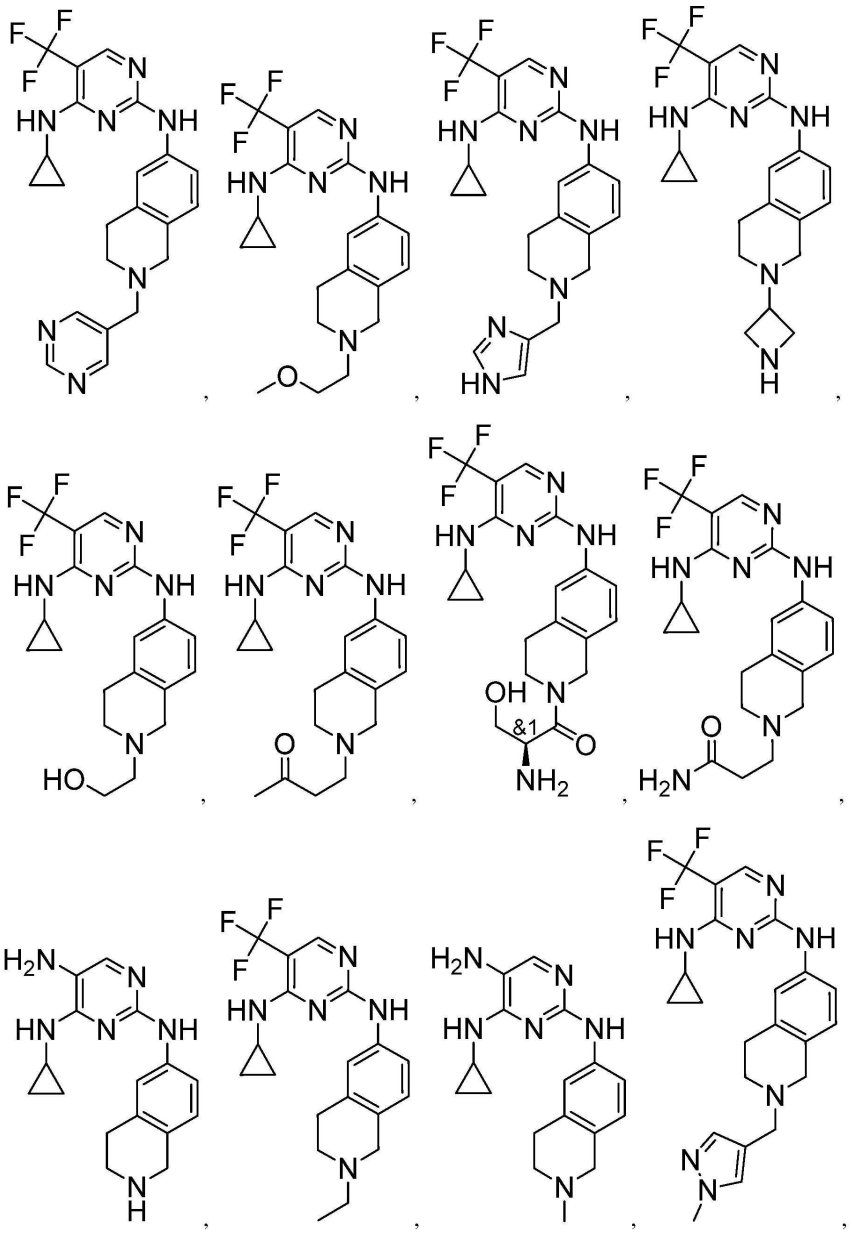


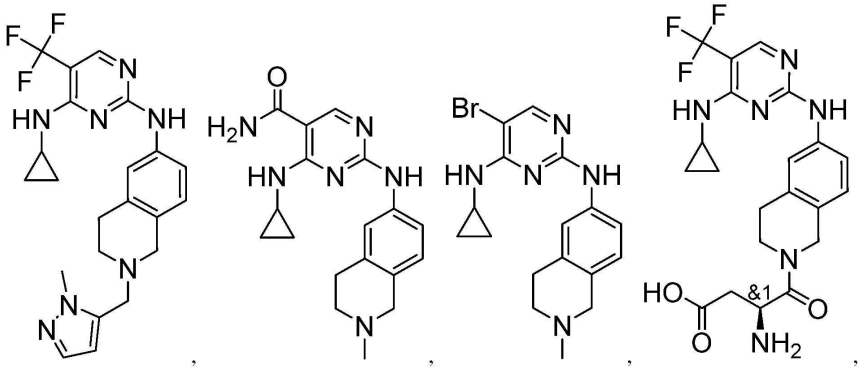


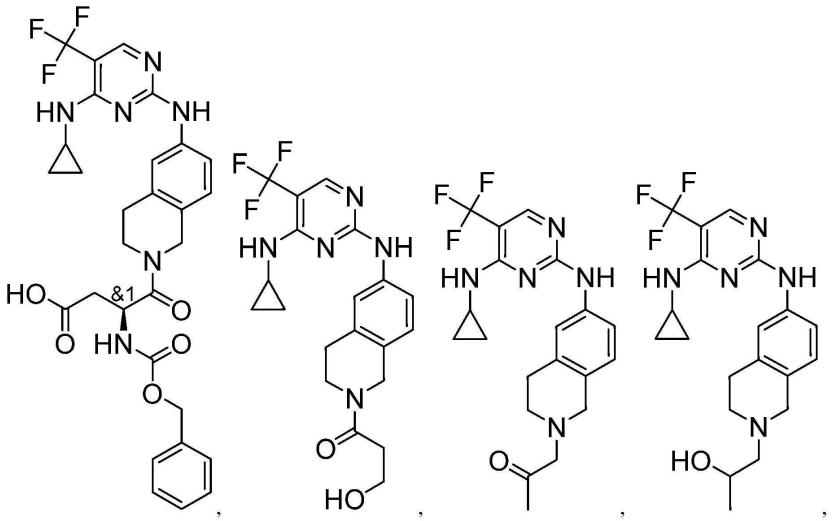


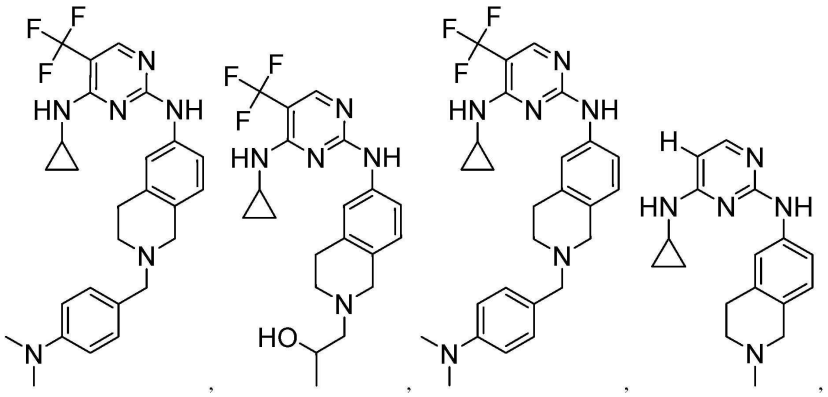


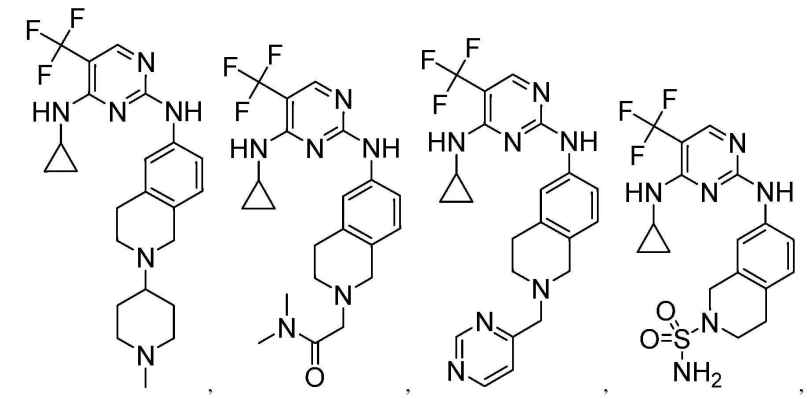


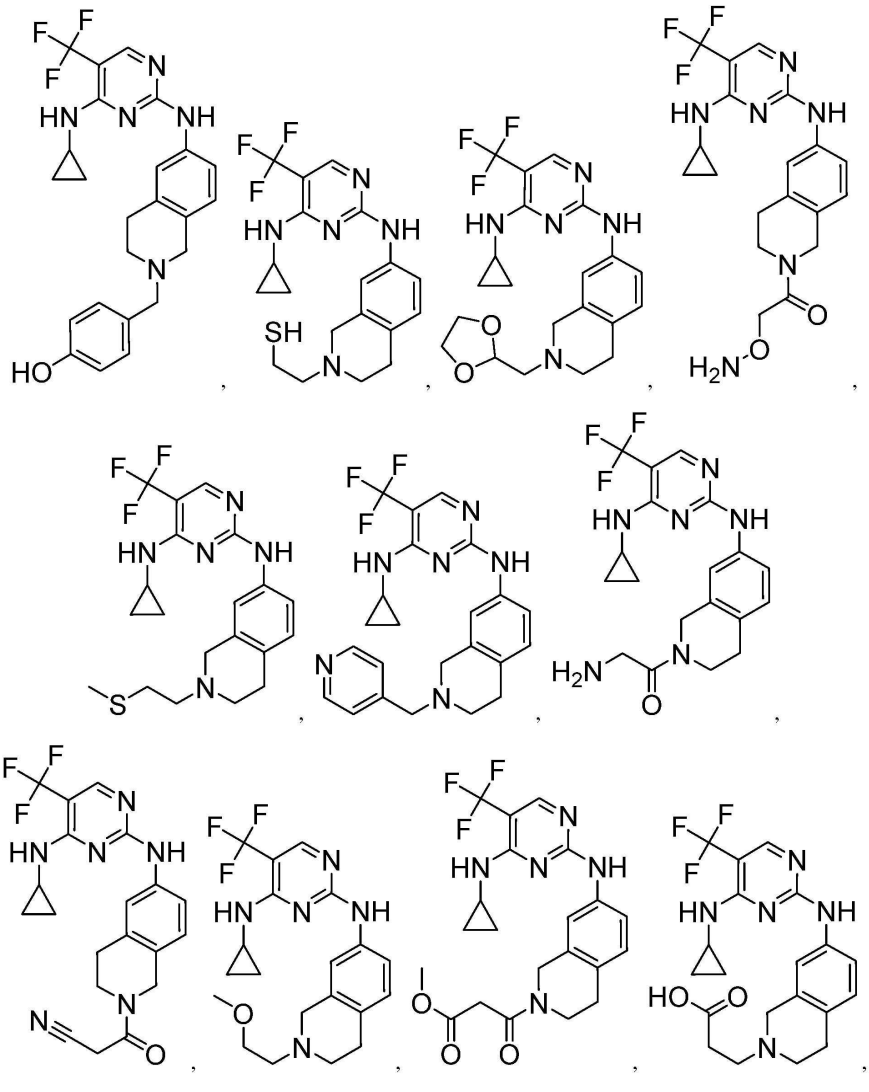


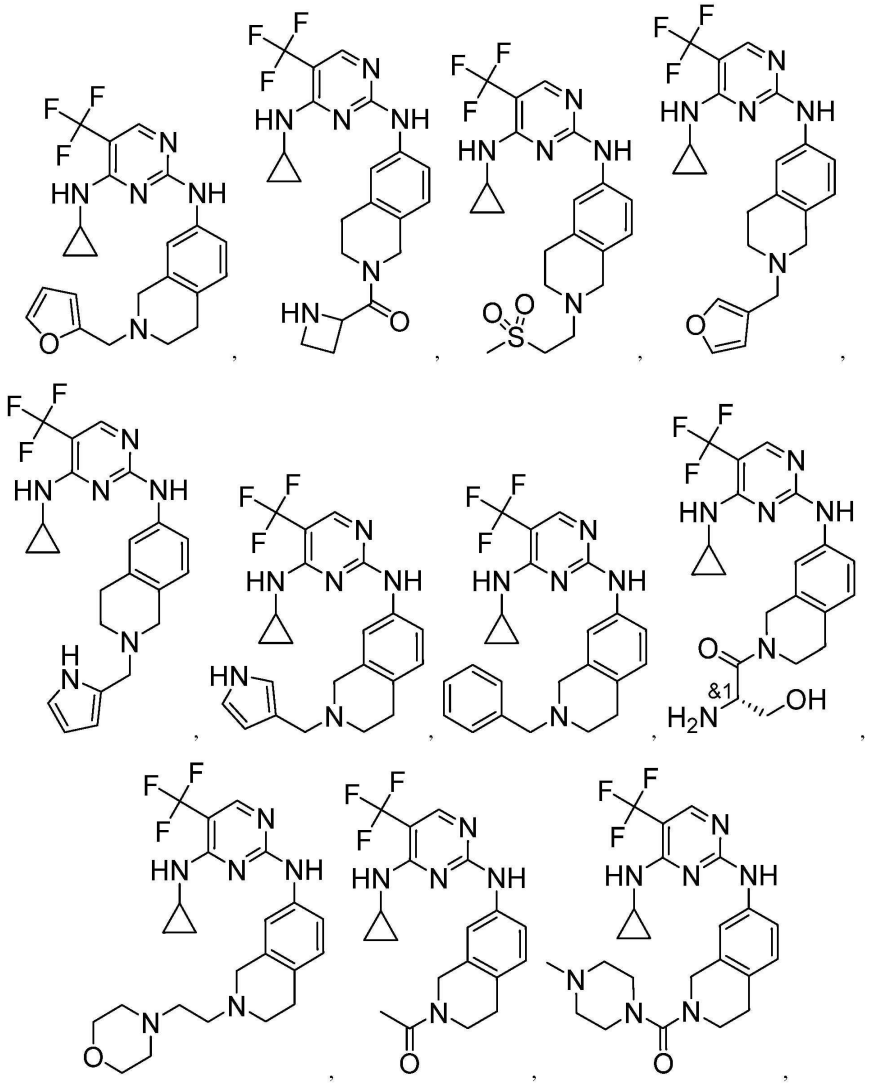


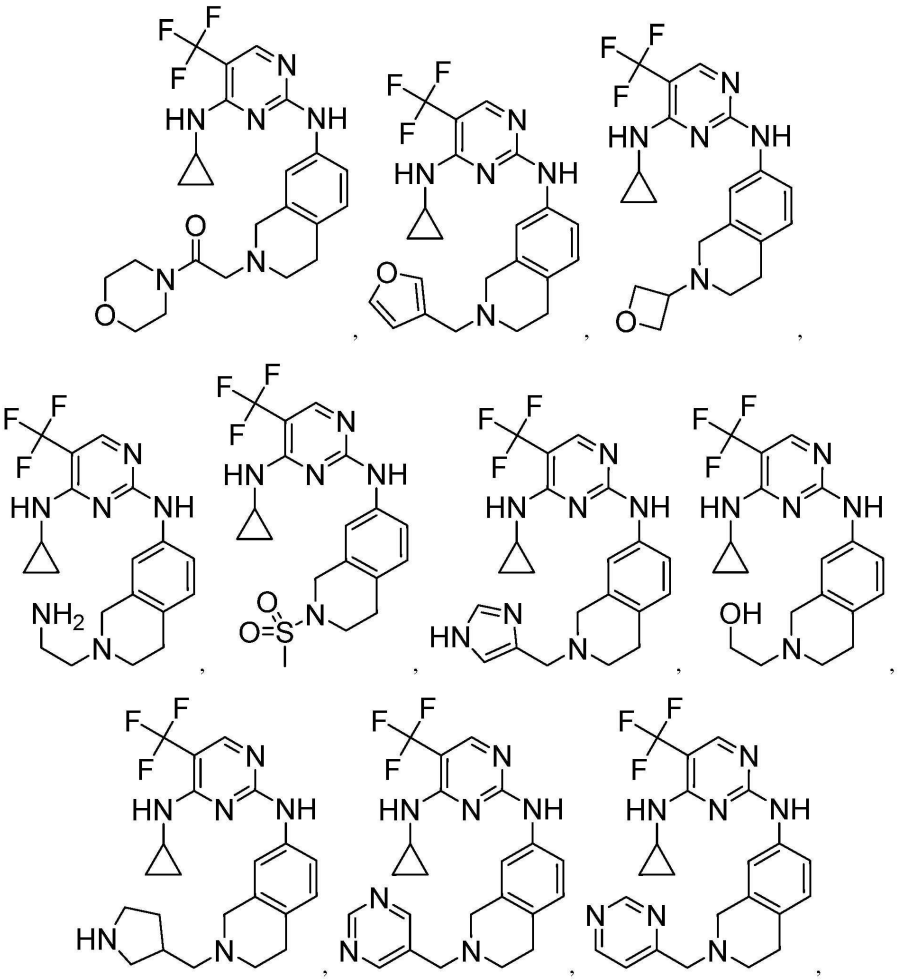


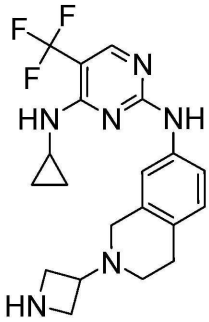
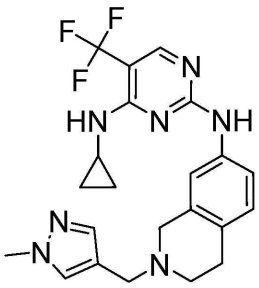
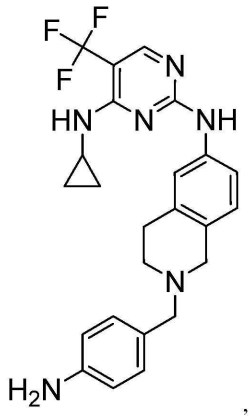
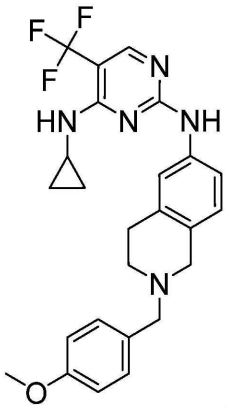
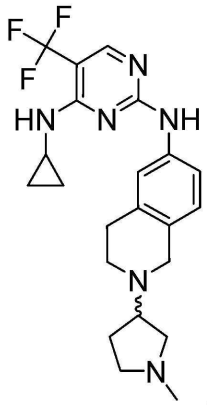
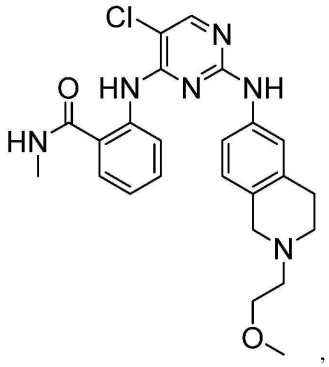
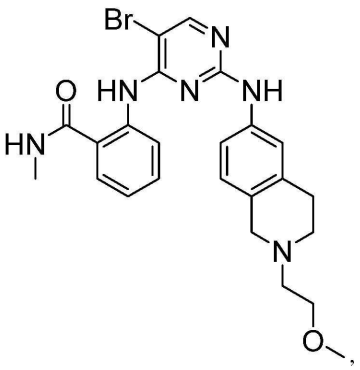
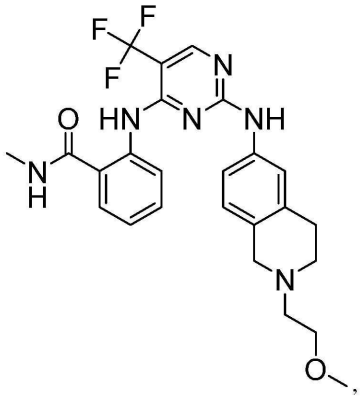


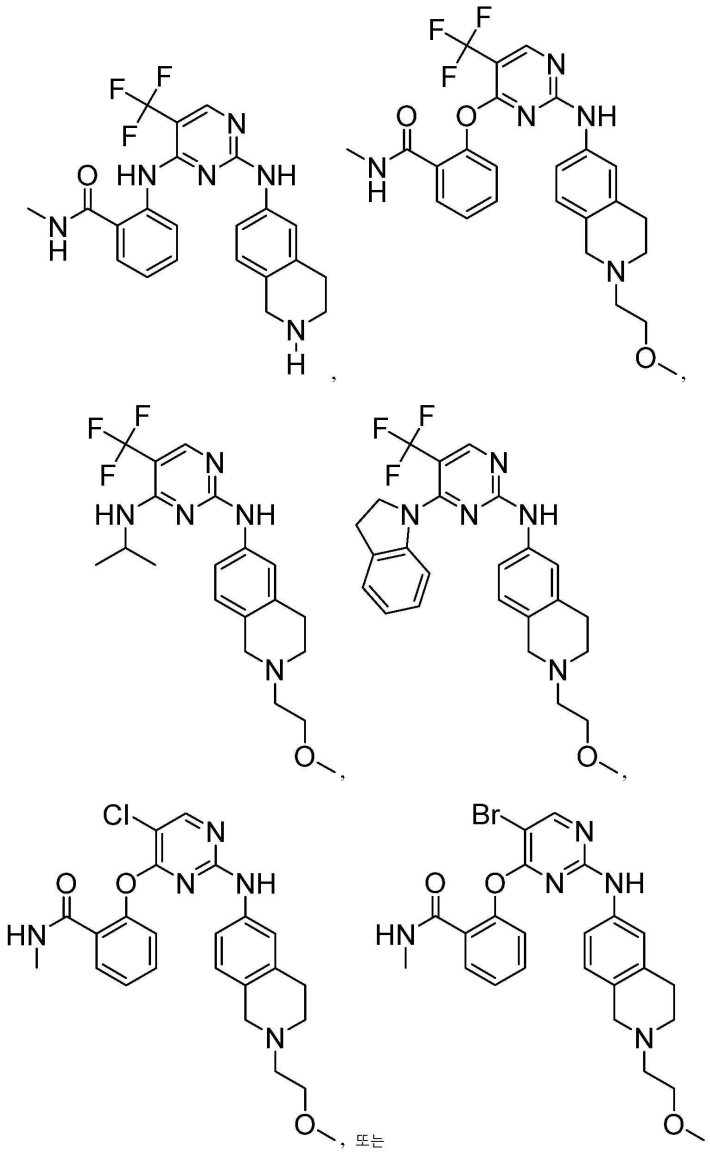








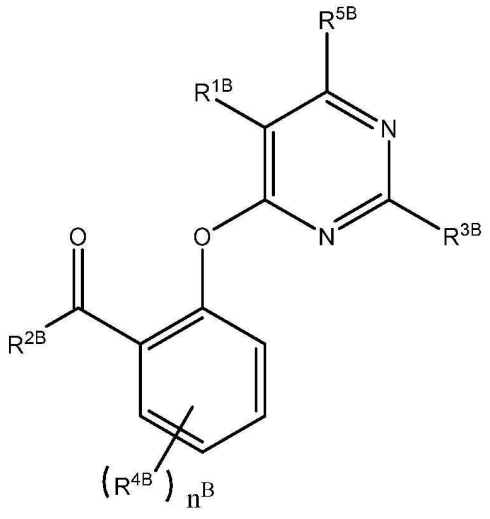

,

,

,

,

,

,

,

,



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 51

화학식 (IIB) 의 구조를 갖는 화합물:



화학식 (IIB)

식 중:

R^{1B} 는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 할로알킬이고;

R^{2B} 는 치환된 C_2 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 알킬, $-NR^{21B}R^{22B}$, 또는 $-OR^{23B}$ 이고;

R^{3B} 는 $-OR^{31B}$, $-SR^{31B}$, 또는 $-NR^{32B}R^{33B}$ 이고;

각각의 R^{4B} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{B}$, $-SR^{B}$, $-S(=O)R^{B}$, $-S(=O)_2R^{B}$, $-NO_2$, $-NR^{B}R^{B}$, $-NR^{B}S(=O)_2R^{B}$, $-S(=O)_2NR^{B}R^{B}$, $-C(=O)R^{B}$, $-OC(=O)R^{B}$, $-C(=O)C(=O)R^{B}$, $-C(=O)OR^{B}$, $-C(=O)NR^{B}OR^{B}$, $-OC(=O)OR^{B}$, $-C(=O)NR^{B}R^{B}$, $-OC(=O)NR^{B}R^{B}$, $-NR^{B}C(=O)NR^{B}R^{B}$, $-NR^{B}S(=O)_2NR^{B}R^{B}$, $-NR^{B}C(=O)R^{B}$, $-NR^{B}C(=O)OR^{B}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{5B} 는 H 또는 할로겐이고;

R^{21B} 는 $-OR^{26B}$, $NR^{27B}R^{28B}$, 치환된 메틸, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 알킬이고;

R^{22B} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; 또는

R^{21B} 및 R^{22B} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 O, N 및 S 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

R^{23B} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

R^{26B} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

R^{27B} 및 R^{28B} 는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; 또는

R^{27B} 및 R^{28B} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

R^{31B} 는 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{32B} 는 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{33B} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; 또는

R^{32B} 및 R^{33B} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R^{B} 는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

n^{B} 는 0 내지 4 의 정수임;

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 52

제 51 항에 있어서, R^{1B} 는 할로겐 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 53

제 51 항 또는 제 52 항에 있어서, R^{1B} 는 Cl, Br, 또는 $-CF_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 54

제 51 항 내지 제 53 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1B} 는 $-CF_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 55

제 51 항 내지 제 53 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1B} 는 Br 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 56

제 51 항 내지 제 55 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2B} 는 $-NR^{21B}R^{22B}$ 또는 $-OR^{23B}$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 57

제 51 항 내지 제 56 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2B} 는 $-NR^{21B}R^{22B}$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 58

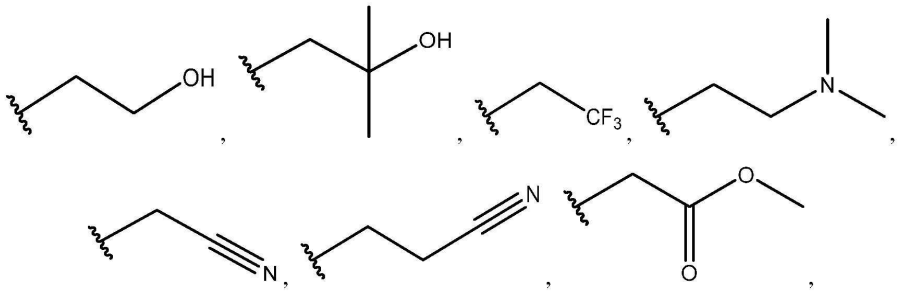
제 51 항 내지 제 57 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{21B} 는 치환된 메틸 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

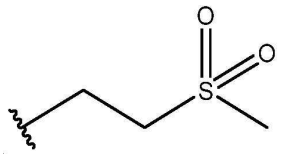
청구항 59

제 51 항 내지 제 58 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{21B} 는 치환된 메틸 또는 치환된 C_2-C_4 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 60

제 51 항 내지 제 59 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{21B} 는





또는 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 61

제 51 항 내지 제 60 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22B} 는 H 또는 $-CH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 62

제 51 항 내지 제 61 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22B} 는 $-CH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 63

제 51 항 내지 제 61 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22B} 는 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 64

제 51 항 내지 제 56 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2B} 는 $-OR^{23B}$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 65

제 51 항 내지 제 56 항 또는 제 64 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23B} 는 H 또는 $-CH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 66

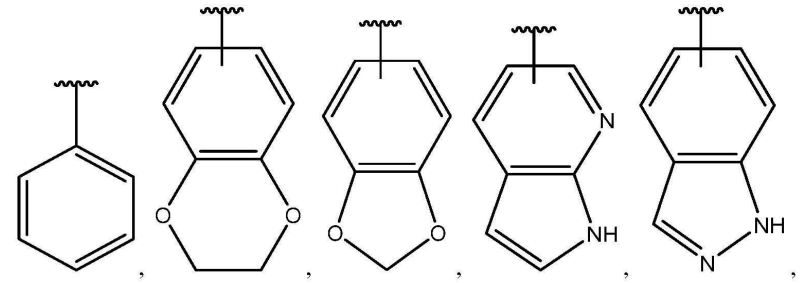
제 51 항 내지 제 56 항 또는 제 64 항 내지 제 65 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{23B} 는 $-CH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

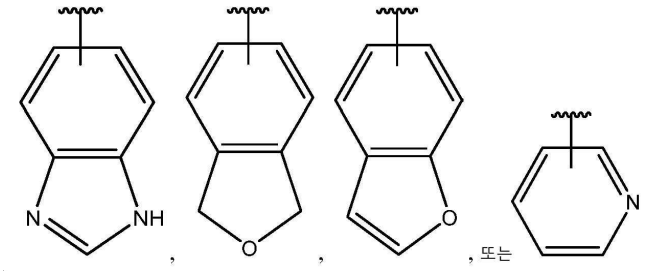
청구항 67

제 51 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3B} 는 $-NR^{32B}R^{33B}$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 68

제 51 항 내지 제 67 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{32B} 는 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, 아릴 또는 헤테로아릴은

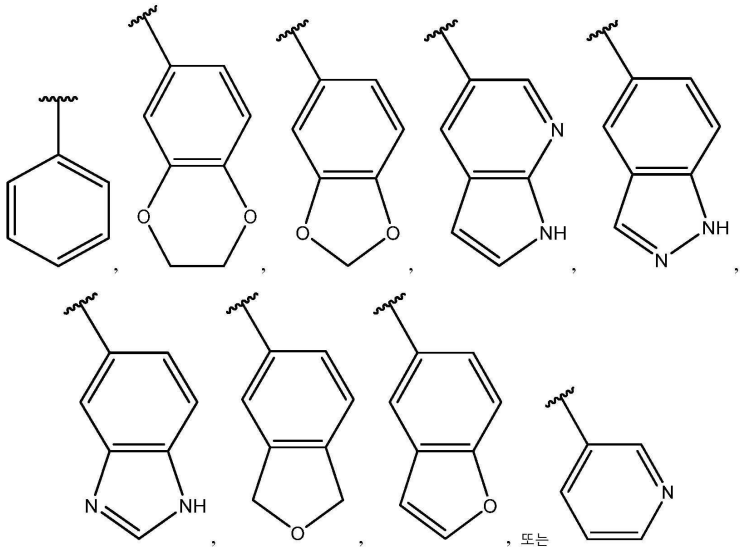




, 또는 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 69

제 51 항 내지 제 68 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{32B} 는 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, 아릴 또는 헤테로아릴은



인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 70

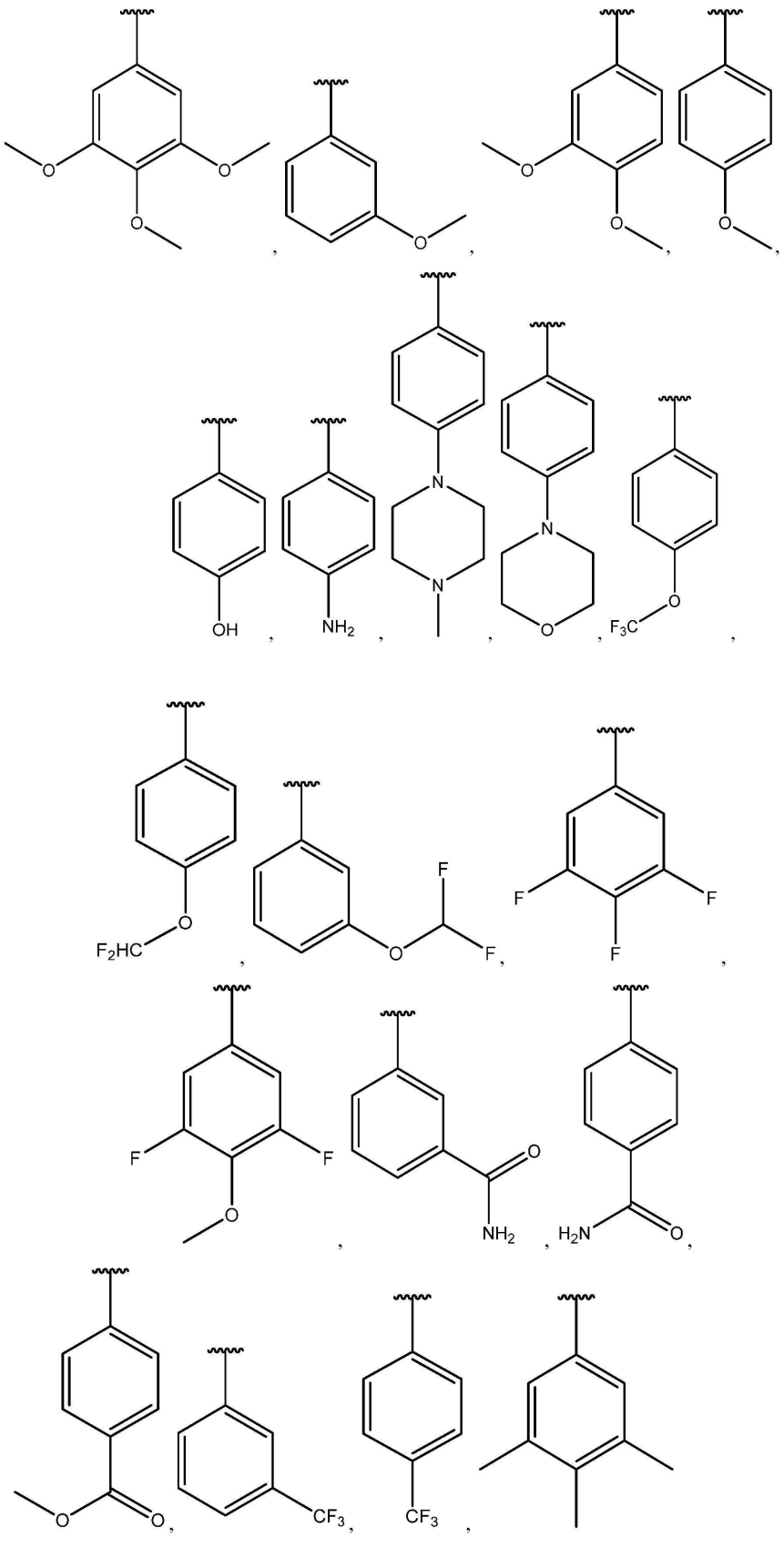
제 51 항 내지 제 67 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{32B} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^{B}$, $-SR^{B}$, $-S(=O)R^{B}$, $-S(=O)_2R^{B}$, $-NO_2$, $-NR^{B}R^{B}$, $-NR^{B}S(=O)_2R^{B}$, $-S(=O)_2NR^{B}R^{B}$, $-C(=O)R^{B}$, $-OC(=O)R^{B}$, $-C(=O)C(=O)R^{B}$, $-C(=O)OR^{B}$, $-C(=O)NR^{B}OR^{B}$, $-OC(=O)OR^{B}$, $-C(=O)NR^{B}R^{B}$, $-OC(=O)NR^{B}R^{B}$, $-NR^{B}C(=O)NR^{B}R^{B}$, $-NR^{B}S(=O)_2NR^{B}R^{B}$, $-NR^{B}C(=O)R^{B}$, $-NR^{B}C(=O)OR^{B}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로 선택적으로 치환된 아릴인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

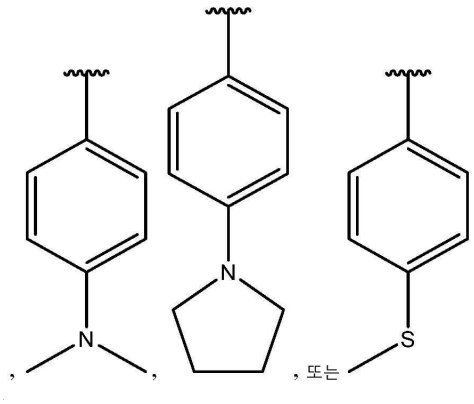
청구항 71

제 51 항 내지 제 70 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{32B} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^{B}$, $-SR^{B}$, $-S(=O)R^{B}$, $-S(=O)_2R^{B}$, $-NO_2$, $-NR^{B}R^{B}$, $-NR^{B}S(=O)_2R^{B}$, $-S(=O)_2NR^{B}R^{B}$, $-C(=O)R^{B}$, $-OC(=O)R^{B}$, $-C(=O)C(=O)R^{B}$, $-C(=O)OR^{B}$, $-C(=O)NR^{B}OR^{B}$, $-OC(=O)OR^{B}$, $-C(=O)NR^{B}R^{B}$, $-OC(=O)NR^{B}R^{B}$, $-NR^{B}C(=O)NR^{B}R^{B}$, $-NR^{B}S(=O)_2NR^{B}R^{B}$, $-NR^{B}C(=O)R^{B}$, $-NR^{B}C(=O)OR^{B}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로 선택적으로 치환된 페닐인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 72

제 51 항 내지 제 71 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{32B} 는





인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 73

제 51 항 내지 제 72 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{33B} 는 H 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 74

제 51 항 내지 제 73 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{33B} 는 H 또는 $-CH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 75

제 51 항 내지 제 74 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{33B} 는 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 76

제 51 항 내지 제 75 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{4B} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^B$, $-C(=O)R^B$, $-OC(=O)R^B$, $-OC(=O)OR^B$, $-C(=O)NR^BR^B$, $-OC(=O)NR^BR^B$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 77

제 51 항 내지 제 76 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{4B} 는 독립적으로 할로겐, $-OR^B$, 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 78

제 51 항 내지 제 77 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{4B} 는 독립적으로 $-OR^B$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 79

제 51 항 내지 제 78 항 중 어느 한 항에 있어서, n^B 는 0, 1, 또는 2 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 80

제 51 항 내지 제 79 항 중 어느 한 항에 있어서, n^B 는 0 또는 1 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 81

제 51 항 내지 제 80 항 중 어느 한 항에 있어서, n^B 는 0 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 82

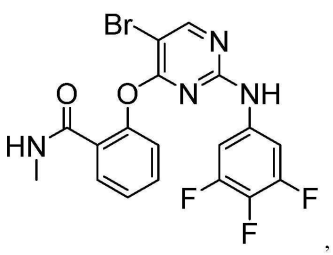
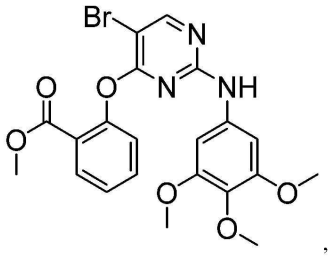
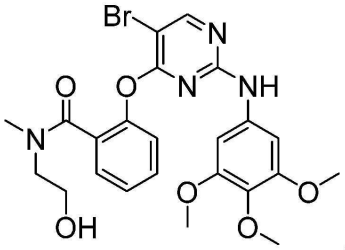
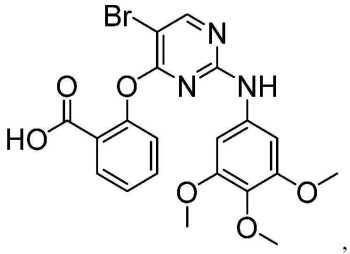
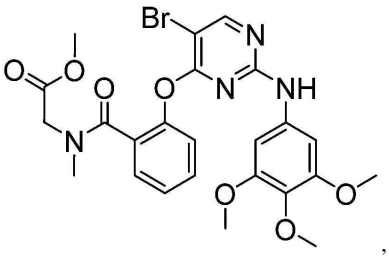
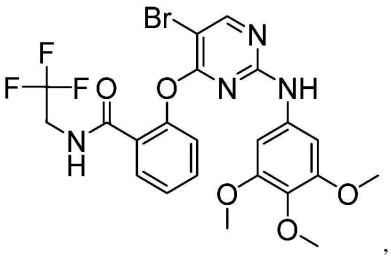
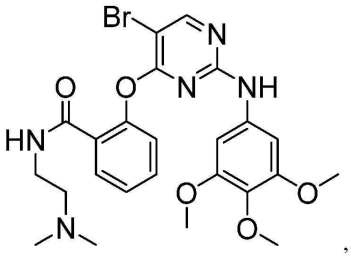
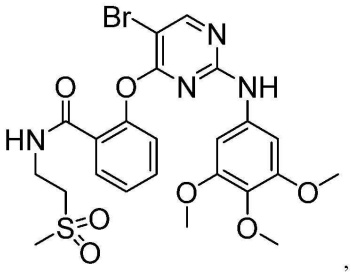
제 51 항 내지 제 81 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5B} 는 H 또는 F 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

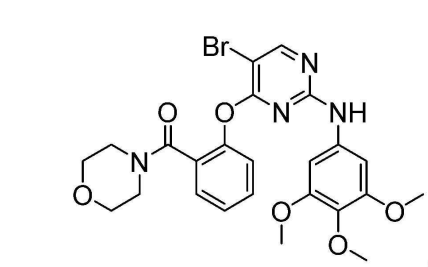
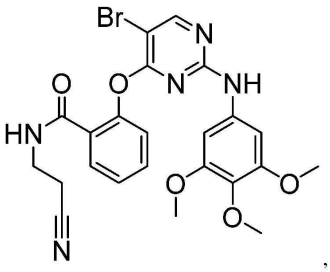
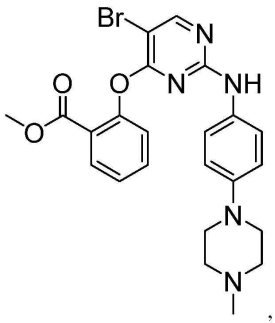
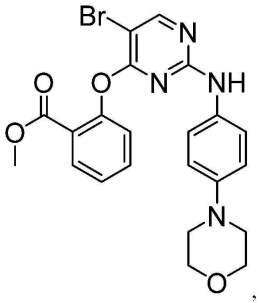
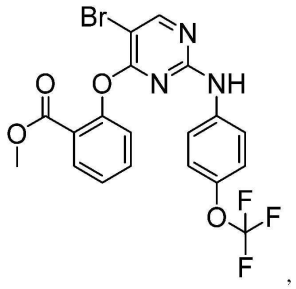
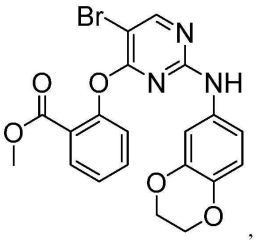
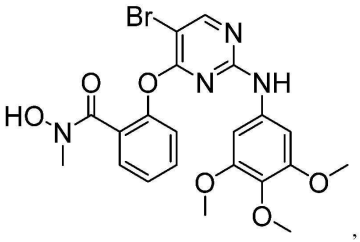
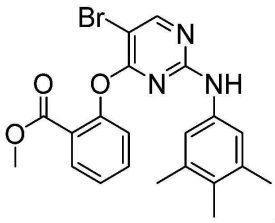
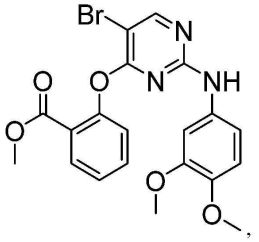
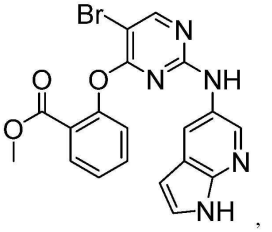
청구항 83

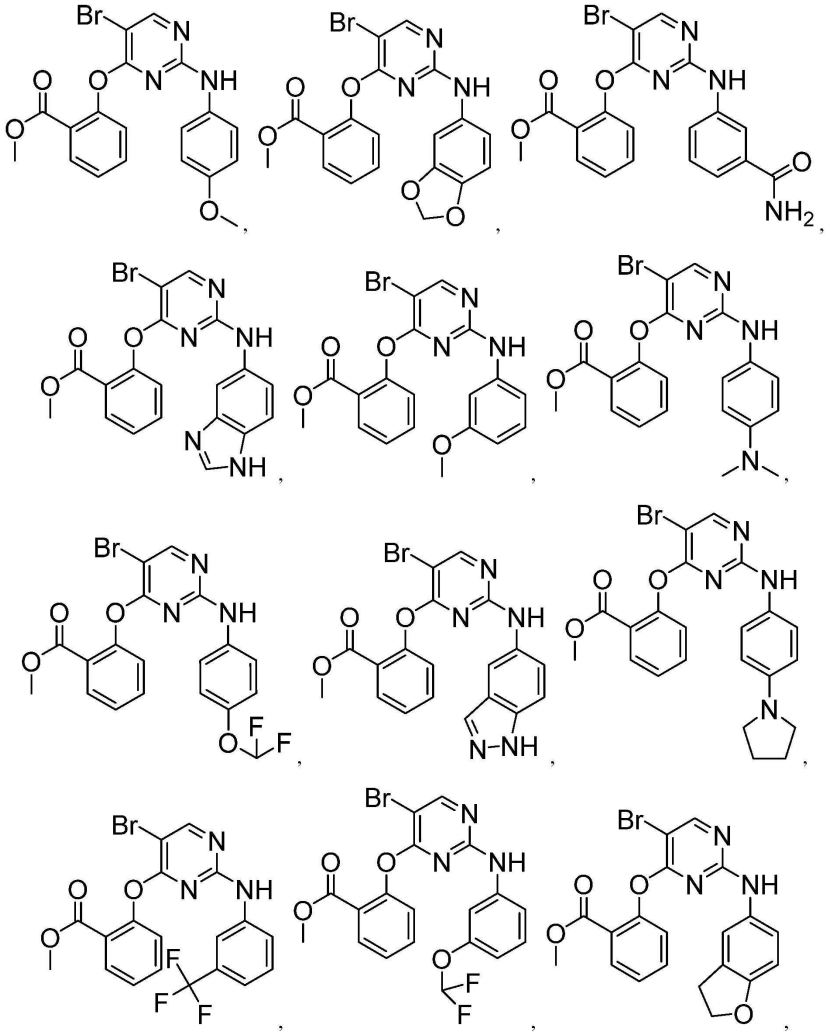
제 51 항 내지 제 82 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5B} 는 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

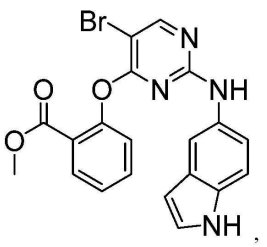
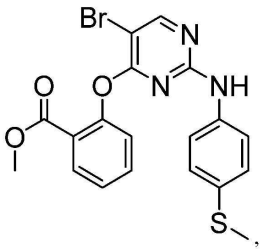
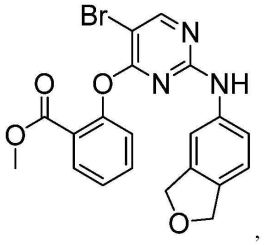
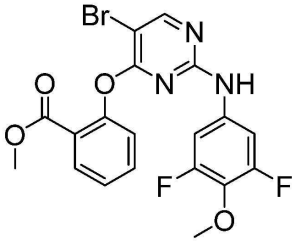
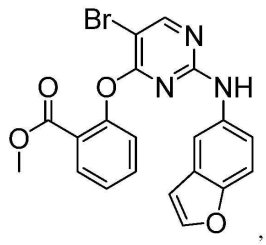
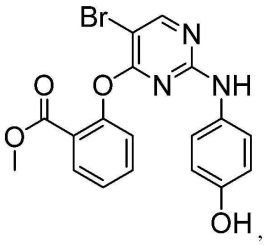
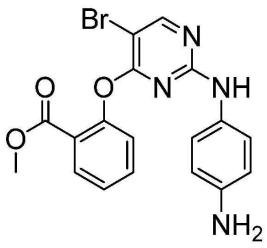
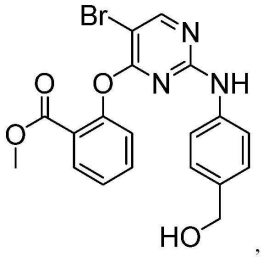
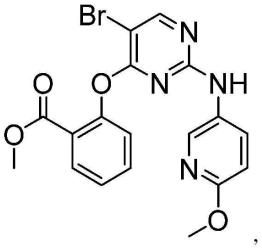
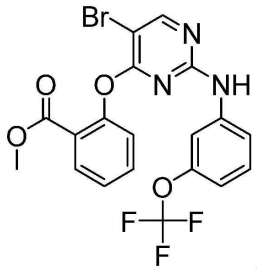
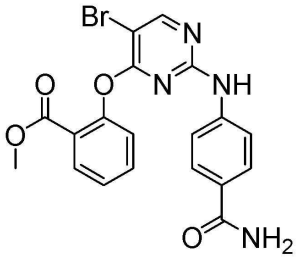
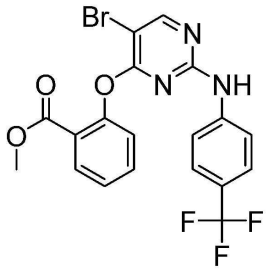
청구항 84

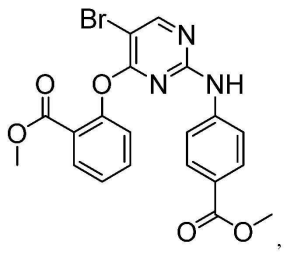
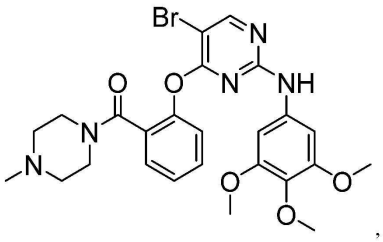
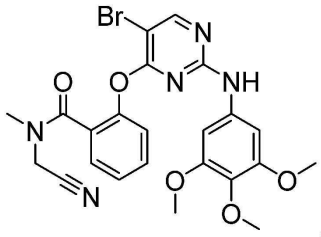
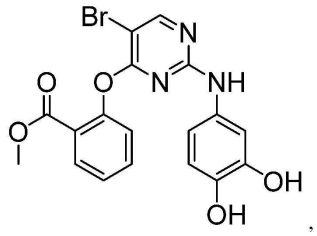
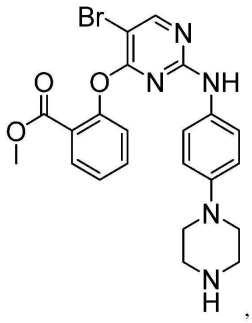
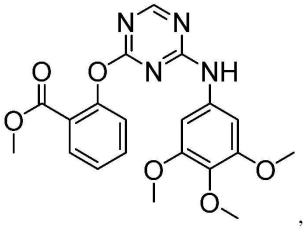
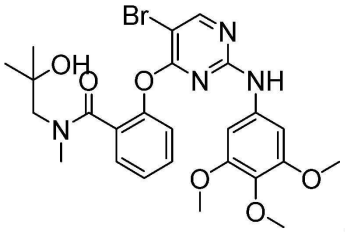
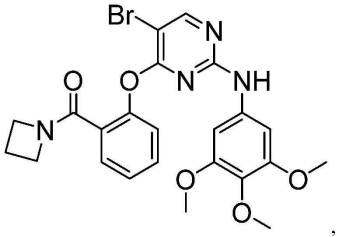
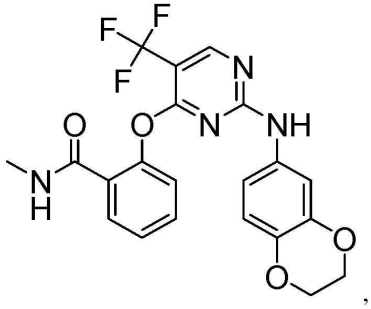
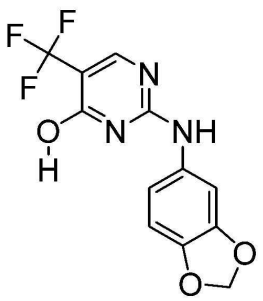
하기의 구조를 갖는 화합물:

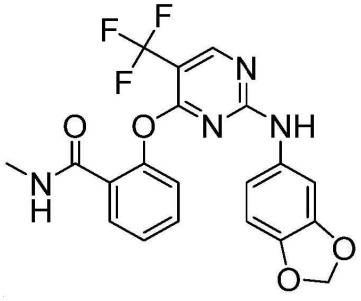










,

,

,

,

,

,

,

,

,

,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

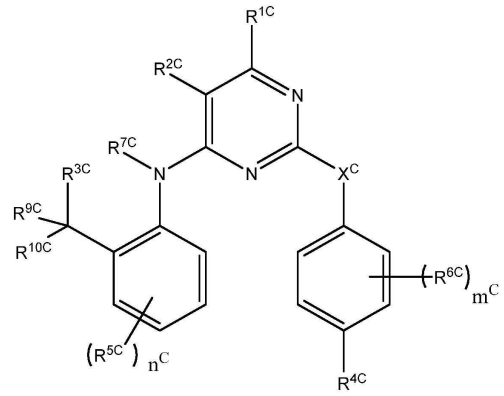

,

,

,

,

,

,

,

,

,

또는



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 85

화학식 (IIIC) 의 구조를 갖는 화합물:



화학식 (IIIC)

식 중:

R^{1C} 는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 할로겐이고;

R^{2C} 는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 할로알킬이고;

R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$, $-OR^{C}$, $-O(C=O)R^{C}$, $-O(C=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}(C=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}(C=O)R^{C}$, 또는 $-SR^{C}$ 이고;

R^{4C} 는 $-NR^{41C}R^{42C}$, $-OR^{43C}$, $-C(=O)OR^{44C}$, $-C(=O)NR^{C}R^{C}$, 또는 $-NR^{C}C(=O)R^{C}$ 이고;

각각의 R^{5C} 및 R^{6C} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{C}$, $-SR^{C}$, $-S(=O)R^{C}$, $-S(=O)_2R^{C}$, $-NO_2$, $-NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}S(=O)_2R^{C}$, $-S(=O)_2NR^{C}R^{C}$, $-C(=O)R^{C}$, $-OC(=O)R^{C}$, $-C(=O)C(=O)R^{C}$, $-C(=O)OR^{C}$, $-C(=O)NR^{C}OR^{C}$, $-OC(=O)OR^{C}$, $-C(=O)NR^{C}R^{C}$, $-OC(=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}C(=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}S(=O)_2NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}C(=O)R^{C}$, $-NR^{C}C(=O)OR^{C}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R^{7C} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

X^{C} 는 -O- 또는 $-NR^{8C}-$ 이고;

R^{8C} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

R^{9C} 및 R^{10C} 는 각각 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

또는 R^{9C} 및 R^{10C} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 시클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

R^{41C} 및 R^{42C} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^{45C} 로 선택적으로 치환되고;

또는 R^{41C} 및 R^{42C} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

R^{43C} 는 수소, -CN, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 시클로알킬,

헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^{45C} 로 선택적으로 치환되고;

R^{44C} 는 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

각각의 R^{45C} 는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-OR^{C}$, $-S(=O)_2R^{C}$, $-S(=O)_2NR^{C}R^{C}$, $-C(=O)R^{C}$, $-OC(=O)R^{C}$, $-C(=O)OR^{C}$, $-OC(=O)OR^{C}$, $-C(=O)NR^{C}R^{C}$, $-OC(=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}C(=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}C(=O)R^{C}$, 알킬, 할로알킬, 또는 히드록시알킬이고;

각각의 R^{C} 는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

n^{C} 는 0 내지 4 의 정수이고;

m^{C} 는 0 내지 4 의 정수이고;

단, R^{4C} 가 -OMe 이고 R^{2C} 가 할로겐인 경우, R^{3C} 는 OH 가 아님,

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 86

제 85 항에 있어서, R^{1C} 는 H 또는 할로겐인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 87

제 85 항 또는 제 86 항에 있어서, R^{1C} 는 H 또는 F 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 88

제 85 항 내지 제 87 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1C} 는 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 89

제 85 항 내지 제 88 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2C} 는 할로겐 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 90

제 85 항 내지 제 89 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2C} 는 Br, Cl, 또는 $-CF_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 91

제 85 항 내지 제 90 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2C} 는 Br 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 92

제 85 항 내지 제 91 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$, $-OR^{C}$, $-O(C=O)R^{C}$, 또는 $-O(C=O)NR^{C}R^{C}$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 93

제 85 항 내지 제 92 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$ 또는 $-O(C=O)NR^{C}R^{C}$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

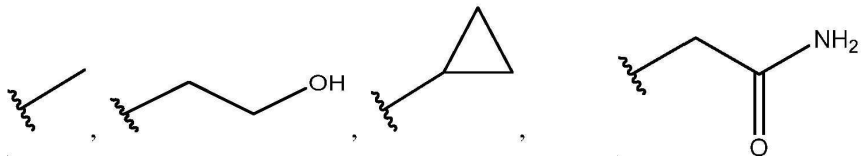
청구항 94

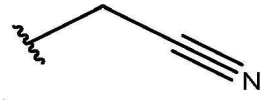
제 85 항 내지 제 93 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$ 이고, 각각의 R^{C} 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬인,

또는 두 R^{C} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 95

제 85 항 내지 제 94 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$ 이고, 각각의 R^{C} 는

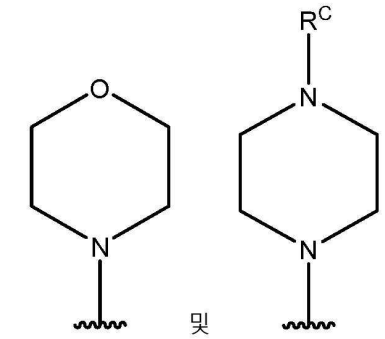
독립적으로 H, 

및 

로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 96

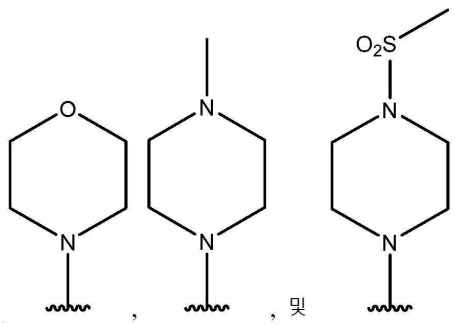
제 85 항 내지 제 94 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$ 이고, 두 R^{C} 는 함께 취해져



및 로부터 선택되는 헤테로시클로알킬을 형성하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 97

제 85 항 내지 제 94 항 또는 제 96 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3C} 는



, , 및 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 98

제 85 항 내지 제 92 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3C} 는 $-OR^{C}$ 또는 $-O(C=O)R^{C}$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로

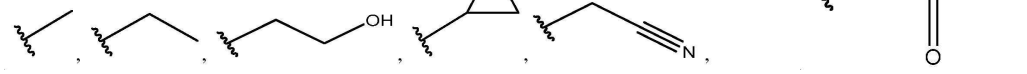
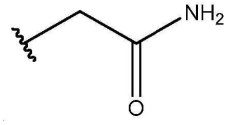
허용가능한 염.

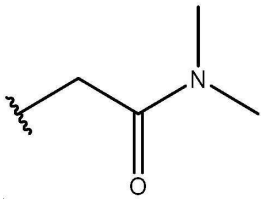
청구항 99

제 85 항 내지 제 92 항 또는 제 98 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3C} 는 OR^{C} 이고, R^{3C} 의 R^{C} 는 수소, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 100

제 85 항 내지 제 92 항 또는 제 98 항 내지 제 99 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3C} 는 $-OR^{C}$ 또는 $-O(C=O)R^{C}$ 이고, R^{3C} 의 R^{C} 는

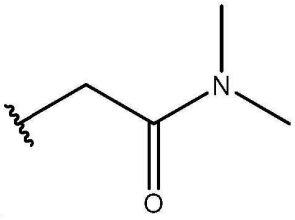
H,  ,  또는



인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 101

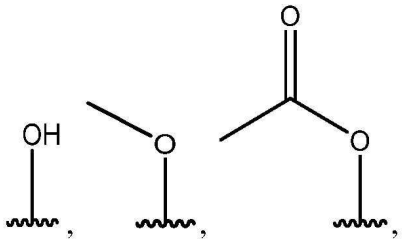
제 85 항 내지 제 92 항 또는 제 98 항 내지 제 100 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3C} 는 $-OR^{C}$ 또는 $-O(C=O)R^{C}$ 이고, R^{3C} 의 R^{C} 는

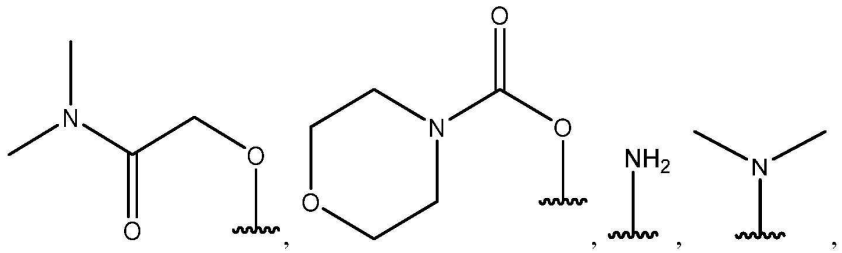
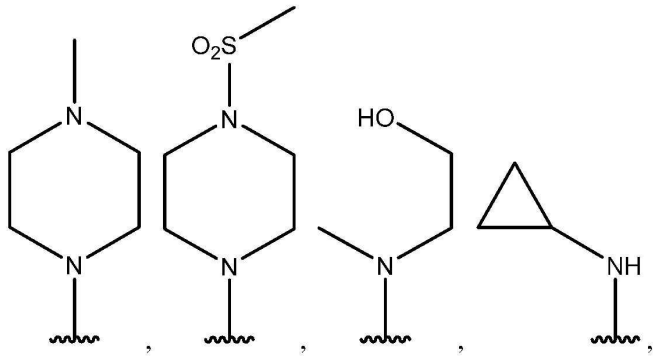
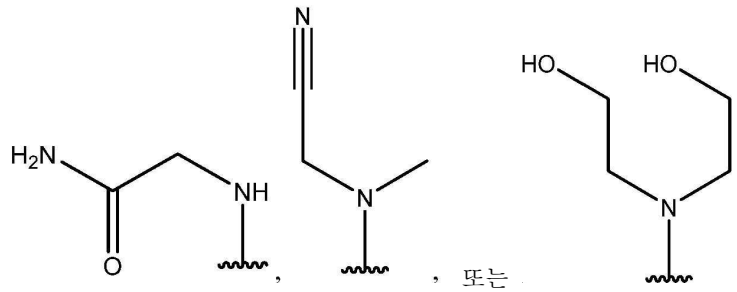
H, 또는 

인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 102

제 85 항 내지 제 92 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3C} 는



인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 103

제 85 항 내지 제 102 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4C} 는 $-NR^{41C}R^{42C}$, $-OR^{43C}$, $-C(=O)NR^{C}R^{C}$, 또는 $-NR^{C}C(=O)R^{C}$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 104

제 85 항 내지 제 103 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4C} 는 $-NR^{41C}R^{42C}$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

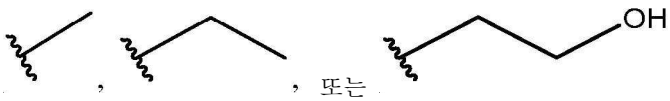
청구항 105

제 85 항 내지 제 104 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고, 여기서 알킬 또는 시클로알킬은 하나 이상의 R^{45C} 로 선택적으로 치환되는;

또는 R^{41C} 및 R^{42C} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 106

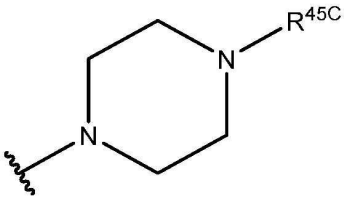
제 85 항 내지 제 105 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{41C} 및 R^{42C} 는 독립적으로 H,



인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

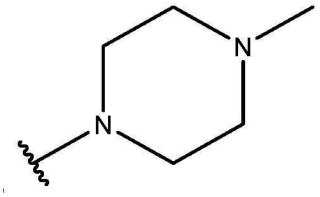
청구항 107

제 85 항 내지 제 105 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성하고,

여기서 헤테로시클로알킬은  인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 108

제 85 항 내지 제 105 항 또는 제 107 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져

 를 형성하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 109

제 85 항 내지 제 103 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4C} 는 $-OR^{43C}$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 110

제 85 항 내지 제 103 항 또는 제 109 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{43C} 는 수소 또는 하나 이상의 R^{45C} 로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 111

제 85 항 내지 제 103 항 또는 제 109 항 내지 제 110 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{43C} 는 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, CH_2F, $-CHF_2$, 또는 CF_3 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 112

제 85 항 내지 제 103 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4C} 는 $-C(=O)NR^{41C}R^{42C}$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 113

제 85 항 내지 제 103 항 또는 제 112 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 각각 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 시클로알킬이고; 여기서 각각의 알킬 또는 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^{45C} 로 선택적으로 치환되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 114

제 85 항 내지 제 103 항 또는 제 112 항 내지 제 113 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 각각 독립적

으로 H, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 115

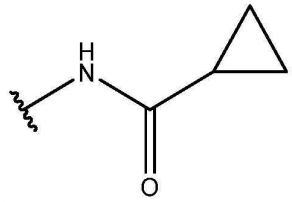
제 85 항 내지 제 103 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4C} 는 $-NR^{C}C(=O)R^{C}$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 116

제 85 항 내지 제 103 항 또는 제 115 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4C} 는 $-NR^{C}C(=O)R^{C}$ 이고, R^{4C} 의 하나의 R^{C} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고; R^{4C} 의 다른 R^{C} 는 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

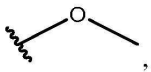
청구항 117

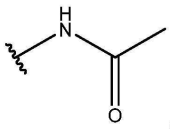
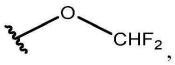
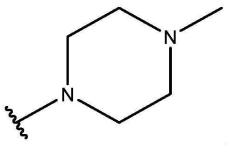
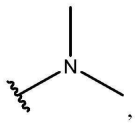
제 85 항 내지 제 103 항 또는 제 115 항 내지 제 116 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4C} 는

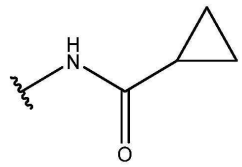
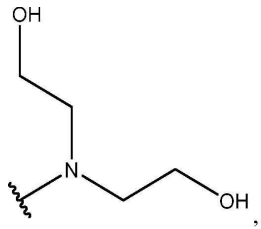
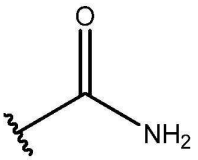


인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 118

제 85 항 내지 제 103 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4C} 는  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  , 또는  인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 119

제 85 항 내지 제 118 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{5C} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{C}$, $-NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}S(=O)_2R^{C}$, $-S(=O)_2NR^{C}R^{C}$, $-OC(=O)OR^{C}$, $-C(=O)NR^{C}R^{C}$, $-OC(=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}C(=O)R^{C}$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 120

제 85 항 내지 제 119 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{5C} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{C}$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 121

제 85 항 내지 제 120 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{5C} 는 독립적으로 할로겐 또는 $-OR^{C}$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 122

제 85 항 내지 제 121 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{5C} 는 독립적으로 $-O(C_1-C_6$ 알킬) 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 123

제 85 항 내지 제 122 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{5C} 는 독립적으로 $-OCH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 124

제 85 항 내지 제 123 항 중 어느 한 항에 있어서, n^{C} 는 0, 1, 또는 2 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 125

제 85 항 내지 제 124 항 중 어느 한 항에 있어서, n^{C} 는 0 또는 1 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 126

제 85 항 내지 제 125 항 중 어느 한 항에 있어서, n^{C} 는 0 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 127

제 85 항 내지 제 126 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{6C} 는 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-OR^{C}$, $-C(=O)R^{C}$, $-OC(=O)R^{C}$, $-C(=O)OR^{C}$, $-OC(=O)OR^{C}$, $-OC(=O)NR^{C}R^{C}$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 128

제 85 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{6C} 는 독립적으로 할로겐 또는 $-OR^{C}$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 129

제 85 항 내지 제 128 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{6C} 는 $-O(C_1-C_6$ 알킬) 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 130

제 85 항 내지 제 129 항 중 어느 한 항에 있어서, m^{C} 는 0, 1, 또는 2 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 131

제 85 항 내지 제 130 항 중 어느 한 항에 있어서, m^{C} 는 2 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 132

제 85 항 내지 제 131 항 중 어느 한 항에 있어서, m^{C} 는 2 이고, R^{6C} 는 $-OCH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 133

제 85 항 내지 제 130 항 중 어느 한 항에 있어서, m^{C} 는 0 또는 1 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 134

제 85 항 내지 제 130 항 또는 제 133 항 중 어느 한 항에 있어서, m^{C} 는 0 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 135

제 85 항 내지 제 134 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{7C} 는 H 또는 $-CH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 136

제 85 항 내지 제 135 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{7C} 는 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 137

제 85 항 내지 제 136 항 중 어느 한 항에 있어서, X^{C} 는 $-NR^{8}-$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 138

제 85 항 내지 제 137 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{8C} 는 H 또는 $-CH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 139

제 85 항 내지 제 138 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{8C} 는 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 140

제 85 항 내지 제 139 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{9C} 및 R^{10C} 는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 141

제 85 항 내지 제 140 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{9C} 및 R^{10C} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 142

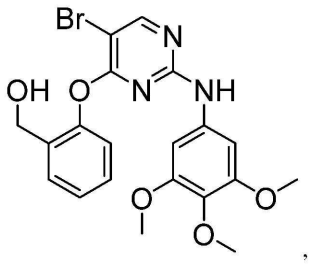
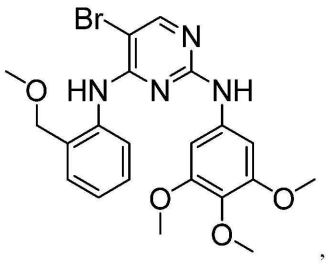
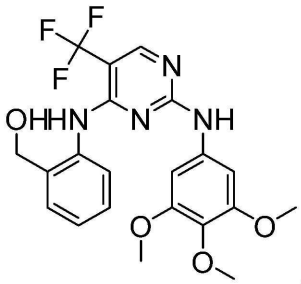
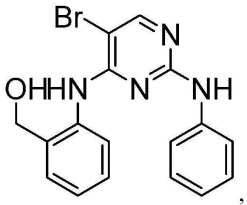
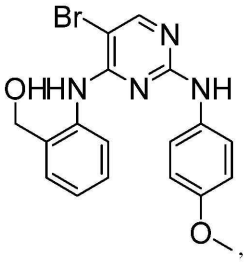
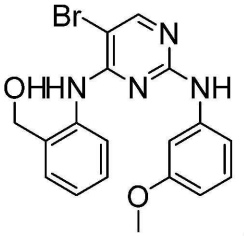
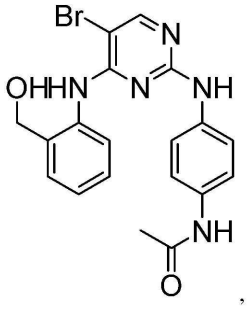
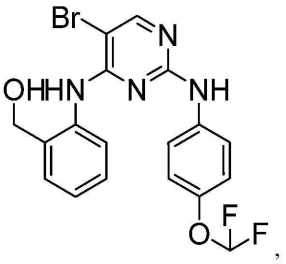
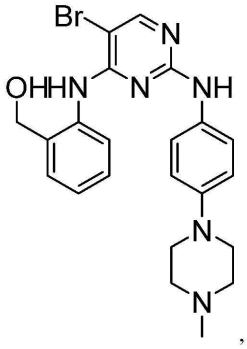
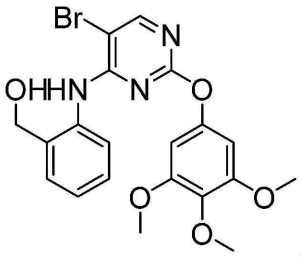
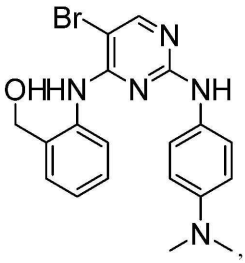
제 85 항 내지 제 141 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{9C} 는 $-CH_3$ 이고 R^{10C} 는 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

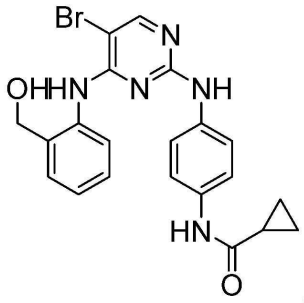
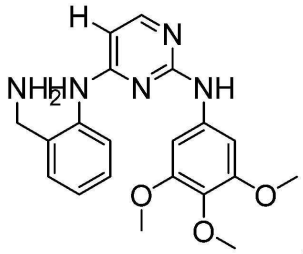
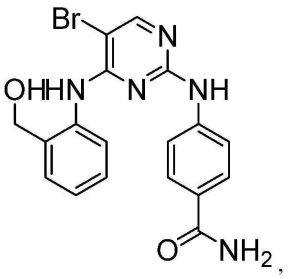
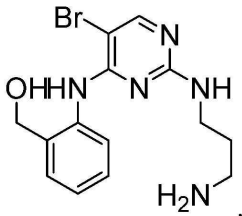
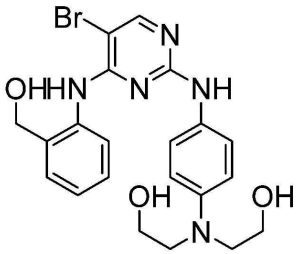
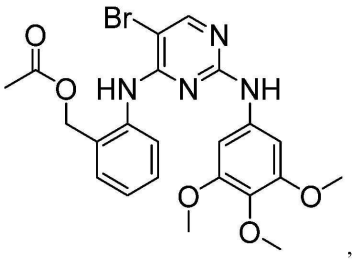
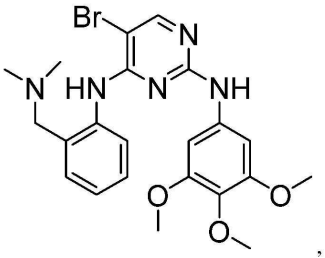
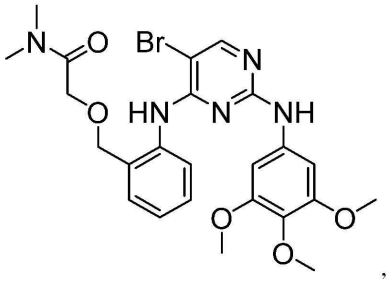
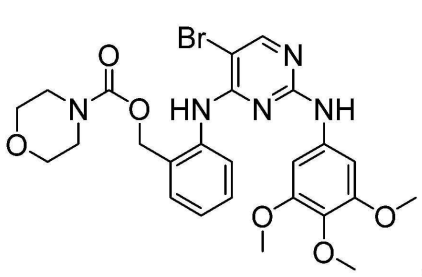
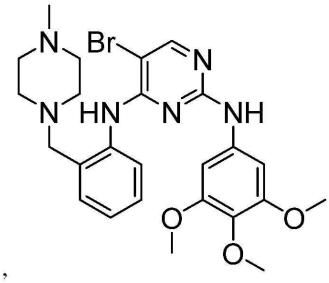
청구항 143

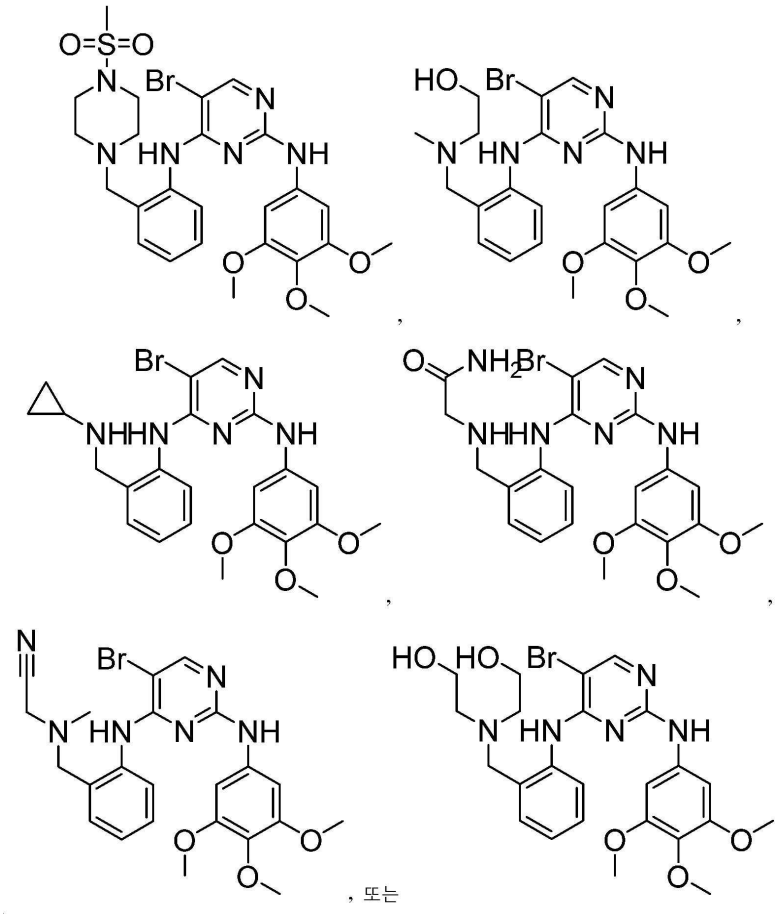
제 85 항 내지 제 141 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{9C} 및 R^{10C} 는 각각 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 144

하기의 구조를 갖는 화합물:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

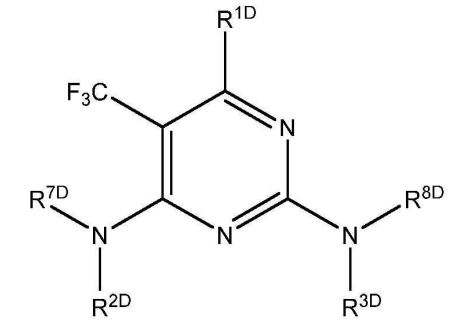

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 145

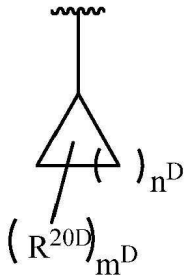
화학식 (IVD) 의 구조를 갖는 화합물:



화학식 (IVD)

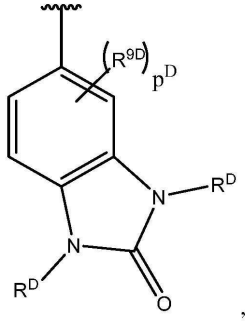
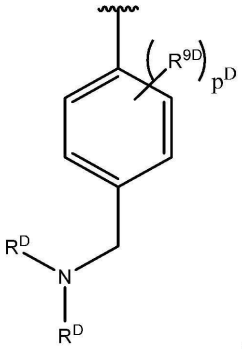
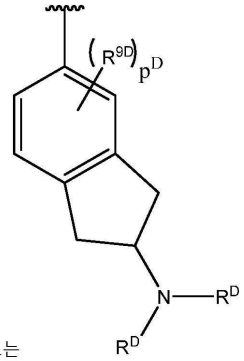
식 중:

R^{1D} 는 H 또는 할로겐이고;

R^{2D} 는  이고;

m^D 는 1 내지 3 의 정수이고;

n^D 는 1 내지 6 의 정수이고;

R^{3D} 는  ,  , 또는  이고;

R^{7D} 및 R^{8D} 는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

각각의 R^{9D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, $-S(=O)_2R^D$, $-NR^DR^D$, $-S(=O)_2NR^DR^D$, $-C(=O)R^D$, $-OC(=O)R^D$, $-C(=O)OR^D$, $-OC(=O)OR^D$, $-C(=O)NR^DR^D$, $-OC(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)R^D$, 알킬, 할로알킬, 또는 히드록시알킬이고;

p^D 는 0 내지 2 의 정수이고;

각각의 R^{20D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, $-S(=O)_2R^D$, $-S(=O)_2NR^DR^D$, $-C(=O)R^D$, $-OC(=O)R^D$, $-C(=O)OR^D$, $-OC(=O)OR^D$, $-OC(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)R^D$, 알킬, 할로알킬, 또는 히드록시알킬이고;

각각의 R^D 는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴임;

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 146

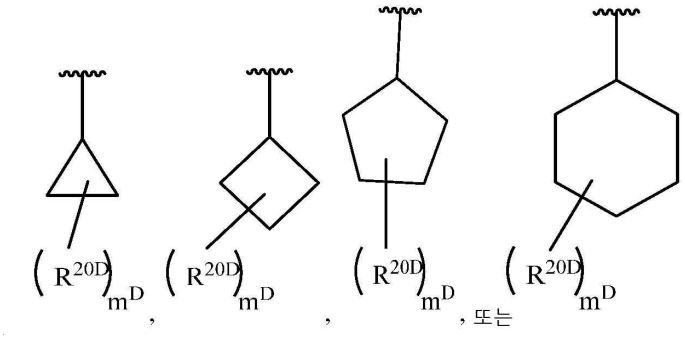
제 145 항에 있어서, R^{1D} 는 H 또는 플루오린인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 147

제 145 항 또는 제 146 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1D} 는 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 148

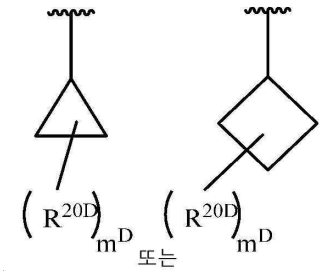
제 145 항 내지 제 147 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2D} 는



인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 149

제 145 항 내지 제 148 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는

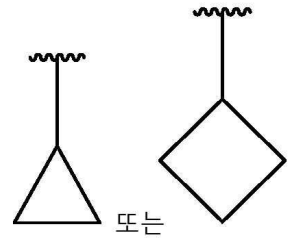


또는

인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 150

제 145 항 내지 제 149 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는



또는

인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 151

제 145 항 내지 제 149 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{20D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, $-C(=O)R^D$, $-OC(=O)R^D$, $-OC(=O)OR^D$, $-OC(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)R^D$, 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 152

제 145 항 내지 제 149 항 또는 제 151 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{20D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 153

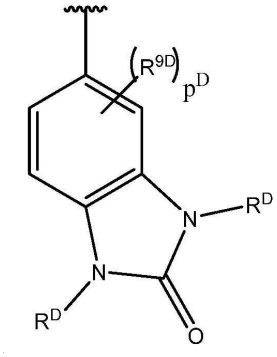
제 145 항 내지 제 149 항 또는 제 151 항 내지 제 152 항 중 어느 한 항에 있어서, m^D 는 0 또는 1 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 154

제 145 항 내지 제 153 항 중 어느 한 항에 있어서, m^D 는 0 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 155

제 145 항 내지 제 154 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3D} 는



인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 156

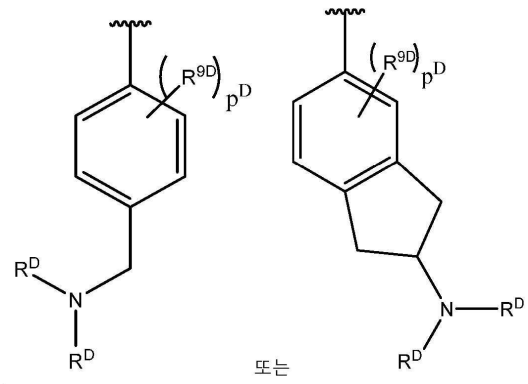
제 145 항 내지 제 155 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^D 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 157

제 145 항 내지 제 156 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^D 는 독립적으로 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 158

제 145 항 내지 제 154 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3D} 는



또는

인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 159

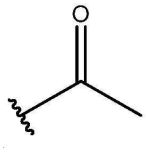
제 145 항 내지 제 154 항 또는 제 158 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^D 는 독립적으로 수소, $-C(=O)C_1$-C_6 알킬, $-C(=O)OC_1$-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 각각의 R^D 의 각각의 알킬은 치환된 또는 비치환된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 160

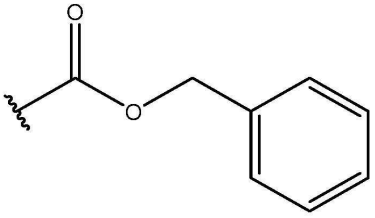
제 145 항 내지 제 154 항 또는 제 158 항 내지 제 159 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^D 및 R^D 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 161

제 145 항 내지 제 154 항 또는 제 158 항 내지 제 159 항 중 어느 한 항에 있어서, 하나의 R^D 는 H 이고 하나의 R^D 는



또는



인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 162

제 145 항 내지 제 161 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{7D} 및 R^{8D} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 163

제 145 항 내지 제 162 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{7D} 및 R^{8D} 는 각각 독립적으로 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 164

제 145 항 내지 제 163 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{9D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, $-NR^DR^D$, $-C(=O)R^D$, $-OC(=O)R^D$, $-OC(=O)OR^D$, $-C(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)R^D$, 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 165

제 145 항 내지 제 164 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{9D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 166

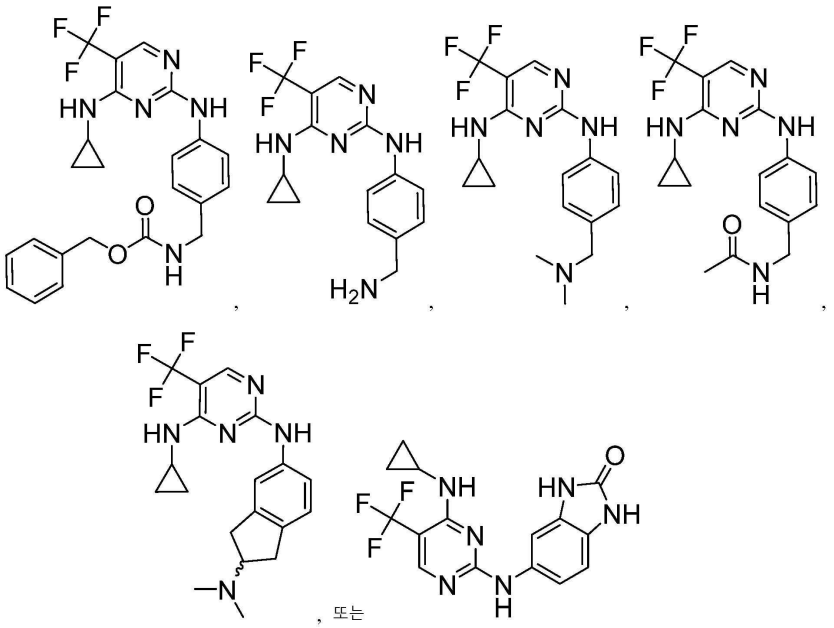
제 145 항 내지 제 165 항 중 어느 한 항에 있어서, p^D 는 0 또는 1 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 167

제 145 항 내지 제 166 항 중 어느 한 항에 있어서, p^D 는 0 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 168

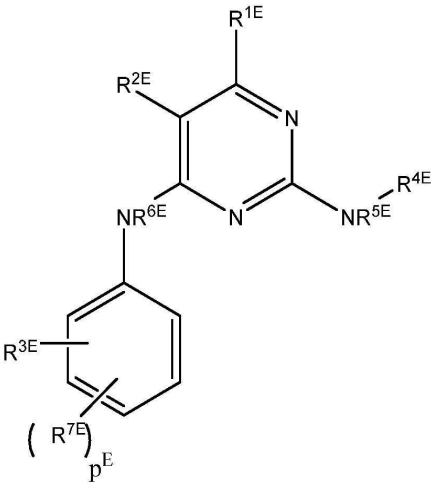
하기의 구조를 갖는 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 169

화학식 (VE) 의 구조를 갖는 화합물:

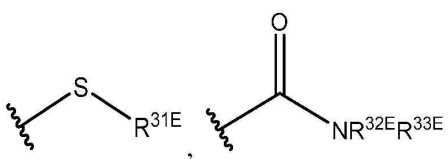
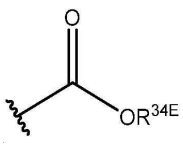


화학식 (VE)

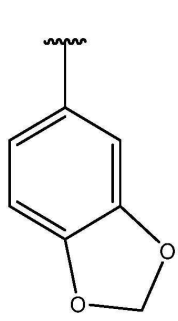
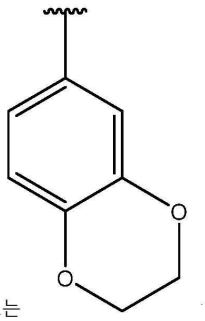
식 중:

R^{1E} 는 H, 니트릴, 또는 할로겐이고;

R^{2E} 는 할로겐, 니트릴, 메틸, 시클로프로필, 또는 $-CF_3$ 이고;

R^{3E} 는 할로겐,  또는  이고;

R^{4E} 는 하나 이상의 $-OR^{35E}$ 로 치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬,


, 또는

이고;

R^{5E} 및 R^{6E} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R^{7E} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^E$, $-S(=O)_2R^E$, $-NR^ER^E$, $-S(=O)_2NR^ER^E$, $-C(=O)R^E$, $-OC(=O)R^E$, $-C(=O)OR^E$, $-OC(=O)OR^E$, $-C(=O)NR^ER^E$, $-OC(=O)NR^ER^E$, $-NR^EC(=O)NR^ER^E$, $-NR^EC(=O)R^E$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 히드록시알킬이고;

p^E 는 0 내지 3 의 정수이고;

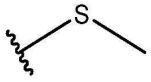
R^{31E} 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 시클로알킬이고;

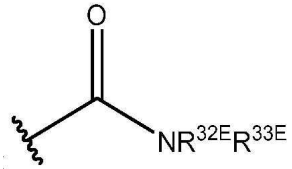
R^{32E} 및 R^{33E} 는 각각 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 시클로알킬이고;

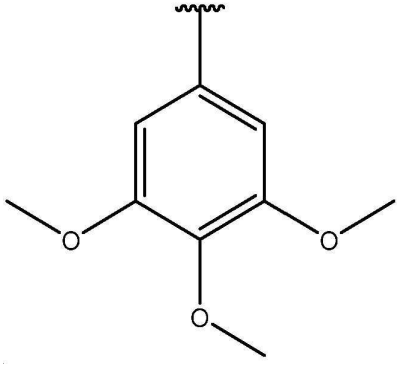
R^{34E} 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 시클로알킬이고;

각각의 R^{35E} 는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

각각의 R^E 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 할로겐, -OH, $-NH_2$, 치환된 아미노, 시클로알킬, 옥소, 또는 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환되고;

여기서 R^{3E} 가  인 경우, R^{2E} 는 Br 이 아니고;

여기서 R^{3E} 가  인 경우, R^{2E} 는 Cl 이 아니고 R^{4E} 가



가 아님;

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 170

제 169 항에 있어서, R^{1E} 는 H 또는 F 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 171

제 169 항 또는 제 170 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1E} 는 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 172

제 169 항 내지 제 171 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2E} 는 Cl, Br, 또는 $-CF_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 173

제 169 항 내지 제 172 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2E} 는 Br 또는 $-CF_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 174

제 169 항 내지 제 173 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3E} 는 $-SR^{31E}$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 175

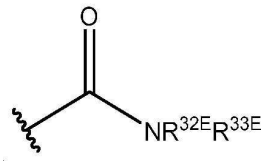
제 169 항 내지 제 174 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3E} 는 -SH, $-SCH_3$, 또는 $-SCH_2CH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 176

제 169 항 내지 제 175 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3E} 는 $-SCH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 177

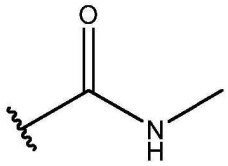
제 169 항 내지 제 173 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3E} 는



인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 178

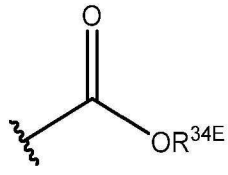
제 169 항 내지 제 173 항 또는 제 177 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3E} 는



인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 179

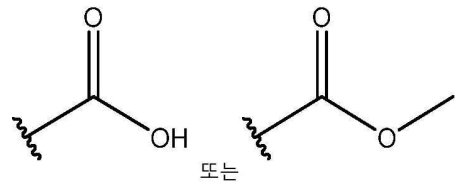
제 169 항 내지 제 173 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3E} 는



인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 180

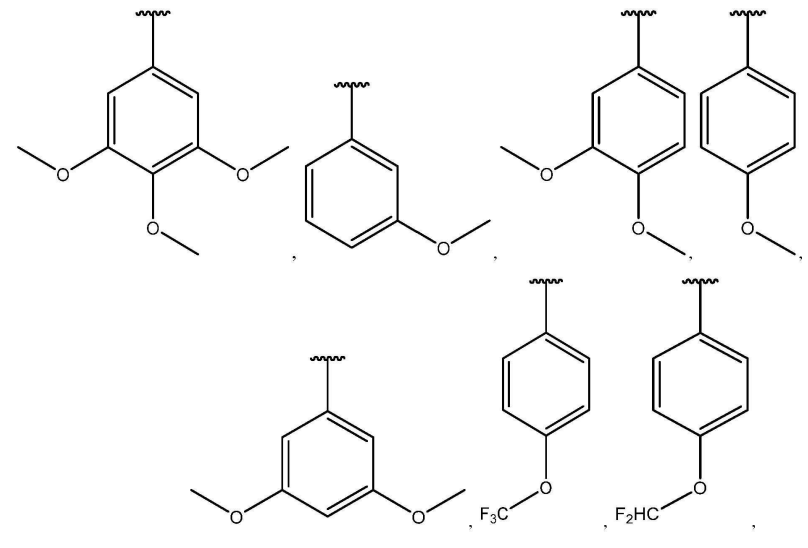
제 169 항 내지 제 173 항 또는 제 179 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3E} 는

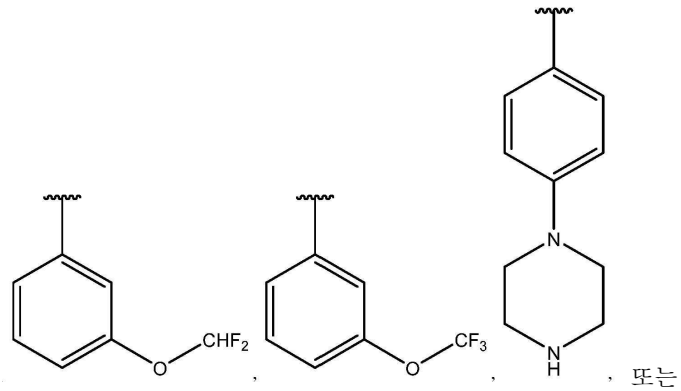


인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

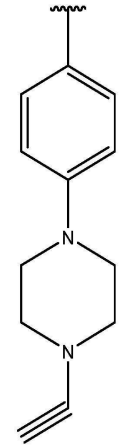
청구항 181

제 169 항 내지 제 180 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4E} 는





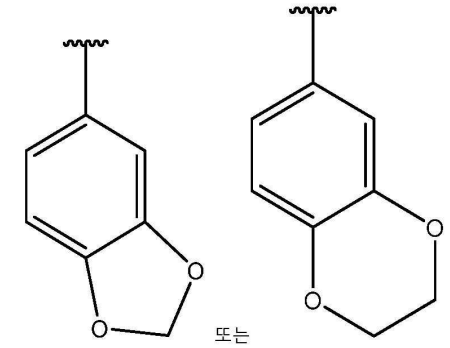
, 또는



인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 182

제 169 항 내지 제 180 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4E} 는



또는

인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 183

제 169 항 내지 제 182 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5E} 및 R^{6E} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 184

제 169 항 내지 제 183 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5E} 및 R^{6E} 는 각각 독립적으로 H 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 185

제 169 항 내지 제 184 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{7E} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^E$, $-NR^ER^E$, $-C(=O)R^E$, $-OC(=O)R^E$, $-C(=O)OR^E$, $-C(=O)NR^ER^E$, 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 186

제 169 항 내지 제 185 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{7E} 는 독립적으로 할로겐, $-OR^E$, $-OC(=O)R^E$, 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 187

제 169 항 내지 제 186 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{7E} 는 독립적으로 할로겐 또는 $-OCH_3$ 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 188

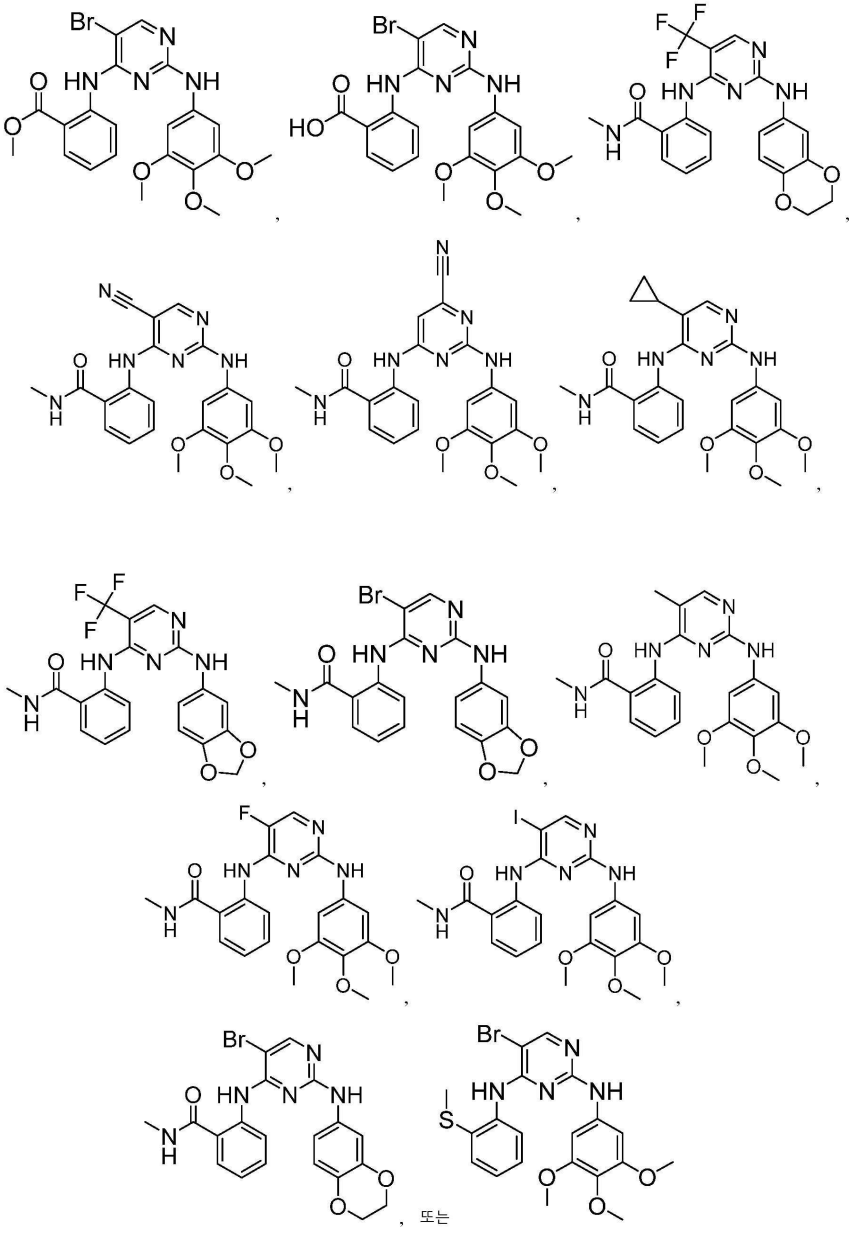
제 169 항 내지 제 187 항 중 어느 한 항에 있어서, p^E 는 0 또는 1 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 189

제 169 항 내지 제 188 항 중 어느 한 항에 있어서, p^E 는 0 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 190

하기의 구조를 갖는 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 191

제 1 항 내지 제 190 항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 192

제 1 항 내지 제 190 항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제 191 항의 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서의 ULK1 매개 질환을 치료하는 방법.

청구항 193

제 192 항에 있어서, ULK1 매개 질환이 비정상적인 자가포식을 특징으로 하는 방법.

청구항 194

제 193 항에 있어서, 비정상적인 자가포식이 치료적으로 유도된 것인 방법.

청구항 195

제 192 항 내지 제 194 항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 암인 방법.

청구항 196

제 195 항에 있어서, 암은 폐암, 유방암, 또는 췌장암인 방법.

청구항 197

제 196 항에 있어서, 폐암이 비-소세포 폐암이고, 유방암이 삼중 음성 유방암이고, 또는 췌장암이 췌장관 선암종인 방법.

청구항 198

제 192 항 내지 제 194 항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 복합 결절성 경화증 (Tuberous Sclerosis Complex (TSC)) 또는 림프관평활근종증 (lymphangioleiomyomatosis (LAM)) 인 방법.

청구항 199

제 192 항 내지 제 198 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 추가의 치료제와 병용투여되는 방법.

청구항 200

제 199 항에 있어서, 표준 치료 요법이 mTOR 억제제, 카르보플라틴, MEK 억제제, 또는 PARP 억제제인 방법.

청구항 201

제 199 항 내지 제 200 항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료제가 표준 치료 요법인 방법.

청구항 202

제 192 항 내지 제 201 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 또는 약학 조성물을 투여하는 것은 대상체에서 ATG13 을 분해하는 방법.

청구항 203

ULK1 매개 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 제 1 항 내지 제 190 항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 204

제 1 항 내지 제 190 항 중 어느 한 항에 있어서, ULK1 매개 질환의 치료에서 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2020 년 2 월 14 일에 출원하고 발명의 명칭이 "ULK1/2 의 억제제 및 이의 사용 방법 (Inhibitors of ULK1/2 and Methods of Using Same)" 인 미국 가출원 번호 62/977,040 를 우선권 주장하며, 이의 개시물은 본원에 그 전체가 참조로 포함된다.

[0003] **주정부 후원 연구에 관한 진술**

[0004] 본 발명은 NIH/NCI 가 수여하는 T32 등록 번호 1T32CA211036 하에 정부 지원으로 수행되었다. 정부는 본 발명에 대해 특정 권리를 갖는다.

배 경 기 술

[0005] 자가포식은 손상된 단백질, 단백질 복합체 및 세포 소기관을 제거하기 위한 중심 세포 메커니즘이다. 이러한 보존된 과정은 영양분 결핍 및 기타 스트레스에 대한 세포 반응에서 중요한 역할을 할 뿐만 아니라 배아 발생 중 적절한 세포 및 조직 항상성 및 병원체에 대한 방어에 요구된다. 자가포식 경로의 결함은 감염성 질환, 신경퇴행성 장애 및 암을 포함하는 특정 인간 병리와 관련된다. 이러한 고도로 보존된 기본 세포 기능에도 불구하고, 다양한 짐 (cargo) 에 대해 자가포식이 어떻게 개시되는지에 대한 분자 및 생화학적 세부사항, 및 자가포식소체 개시로부터 시작하여 리소좀과의 궁극적인 융합까지의 단계의 조정은 잘 이해되지 않고 있다.

발명의 내용

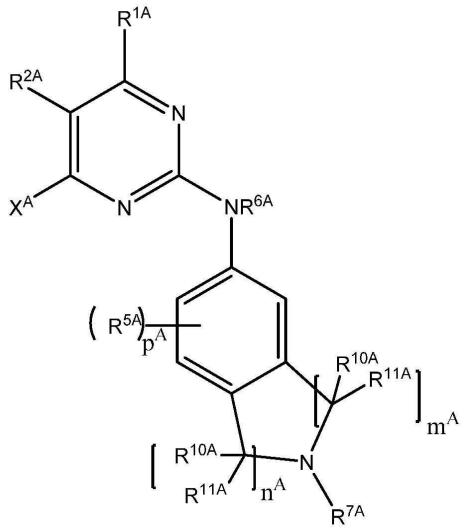
해결하려는 과제

[0006] unc-51 유사 자가포식 활성화 키나아제 (ULK) 단백질의 억제제가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 억제제는 ULK1 을 억제한다. 일부 구현예에서, 억제제는 ULK1 에 특이적이다. 일부 구현예에서, 억제제는 ULK1 및 ULK2 둘 모두를 억제한다. 일부 경우, 본원에 제공된 억제제는 암을 포함하는 다양한 질환의 치료에 유용하다.

[0007] 많은 경우, ULK1 및 ULK2 는 포유류 세포에서 자가포식을 조절하는 중요한 단백질이다. 특정 경우, ULK1 및 ULK2 는 영양분 결핍 조건 하에 여러 업스트림 신호에 의해 활성화되며, 이후 자가포식이 개시된다. 자가포식 개시에서 ULK1 및 ULK2 에 대한 요건은 영양분 결핍의 맥락에서 연구되었다. ULK1 이 자가포식에 가장 필수적인 것으로 보이지만, 일부 경우, ULK1 및 ULK2 는 높은 기능적 중복성을 나타낸다. ULK1 및 ULK2 의 키나아제 도메인은 78% 서열 상동성을 공유하며, 이는 일부 경우, ULK2 가 일부 경우에 ULK1 의 손실을 보상할 수 있음을 시사한다. 일부 경우, 영양분 의존적 자가포식은 ULK1 및 ULK2 둘 모두가 억제되는 경우에만 제거될 수 있다. 일부 경우에, ULK1 단독의 억제는, 예를 들어 본원에 제공된 임의의 방법과 같은 치료적 이점을 제공하고, 암 세포에서 자가포식을 정규화하거나, 다른 유익한 결과를 제공하기에 충분하다. 다른 경우에, ULK1 및 ULK2 의 억제는 치료 이점, 예컨대 종양 수축, 종양 세포 사멸, 또는 종양 성장 속도의 저하를 초래한다.

[0008] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 ULK 의 억제제이다. 일부 구현예에서, 화합물은 ULK1 을 억제한다. 일부 구현예에서, 화합물은 ULK1 에 특이적이다. 일부 구현예에서, 화합물은 ULK1 및 ULK2 둘 모두를 억제한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 질환은 ULK1 에 특이적인 억제제로 치료가능하다. 일부 경우, ULK2 는 ULK1 기능 손실을 보상할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 질환은 ULK1 및 ULK2 둘 모두를 억제하는 화합물로의 치료를 필요로 한다.

[0009] 특정 구현예서 ULK 억제제로서 유용한 화합물이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 화합물은 암을 포함하는 다양한 질환의 치료에 유용하다. 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (IA) 의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0010]

[0011] 화학식 (IA)

[0012] 식 중;

[0013] R^{1A} 는 H, 할로겐, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

[0014] R^{2A} 는 H, 할로알킬, $-C(=O)R^{A}$, NH_2, 또는 할로겐이고;

[0015] X^{A} 는 $-NR^{3A}R^{4A}$ 또는 $-OR^{4A}$ 이고;

[0016] R^{3A} 는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 헤테로사이클을 형성하기 위한 R^{4A} 상의 치환기와의 결합이고;

[0017] R^{4A} 는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0018] 여기서 R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, $-CN$, $-OR^{A}$, $-SR^{A}$, $-NO_2$, $-NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}S(=O)_2R^{A}$, $-C(=O)R^{A}$, $-OC(=O)R^{A}$, $-C(=O)C(=O)R^{A}$, $-C(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}OR^{A}$, $-OC(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-OC(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)OR^{A}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고;

[0019] 여기서 R^{4A} 의 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 할로겐, $-CN$, $-OR^{A}$, $-SR^{A}$, $-S(=O)R^{A}$, $-S(=O)_2R^{A}$, $-NO_2$, $-NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}S(=O)_2R^{A}$, $-S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)R^{A}$, $-OC(=O)R^{A}$, $-C(=O)C(=O)R^{A}$, $-C(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}OR^{A}$, $-OC(=O)OR^{A}$, $-OC(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)OR^{A}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고;

[0020] 각각의 R^{5A} 는 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-OR^{A}$, $-SR^{A}$, $-S(=O)R^{A}$, $-S(=O)_2R^{A}$, $-NO_2$, $-NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}S(=O)_2R^{A}$, $-S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)R^{A}$, $-OC(=O)R^{A}$, $-C(=O)C(=O)R^{A}$, $-C(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}OR^{A}$, $-OC(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-OC(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)OR^{A}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0021] R^{6A} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

[0022] R^{7A} 는 H, $-S(=O)R^{A}$, $-S(=O)_2R^{A}$, $-S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)R^{71A}$, $-C(=O)C(=O)R^{A}$, $-C(=O)OR^{72A}$, $-C(=O)NR^{A}OR^{A}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이고;

[0023] 각각의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 독립적으로 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 알콕시, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, 히드록실, 할로겐이거나, 또는 동일한 원자 상의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 연결되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하거나, 또는 동일한 원자 상의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0024] R^{71A} 는 H, $-CN$, 치환된 또는 비치환된 메틸, 치환된 또는 비치환된 에틸, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_4-C_{10} 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 이고;

[0025] R^{72A} 는 H, $-CN$, 치환된 또는 비치환된 메틸, 치환된 또는 비치환된 에틸, 선형 C_3-C_5 알킬, 치환된 또는 비치환

된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0026] 각각의 R^A 는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0027] n^A 는 1 또는 2 이고;

[0028] m^A 는 1 또는 2 이고; n 과 m 의 합은 2 또는 3 이고;

[0029] p^A 는 0 내지 3 의 정수이고;

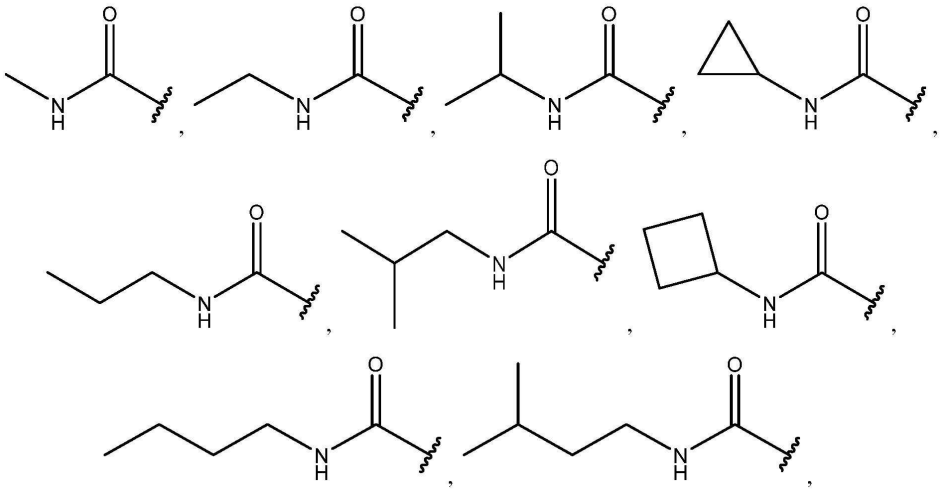
[0030] 융합된 고리 시스템 내의 질소는 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 4차화됨.

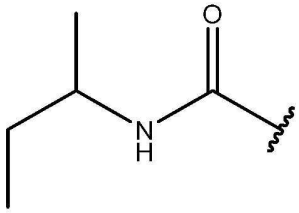
[0031] 일부 구현예에서, R^{1A} 는 H, 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{1A} 는 H 또는 플루오린이다. 일부 구현예에서, R^{1A} 는 H 이다.

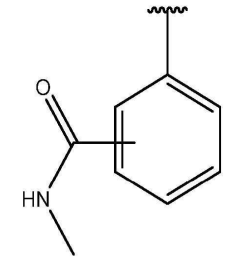
[0032] 일부 구현예에서, R^{2A} 는 H, C_1-C_6 할로알킬, 또는 할로겐이다. 일부 구현예에서, R^{2A} 는 $-CF_3$, 또는 할로겐이다. 일부 구현예에서, R^{2A} 는 $-CF_3$, -Cl, 또는 -Br 이다. 일부 구현예에서, R^{2A} 는 $-CF_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{2A} 는 Br 이다.

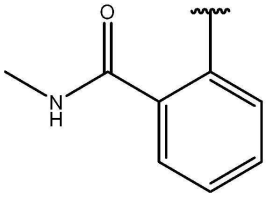
[0033] 일부 구현예에서, X^A 는 $-NR^{3A}R^{4A}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3A} 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{3A} 는 H, 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3A} 는 H 이다.

[0034] 일부 구현예에서, R^{4A} 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-SR^A$, $-NO_2$, $-NR^AR^A$, $-NR^AS(=O)_2R^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AS(=O)_2NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, $-OR^A$, $-C(=O)R^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, $-OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 페닐, 피리딜, 또는 피리미디닐이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 페닐이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는

[0035] 

[0036] 또는  로 치환된 페닐이다.

[0037] 일부 구현예에서, R^{4A} 는  이다.

[0038] 일부 구현예에서, R^{4A} 는  이다.

[0039] 일부 구현예에서, R^{4A} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$,

$-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 하나 이상의 할로겐, $-OR^A$, $-C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 하나 이상의 $-OR^A$ 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 OH 또는 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필이다.

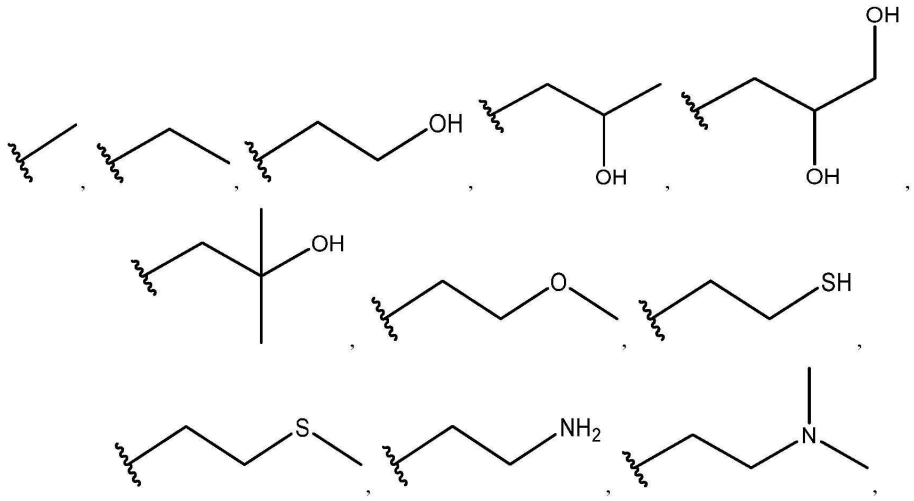
일부 구현예에서, R^{4A} 는 비치환된 시클로프로필이다.

[0040] 일부 구현예에서, 각각의 R^{5A} 는 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AS(=O)_2NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{5A} 는 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{5A} 는 독립적으로 할로겐, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다.

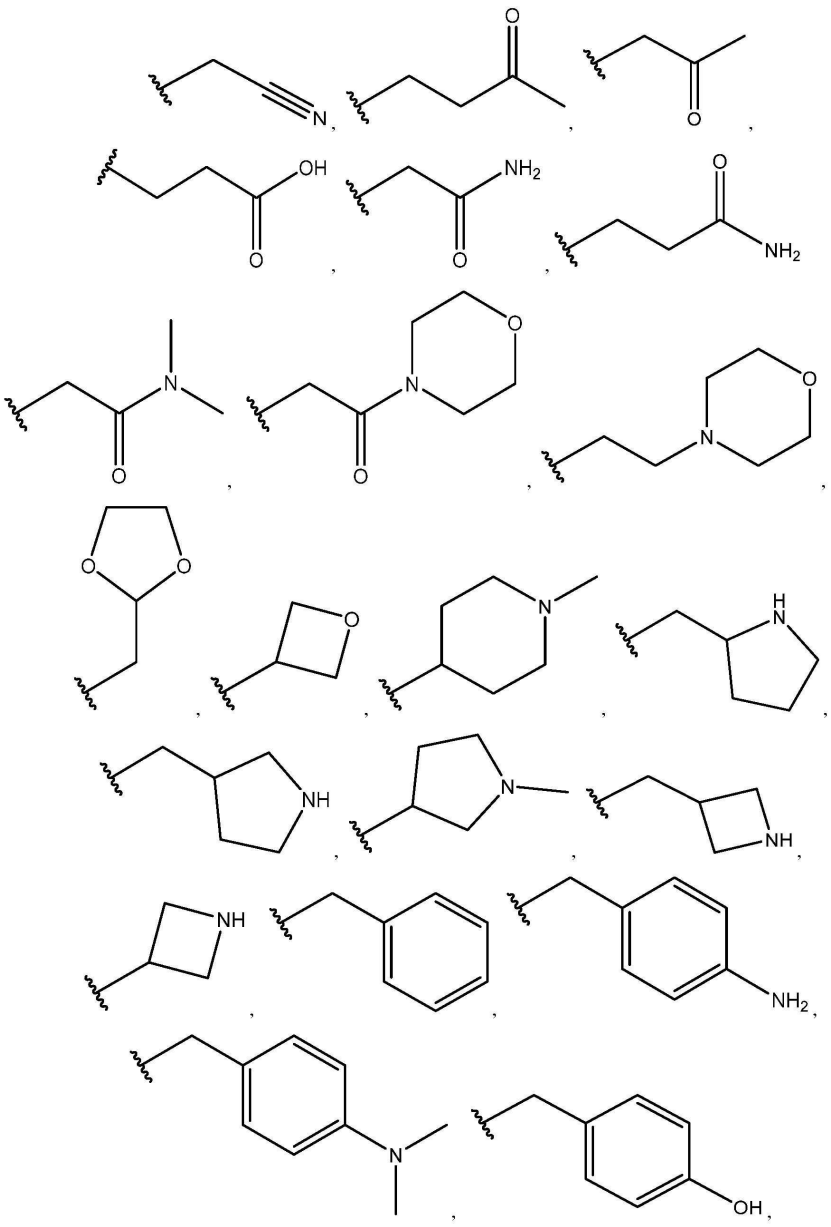
[0041] 일부 구현예에서, p^A 는 0 또는 1 이다. 일부 구현예에서, p^A 는 0 이다.

[0042] 일부 구현예에서, R^{6A} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{6A} 는 H 이다.

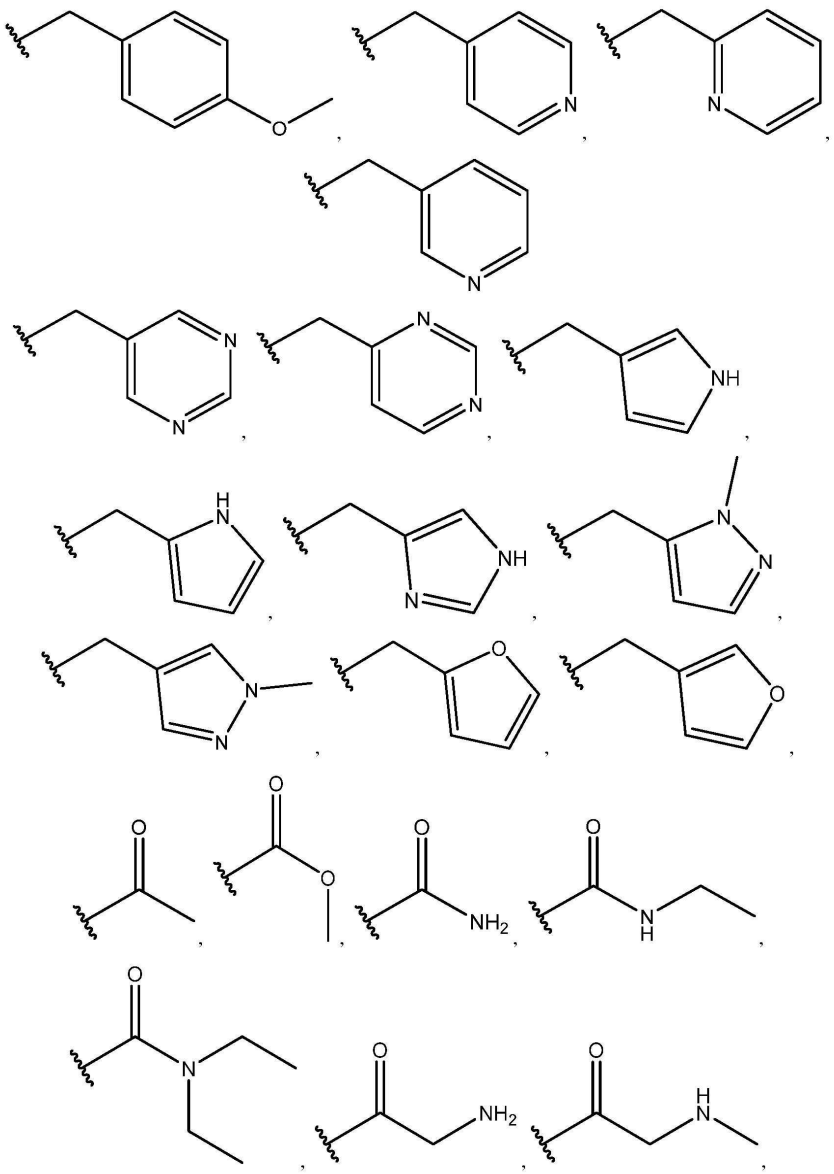
[0043] 일부 구현예에서, R^{7A} 는 $-S(=O)R^A$, $-S(=O)_2R^A$, $-S(=O)_2NR^AR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-C(=O)R^{71A}$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^{72A}$, $-C(=O)NR^AOR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{7A} 는 $-S(=O)_2R^A$, $-S(=O)_2NR^AR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-C(=O)R^{71A}$, $-C(=O)OR^{72A}$, $-C(=O)NR^AOR^A$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_8 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{7A} 는 $-S(=O)_2R^A$ $S(=O)_2NR^AR^A$, $-C(=O)R^{71A}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_8 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{7A} 는 $-C(=O)R^{71A}$, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{7A} 는 히드록실 또는 알콕시로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{7A} 는 H 이다. 일부 구현예에서, R^{7A} 는



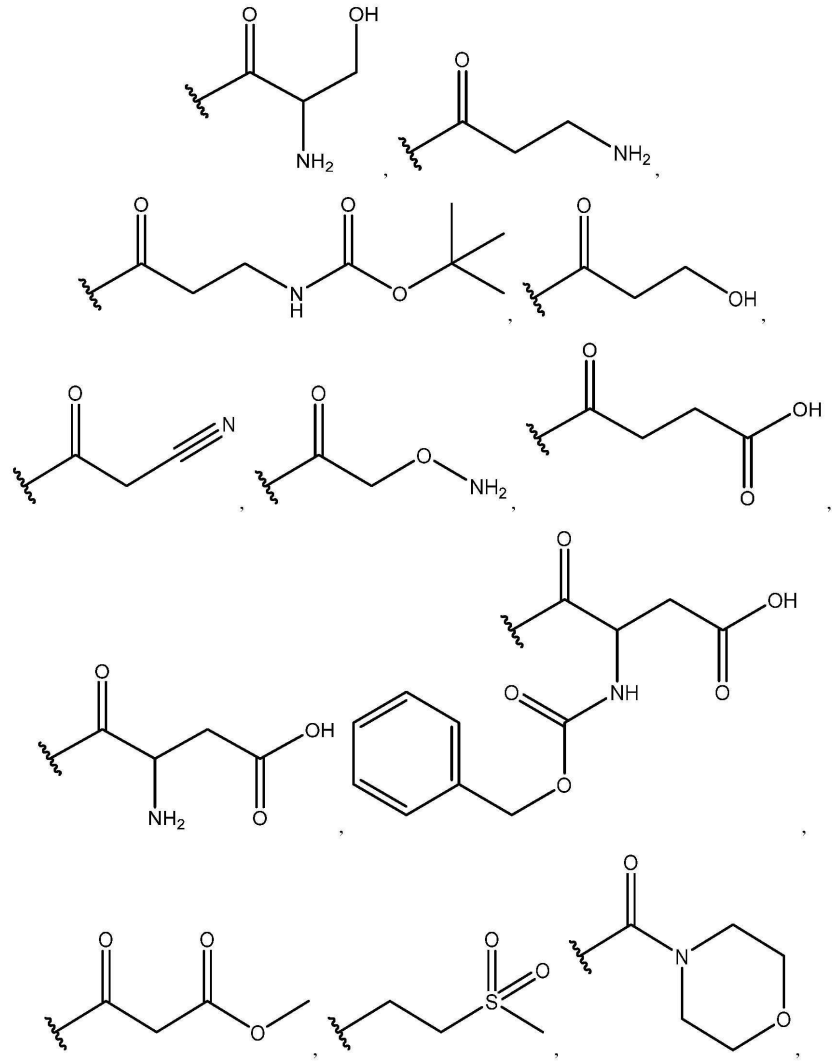
[0044]



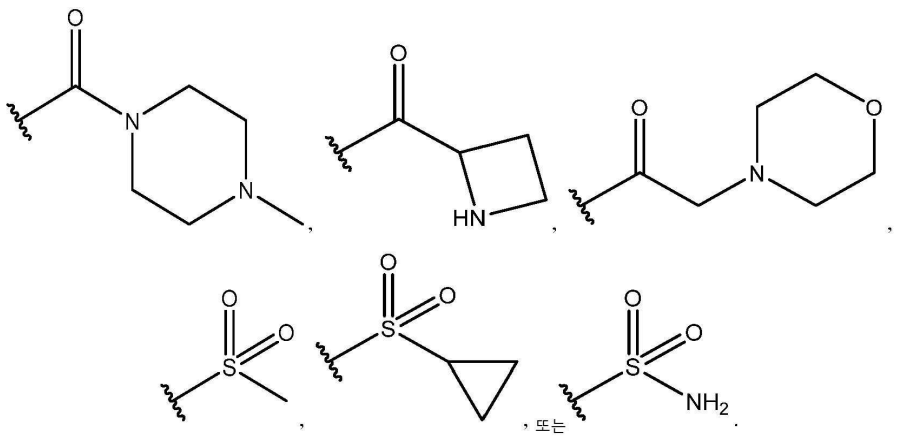
[0045]



[0046]



[0047]



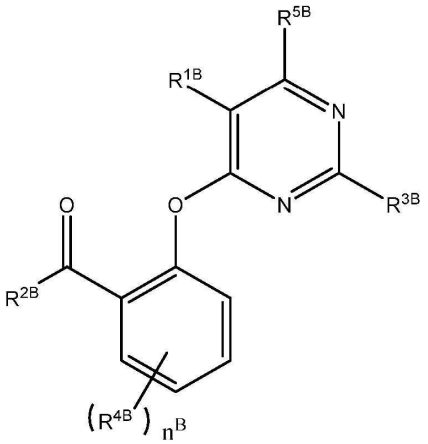
[0048] 이다.

[0049] 일부 구현예에서, 각각의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이거나, 또는 동일한 원자 상의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 연결되어 시클로알킬을 형성하거나, 또는 동일한 원자 상의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 함께 취해져 옥소를 형성한다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이거나, 또는 동일한 원자 상의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 함께 취해져 옥소를 형성한다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 독립적으로 H 이다.

[0050] 일부 구현예에서, n^A 는 1 이고 m^A 는 1 이다. 일부 구현예에서, n^A 는 1 이고 m^A 는 2 이다. 일부 구

현예에서, n^A 는 2 이고 m^A 는 1 이다.

[0051] 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 것은 하기 화학식 (IIB) 의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0052]

[0053] 화학식 (IIB)

[0054] 식 중:

[0055] R^{1B} 는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 할로알킬이고;

[0056] R^{2B} 는 치환된 C_2 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 알킬, $-NR^{21B}R^{22B}$, 또는 $-OR^{23B}$ 이고;

[0057] R^{3B} 는 $-OR^{31B}$, $-SR^{31B}$, 또는 $-NR^{32B}R^{33B}$ 이고;

[0058] 각각의 R^{4B} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^B$, $-SR^B$, $-S(=O)R^B$, $-S(=O)_2R^B$, $-NO_2$, $-NR^BR^B$, $-NR^BS(=O)_2R^B$, $-S(=O)_2NR^BR^B$, $-C(=O)R^B$, $-OC(=O)R^B$, $-C(=O)C(=O)R^B$, $-C(=O)OR^B$, $-C(=O)NR^BOR^B$, $-OC(=O)OR^B$, $-C(=O)NR^BR^B$, $-OC(=O)NR^BR^B$, $-NR^BC(=O)NR^BR^B$, $-NR^BS(=O)_2NR^BR^B$, $-NR^BC(=O)R^B$, $-NR^BC(=O)OR^B$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0059] R^{5B} 는 H 또는 할로겐이고;

[0060] R^{21B} 는 $-OR^{26B}$, $NR^{27B}R^{28B}$, 치환된 메틸, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 알킬이고;

[0061] R^{22B} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; 또는

[0062] R^{21B} 및 R^{22B} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 O, N 및 S 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0063] R^{23B} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

[0064] R^{26B} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

[0065] R^{27B} 및 R^{28B} 는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; 또는

[0066] R^{27B} 및 R^{28B} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0067] R^{31B} 는 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0068] R^{32B} 는 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0069] R^{33B} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; 또는

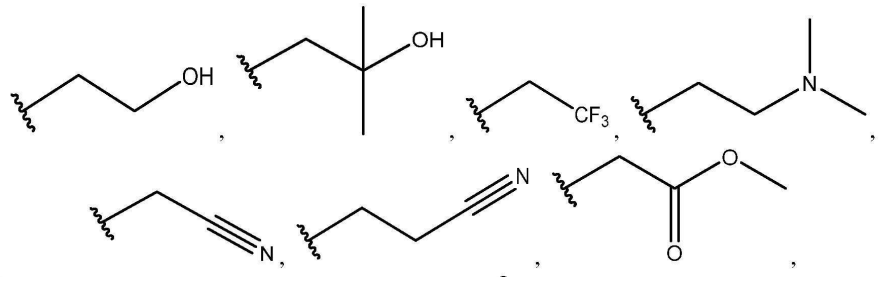
[0070] R^{32B} 및 R^{33B} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

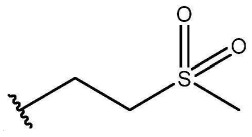
[0071] 각각의 R^{B} 는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0072] n^{B} 는 0 내지 4 의 정수임.

[0073] 일부 구현예에서, R^{1B} 는 할로겐 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{1B} 는 Cl, Br, 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{1B} 는 $-CF_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{1B} 는 Br 이다.

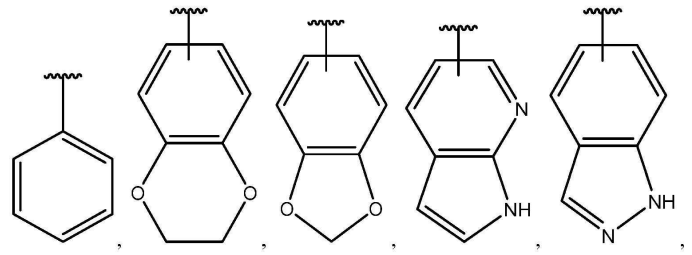
[0074] 일부 구현예에서, R^{1B} 는 $-NR^{21B}R^{22B}$ 또는 $-OR^{23B}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{2B} 는 $-NR^{21B}R^{22B}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{21B} 는 치환된 메틸 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{21B} 는 치환된 메틸 또는 치환된 C_2-C_4 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{21B} 는

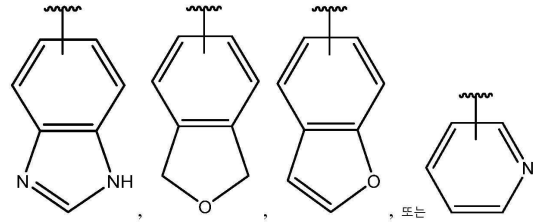
[0075] 

[0076] 또는  이다.

[0077] 일부 구현예에서, R^{22B} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{22B} 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{22B} 는 H 이다.

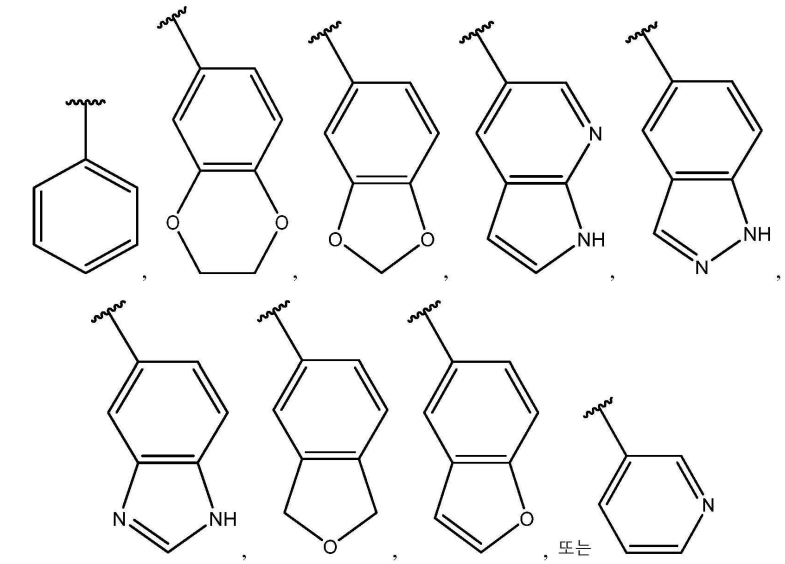
[0078] 일부 구현예에서, R^{2B} 는 $-OR^{23B}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{23B} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{23B} 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3B} 는 $-NR^{32B}R^{33B}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{32B} 는 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은

[0079] 

[0080] 

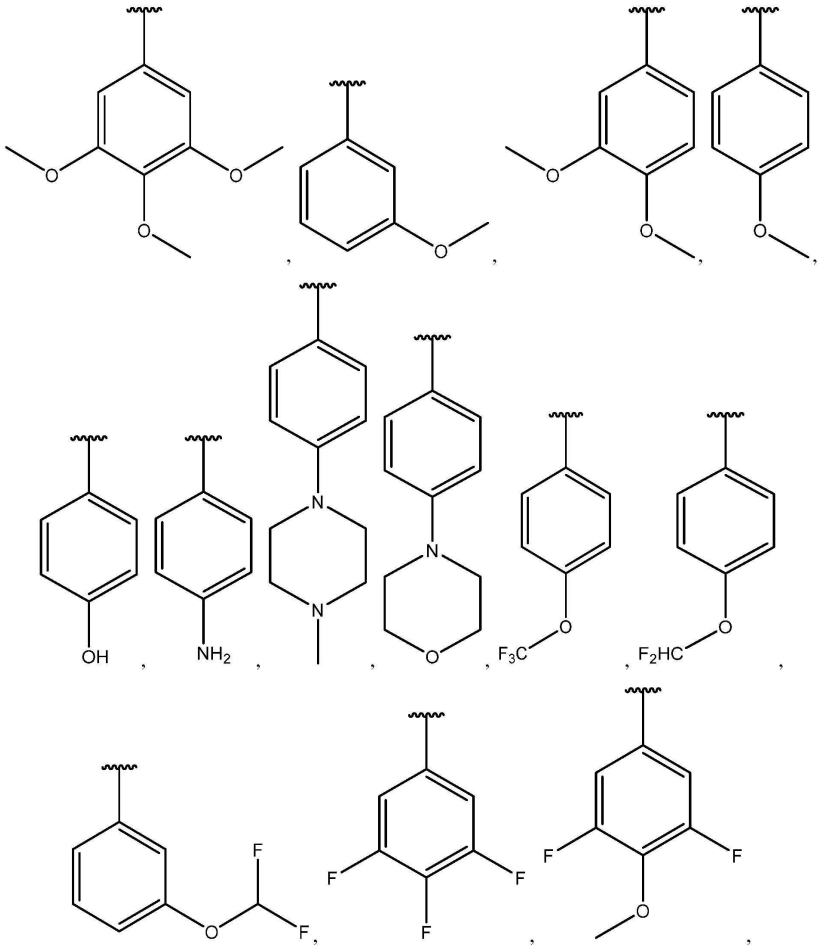
이다.

[0081] 일부 구현예에서, R^{32B} 는 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은

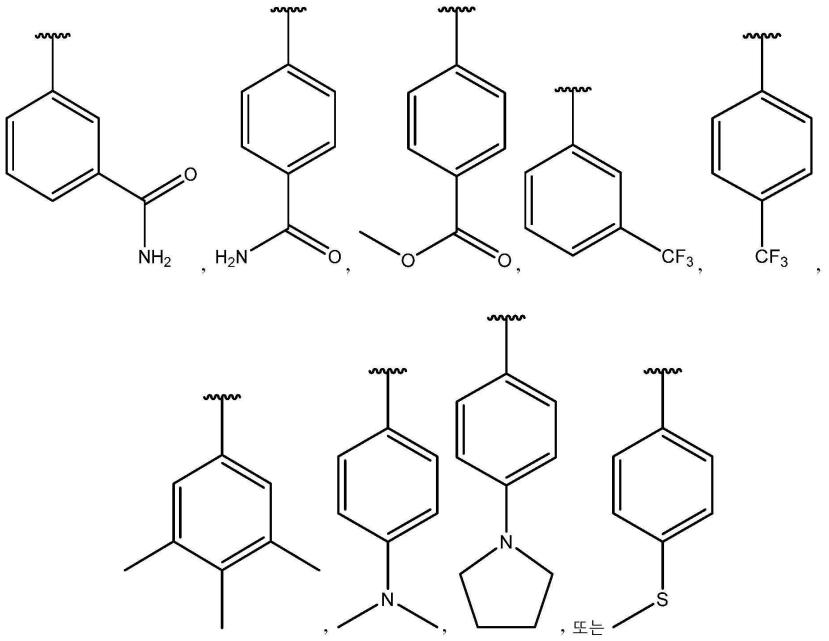
[0082] 

이다.

[0083] 일부 구현예에서, R^{32B} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^B$, $-SR^B$, $-S(=O)R^B$, $-S(=O)_2R^B$, $-NO_2$, $-NR^BR^B$, $-NR^BS(=O)_2R^B$, $-S(=O)_2NR^BR^B$, $-C(=O)R^B$, $-OC(=O)R^B$, $-C(=O)C(=O)R^B$, $-C(=O)OR^B$, $-C(=O)NR^BOR^B$, $-OC(=O)OR^B$, $-C(=O)NR^BR^B$, $-OC(=O)NR^BR^B$, $-NR^BC(=O)NR^BR^B$, $-NR^BS(=O)_2NR^BR^B$, $-NR^BC(=O)R^B$, $-NR^BC(=O)OR^B$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로 선택적으로 치환된 아릴이다. 일부 구현예에서, R^{32B} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^B$, $-SR^B$, $-S(=O)R^B$, $-S(=O)_2R^B$, $-NO_2$, $-NR^BR^B$, $-NR^BS(=O)_2R^B$, $-S(=O)_2NR^BR^B$, $-C(=O)R^B$, $-OC(=O)R^B$, $-C(=O)C(=O)R^B$, $-C(=O)OR^B$, $-C(=O)NR^BOR^B$, $-OC(=O)OR^B$, $-C(=O)NR^BR^B$, $-OC(=O)NR^BR^B$, $-NR^BC(=O)NR^BR^B$, $-NR^BS(=O)_2NR^BR^B$, $-NR^BC(=O)R^B$, $-NR^BC(=O)OR^B$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로 선택적으로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R^{32B} 는



[0084]



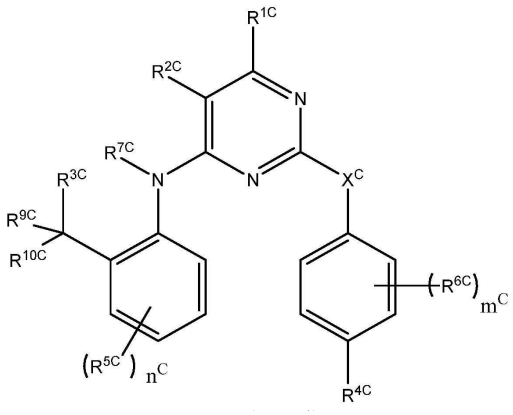
[0085] 이다.

[0086] 일부 구현예에서, R^{33B} 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{33B} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{33B} 는 H 이다. 일부 구현예에서, R^{4B} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^B$, $-C(=O)R^B$, $-OC(=O)R^B$, $-OC(=O)OR^B$, $-C(=O)NR^BR^B$, $-OC(=O)NR^BR^B$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{4B} 는 독립적으로 할로겐, $-OR^B$, 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{4B} 는 독립적으로 $-OR^B$ 이다.

[0087] 일부 구현예에서, n^B 는 0, 1, 또는 2 이다. 일부 구현예에서, n^B 는 0 또는 1 이다. 일부 구현예에서, n^B 는 0 이다.

[0088] 일부 구현예에서, R^{5B} 는 H 또는 F 이다. 일부 구현예에서, R^{5B} 는 H 이다.

[0089] 하나의 양상에서, 본원에 제공되는 것은 하기 화학식 (IIIC) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0090] 

[0091] 화학식 (IIIC)

[0092] 식 중:

[0093] R^{1C} 는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 할로겐이고;

[0094] R^{2C} 는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 할로알킬이고;

[0095] R^{3C} 는 $-NR^CR^C$, $-OR^C$, $-O(C=O)R^C$, $-O(C=O)NR^CR^C$, $-NR^C(C=O)NR^CR^C$, $-NR^C(C=O)R^C$, 또는 $-SR^C$ 이고;

[0096] R^{4C} 는 $-NR^{41C}R^{42C}$, $-OR^{43C}$, $-C(=O)OR^{44C}$, $-C(=O)NR^CR^C$, 또는 $-NR^CC(=O)R^C$ 이고;

[0097] 각각의 R^{5C} 및 R^{6C} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^C$, $-SR^C$, $-S(=O)R^C$, $-S(=O)_2R^C$, $-NO_2$, $-NR^CR^C$, $-NR^CS(=O)_2R^C$, $-S(=O)_2NR^CR^C$, $-C(=O)R^C$, $-OC(=O)R^C$, $-C(=O)C(=O)R^C$, $-C(=O)OR^C$, $-C(=O)NR^COR^C$, $-OC(=O)OR^C$, $-C(=O)NR^CR^C$, $-OC(=O)NR^CR^C$, $-NR^CC(=O)NR^CR^C$, $-NR^CS(=O)_2NR^CR^C$, $-NR^CC(=O)R^C$, $-NR^CC(=O)OR^C$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0098] R^{7C} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

[0099] X^C 는 -O- 또는 $-NR^{8C}-$ 이고;

[0100] R^{8C} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

[0101] R^{9C} 및 R^{10C} 는 각각 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0102] 또는 R^{9C} 및 R^{10C} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 시클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0103] R^{41C} 및 R^{42C} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^{45C} 로 선택적으로 치환되

고;

[0104] 또는 R^{41C} 및 R^{42C} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0105] R^{43C} 는 수소, -CN, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^{45C} 로 선택적으로 치환되고;

[0106] R^{44C} 는 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0107] 각각의 R^{45C} 는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-OR^{C}$, $-S(=O)_2R^{C}$, $-S(=O)_2NR^{C}R^{C}$, $-C(=O)R^{C}$, $-OC(=O)R^{C}$, $-C(=O)OR^{C}$, $-OC(=O)OR^{C}$, $-C(=O)NR^{C}R^{C}$, $-OC(=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}C(=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}C(=O)R^{C}$, 알킬, 할로알킬, 또는 히드록시알킬이고;

[0108] 각각의 R^{C} 는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

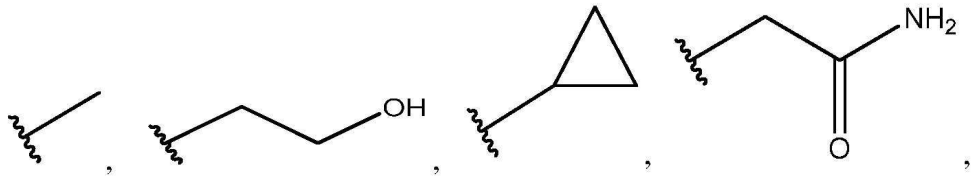
[0109] n^{C} 는 0 내지 4 의 정수이고;

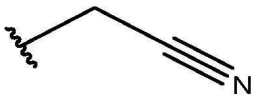
[0110] m^{C} 는 0 내지 4 의 정수이고;

[0111] 단, R^{4C} 가 -OMe 이고 R^{2C} 가 할로겐인 경우, R^{3C} 는 OH 가 아님.

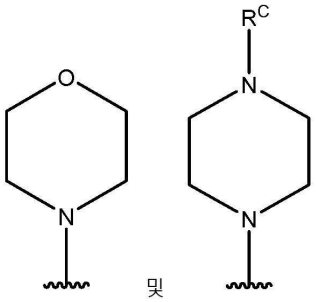
[0112] 일부 구현예에서, R^{1C} 는 H 또는 할로겐이다. 일부 구현예에서, R^{1C} 는 H 또는 F 이다. 일부 구현예에서, R^{1C} 는 H 이다.

[0113] 일부 구현예에서, R^{2C} 는 할로겐 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{2C} 는 Br, Cl, 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{2C} 는 Br 이다.

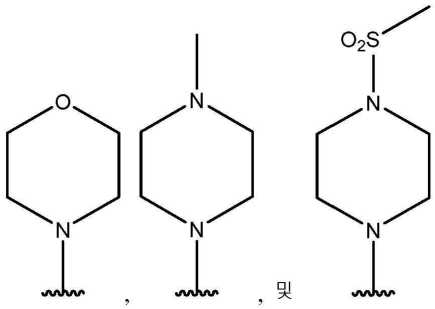
[0114] 일부 구현예에서, R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$, $-OR^{C}$, $-O(C=O)R^{C}$, 또는 $-O(C=O)NR^{C}R^{C}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$ 또는 $-O(C=O)NR^{C}R^{C}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$ 이고, 각각의 R^{C} 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬이고, 또는 두 R^{C} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$ 이고, 각각의 R^{C} 는 H, 

[0115] 및 

로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$ 이고, 두 R^{C} 는 함

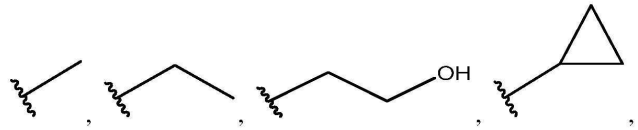


께 취해져 및 로부터 선택되는 헤테로시클로알킬을 형성한다.

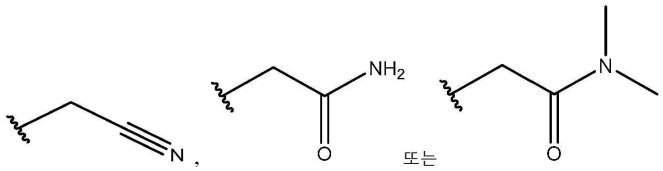


[0116] 일부 구현예에서, R^{3C} 는 , , 및 로부터 선택된다.

[0117] 일부 구현예에서, R^{3C} 는 $-OR^{C}$ 또는 $-O(C=O)R^{C}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3C} 는 OR^{C} 이고, R^{3C} 의 R^{C} 는 수소, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^{3C} 는 $-OR^{C}$ 또는 $-O(C=O)R^{C}$ 이고, R^{3C} 의 R^{C} 는

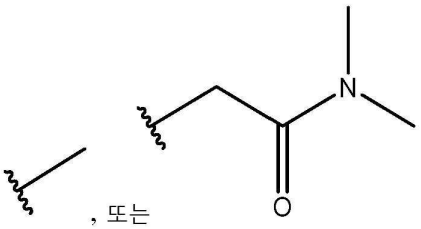


[0118] H, , , , ,

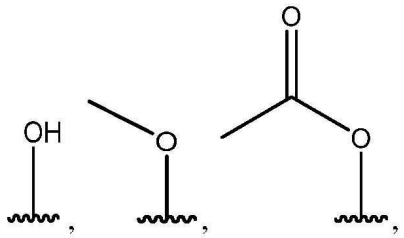


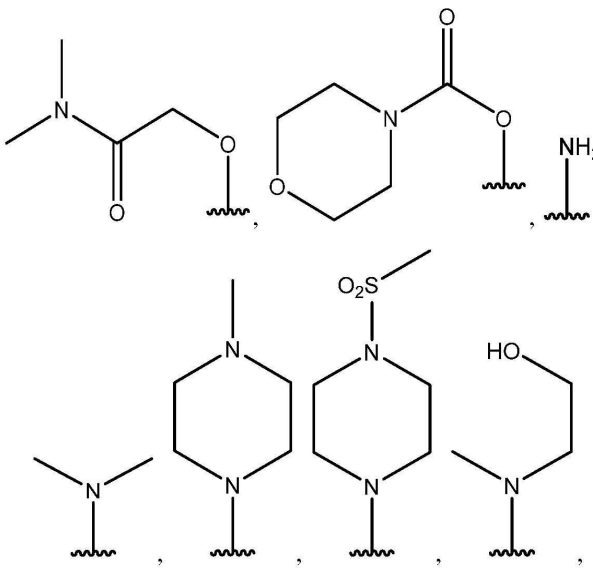
[0119] , 또는 이다.

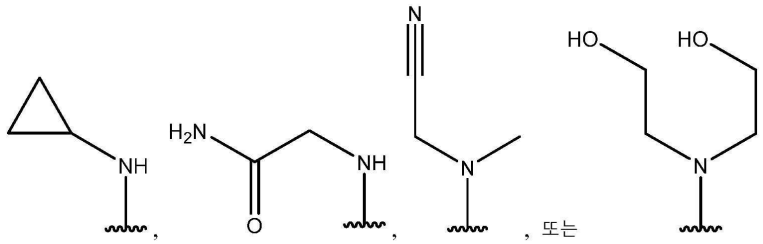
[0120] 일부 구현예에서, R^{3C} 는 $-OR^{C}$ 또는 $-O(C=O)R^{C}$ 이고, R^{3C} 의 R^{C} 는



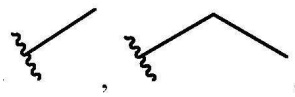
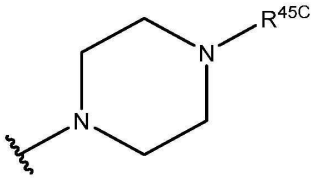
[0121] H, , 또는 이다.

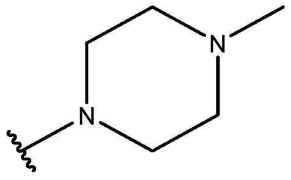
[0122] 일부 구현예에서, R^{3C} 는 

[0123] 

[0124]  , 또는 이다.

[0125] 일부 구현예에서, R^{4C} 는 $-NR^{41C}R^{42C}$, $-OR^{43C}$, $-C(=O)NR^{C}R^{C}$, 또는 $-NR^{C}C(=O)R^{C}$ 이다.

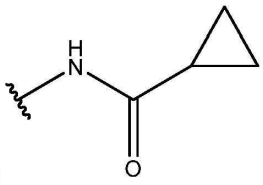
[0126] 일부 구현예에서, R^{4C} 는 $-NR^{41C}R^{42C}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고, 여기서 알킬 또는 시클로알킬은 하나 이상의 R^{45C} 또는 R^{41C} 로 선택적으로 치환되고, R^{42C} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 독립적으로 H,  , 또는 이다. 일부 구현예에서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성하고, 여기서 헤테로시클로알킬은  이다. 일부 구현예에서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 이들이 부착된 질소

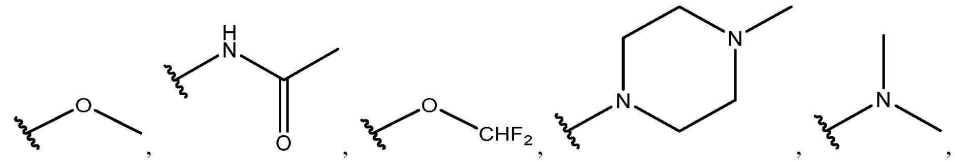
원자와 함께 취해져  을 형성한다.

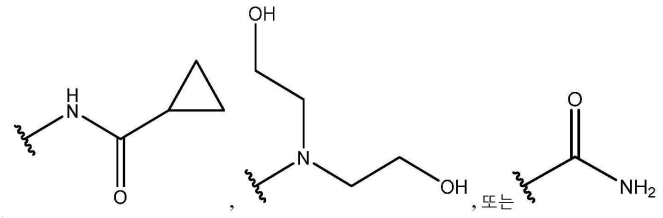
[0127] 일부 구현예에서, R^{4C} 는 $-OR^{43C}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{43C} 는 수소 또는 하나 이상의 R^{45C} 로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{43C} 는 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, CH_2F, $-CHF_2$, 또는 CF_3 이다.

[0128] 일부 구현예에서, R^{4C} 는 $-C(=O)NR^{41C}R^{42C}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 각각 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 시클로알킬이고; 여기서 각각의 알킬 또는 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^{45C} 로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 각각 독립적으로 H, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 이다.

[0129] 일부 구현예에서, R^{4C} 는 $-NR^{C}C(=O)R^{C}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{4C} 는 $-NR^{C}C(=O)R^{C}$ 이고, R^{4C} 의 하나의 R^{C} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고; R^{4C} 의 다른 R^{C} 는 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬이다.

일부 구현예에서, R^{4C} 는  이다. 일부 구현예에서, R^{4C} 는

[0130] 

[0131]  이다.

[0132] 일부 구현예에서, 각각의 R^{5C} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{C}$, $-NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}S(=O)_2R^{C}$, $-S(=O)_2NR^{C}R^{C}$, $-OC(=O)OR^{C}$, $-C(=O)NR^{C}R^{C}$, $-OC(=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}C(=O)R^{C}$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{5C} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{C}$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{5C} 는 독립적으로 할로겐 또는 $-OR^{C}$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{5C} 는 독립적으로 $-O(C_1$-C_6 알킬) 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{5C} 는 독립적으로 $-OCH_3$ 이다.

[0133] 일부 구현예에서, n^{C} 는 0, 1, 또는 2 이다. 일부 구현예에서, n^{C} 는 0 또는 1 이다. 일부 구현예에서, n^{C} 는 0 이다.

[0134] 일부 구현예에서, 각각의 R^{6C} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{C}$, $-C(=O)R^{C}$, $-OC(=O)R^{C}$-$C(=O)OR^{C}$, $-OC(=O)OR^{C}$, $-OC(=O)NR^{C}R^{C}$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{6C} 는 독립적으로 할로겐 또

는 $-OR^{C}$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{6C} 는 $-O(C_1-C_6$ 알킬) 이다.

[0135] 일부 구현예에서, m^{C} 는 0, 1, 또는 2 이다. 일부 구현예에서, m^{C} 는 2 이다. 일부 구현예에서, m^{C} 는 2 이고 R^{6C} 는 $-OCH_3$ 이다. 일부 구현예에서, m^{C} 는 0 또는 1 이다. 일부 구현예에서, m^{C} 는 0 이다.

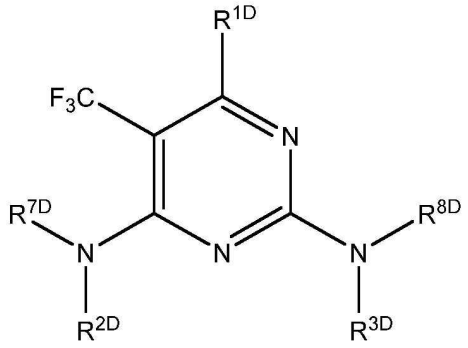
[0136] 일부 구현예에서, R^{7C} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{7C} 는 H 이다.

[0137] 일부 구현예에서, X^{C} 는 $-NR^{8}-$ 이다. 일부 구현예에서, R^{8C} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{8C} 는 H 이다.

[0138] 일부 구현예에서, R^{9C} 및 R^{10C} 는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{9C} 및 R^{10C} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{9C} 는 $-CH_3$ 이고 R^{10C} 는 H 이다.

일부 구현예에서, R^{9C} 및 R^{10C} 는 각각 H 이다.

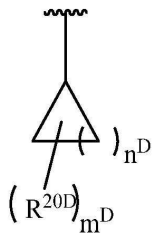
[0139] 하나의 양상에서, 본원에 제공되는 것은 하기 화학식 (IVD) 의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0140] 

[0141] 화학식 (IVD)

[0142] 식 중:

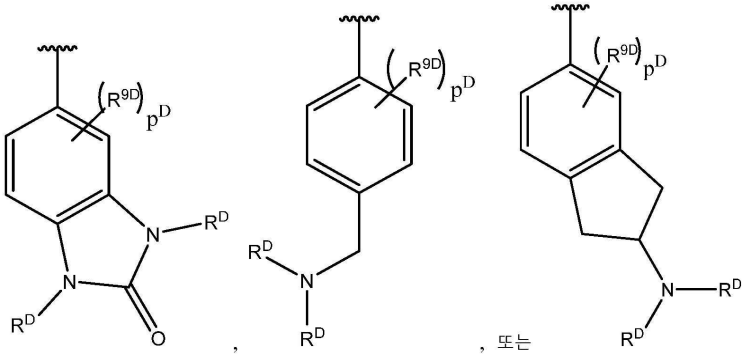
[0143] R^{1D} 는 H 또는 할로겐이고;

[0144] R^{2D} 는 

이고;

[0145] m^{D} 는 1 내지 3 의 정수이고;

[0146] n^{D} 는 1 내지 6 의 정수이고;

[0147] R^{3D} 는  , , 또는 이고;

[0148] R^{7D} 및 R^{8D} 는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

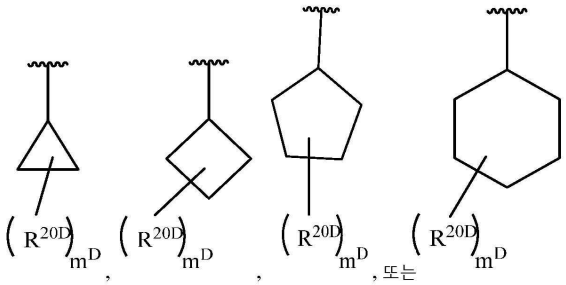
[0149] 각각의 R^{9D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, $-S(=O)_2R^D$, $-NR^DR^D$, $-S(=O)_2NR^DR^D$, $-C(=O)R^D$, $-OC(=O)R^D$, $-C(=O)OR^D$, $-OC(=O)OR^D$, $-C(=O)NR^DR^D$, $-OC(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)R^D$, 알킬, 할로알킬, 또는 히드록시알킬이고;

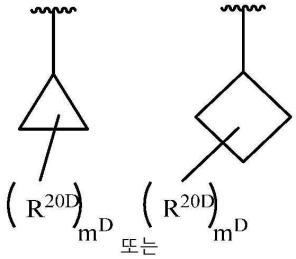
[0150] p^D 는 0 내지 2 의 정수이고;

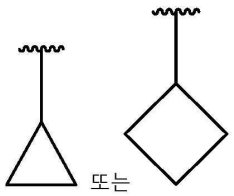
[0151] 각각의 R^{20D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, $-S(=O)_2R^D$, $-S(=O)_2NR^DR^D$, $-C(=O)R^D$, $-OC(=O)R^D$, $-C(=O)OR^D$, $-OC(=O)OR^D$, $-OC(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)R^D$, 알킬, 할로알킬, 또는 히드록시알킬이고;

[0152] 각각의 R^D 는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴임.

[0153] 일부 구현예에서, R^{1D} 는 H 또는 플루오린이다. 일부 구현예에서, R^{1D} 는 H 이다.

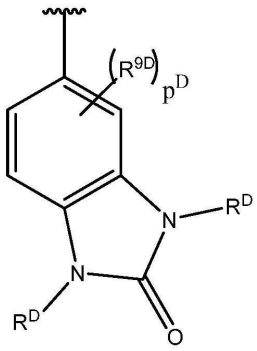
[0154] 일부 구현예에서, R^{2D} 는  이다.

[0155] 일부 구현예에서, R^2 는  이다.

[0156] 일부 구현예에서, R^2 는  이다.

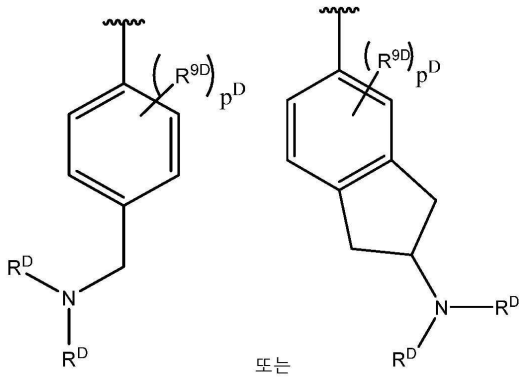
[0157] 일부 구현예에서, 각각의 R^{20D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, $-C(=O)R^D$, $-OC(=O)R^D$, $-OC(=O)OR^D$, $-OC(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)R^D$, 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{20D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0158] 일부 구현예에서, m^D 는 0 또는 1 이다. 일부 구현예에서, m^D 는 0 이다.



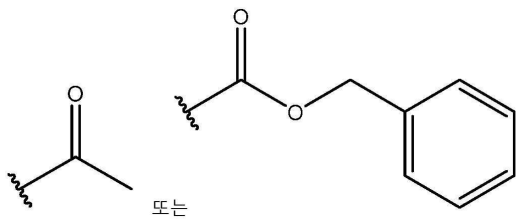
[0159] 일부 구현예에서, R^{3D} 는 이다.

[0160] 일부 구현예에서, 각각의 R^D 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^D 는 독립적으로 H 이다.



[0161] 일부 구현예에서, R^{3D} 는 이다.

[0162] 일부 구현예에서, 각각의 R^D 는 독립적으로 수소, $-C(=O)C_1$-C_6 알킬, $-C(=O)OC_1$-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 각각의 R^D 의 각각의 알킬은 치환된 또는 비치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^D 및 R^D 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, 하나의 R^D 는 H 이고, 하나의 R^D 는



이다.

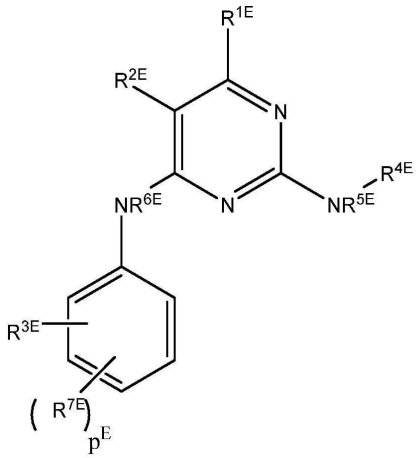
[0163] 일부 구현예에서, R^{7D} 및 R^{8D} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{7D} 및 R^{8D} 는 각각 독립적으로 H 이다.

[0164] 일부 구현예에서, 각각의 R^{9D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, $-NR^DR^D$, $-C(=O)R^D$, $-OC(=O)R^D$, $-OC(=O)OR^D$, $-C(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)R^D$, 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{9D} 는 독립적으로 할로겐, -CN,

$-OR^D$, 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0165] 일부 구현예에서, p^D 는 0 또는 1 이다. 일부 구현예에서, p^D 는 0 이다.

[0166] 하나의 양상에서, 본원에 제공되는 것은 하기 화학식 (VE) 의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



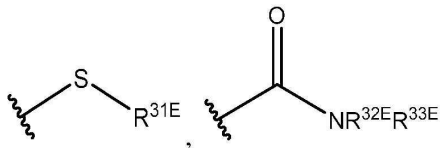
[0167]

[0168] 화학식 (VE)

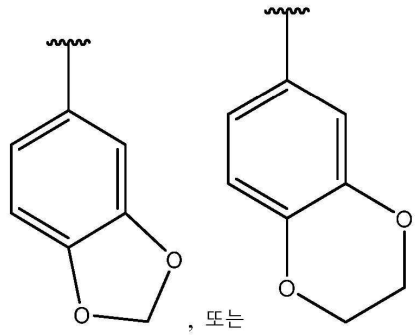
[0169] 식 중:

[0170] R^{1E} 는 H, 니트릴, 또는 할로겐이고;

[0171] R^{2E} 는 할로겐, 니트릴, 메틸, 시클로프로필, 또는 $-CF_3$ 이고;

[0172] R^{3E} 는 할로겐, 

, 또는 이고;

[0173] R^{4E} 는 하나 이상의 $-OR^{35E}$ 로 치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 

, 또는 이고;

[0174] R^{5E} 및 R^{6E} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0175] 각각의 R^{7E} 는 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-OR^E$, $-S(=O)_2R^E$, $-NR^ER^E$, $-S(=O)_2NR^ER^E$, $-C(=O)R^E$, $-OC(=O)R^E$, $-C(=O)OR^E$, $-OC(=O)OR^E$, $-C(=O)NR^ER^E$, $-OC(=O)NR^ER^E$, $-NR^EC(=O)NR^ER^E$, $-NR^EC(=O)R^E$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 히드록시알킬이고;

[0176] p^E 는 0 내지 3 의 정수이고;

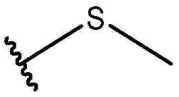
[0177] R^{31E} 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 시클로알킬이고;

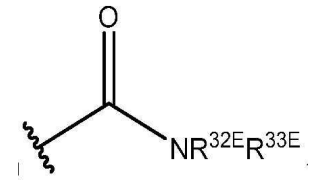
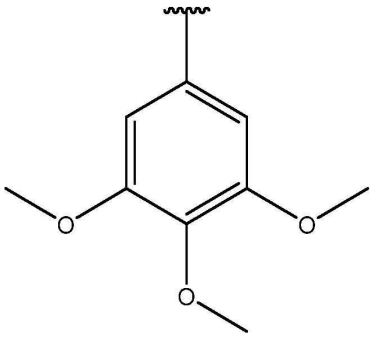
[0178] R^{32E} 및 R^{33E} 는 각각 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 시클로알킬이고;

[0179] R^{34E} 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 시클로알킬이고;

[0180] 각각의 R^{35E} 는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

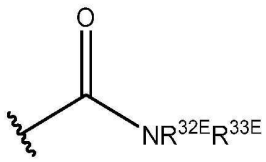
[0181] 각각의 R^E 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 할로겐, -OH, $-NH_2$, 치환된 아미노, 시클로알킬, 옥소, 또는 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환되고;

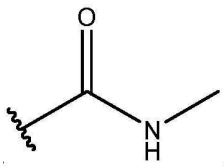
[0182] 여기서 R^{3E} 가  인 경우, R^{2E} 는 Br 이 아니고;

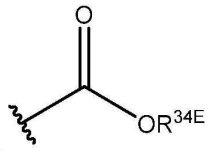
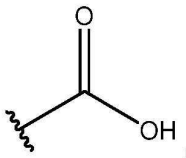
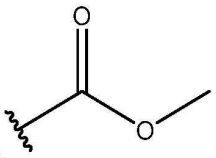
[0183] 여기서 R^{3E} 가  인 경우, R^{2E} 는 Cl 이 아니고 R^{4E} 가  가 아님.

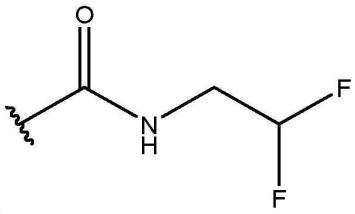
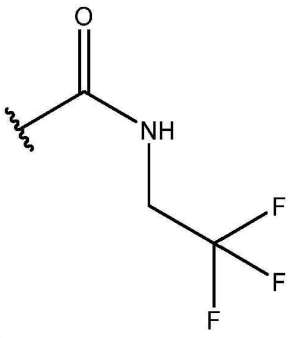
[0184] 일부 구현예에서, R^{1E} 는 H 또는 F 이다. 일부 구현예에서, R^{1E} 는 H 이다.

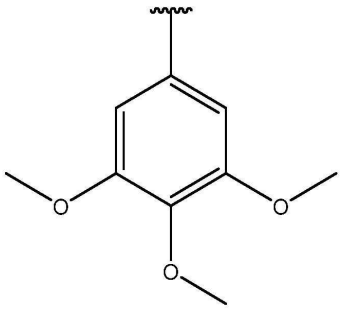
[0185] 일부 구현예에서, R^{2E} 는 Cl, Br, 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{2E} 는 Br 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3E} 는 $-SR^{31E}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3E} 는 -SH, $-SCH_3$, 또는 $-SCH_2CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3E} 는 $-SCH_3$ 이다.

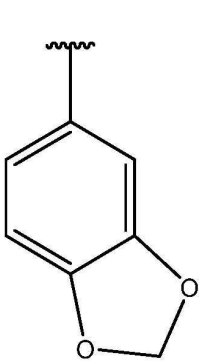
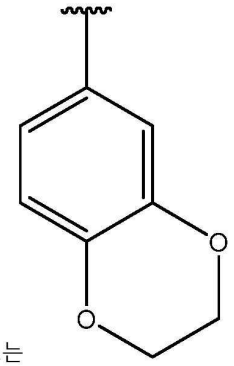
[0186] 일부 구현예에서, R^{3E} 는  이다.

[0187] 일부 구현예에서, R^{3E} 는  이다.

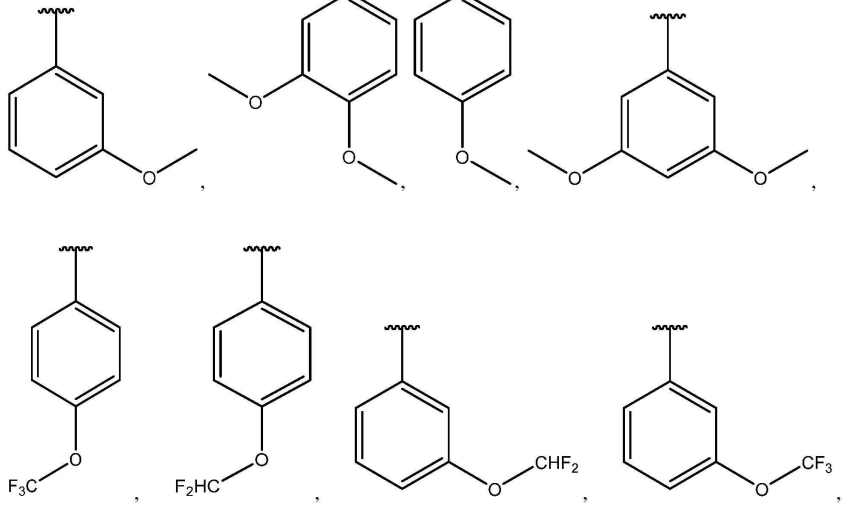
[0188] 일부 구현예에서, R^{3E} 는  이다. 일부 구현예에서, R^{3E} 는  또는  이다.

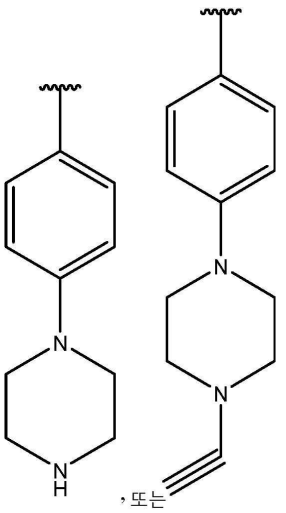
[0189] 일부 구현예에서, R^{3E} 는  이다. 일부 구현예에서, R^{3E} 는  이다.

[0190] 일부 구현예에서, R^{4E} 는  이다.

[0191] 일부 구현예에서, R^{4E} 는  또는  이다.

[0192] 일부 구현예에서, R^{4E} 는

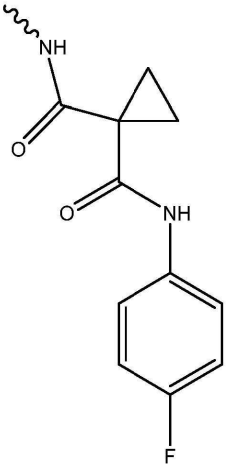
[0193] 

[0194]  , 또는 이다.

[0195] 일부 구현예에서, R^{5E} 및 R^{6E} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{5E} 및 R^{6E} 는 각각 독립적으로 H 이다.

[0196] 일부 구현예에서, 각각의 R^{7E} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^E$, $-NR^ER^E$, $-C(=O)R^E$, $-OC(=O)R^E$, $-C(=O)OR^E$, $-C(=O)NR^ER^E$, 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{7E} 는 독립적으로 할로겐, $-OR^E$, $-OC(=O)R^E$,

또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{7E} 는 독립적으로 할로겐 또는 $-OCH_3$ 이다. 일부 구현예에서,



R^{7E} 는 이다.

[0197] 일부 구현예에서, p^E 는 0 또는 1 이다. 일부 구현예에서, p^E 는 0 이다.

[0198] 한 양태에서, 본원에 제공된 화합물 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 정맥내 또는 복강내 주사용으로 제형화된다.

[0199] 한 양태에서, ULK1 또는 ULK2 매개 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 ULK1 또는 ULK2 매개 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 본원에 제공된 화합물 중 어느 하나의 화합물 또는 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, ULK1 또는 ULK2 매개 질환은 비정상적인 자가포식을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 비정상적인 자가포식은 치료적으로 유도되었다.

[0200] 일부 구현예에서, 질환은 암이다. 일부 구현예에서, 암은 폐암 또는 췌장암이다. 일부 구현예에서, 폐암은 비-소세포 폐암 (NSCLC) 이다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암이다. 일부 구현예에서, 췌장암은 췌장 관상 선암종 (PDAC) 이다. 일부 구현예에서, 암은 유방암이다. 일부 구현예에서, 유방암은 삼중 음성 유방암 (TNBC) 이다.

[0201] 일부 구현예에서, 질환은 복합 결절성 경화증 (TSC) 또는 림프관평활근종증 (LAM) 이다.

[0202] 일부 구현예에서, 화합물은 추가적인 치료제와 공동투여된다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 mTOR 억제제이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 카르보플라틴이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 MEK 억제제이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 트라메티닙이다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 PARP 억제제이다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 올라파립이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 표준 케어 요법이다.

[0203] 일부 구현예에서, 화합물을 투여하는 것은 대상체에서 ATG13 을 분해시킨다.

과제의 해결 수단

[0204] **발명의 상세한 설명**

[0205] **정의**

[0206] 달리 정의하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속한 당업계의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허 및 공보가 참조로 포함된다.

[0207] 명세서 및 청구항에서 사용된 바와 같이, 단수형은 문맥에서 다르게 명백하게 나타내지 않는 한 복수형을 포함한다.

[0208] "알킬" 은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭하며, 이는 임의로는 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합으로 불포화될 수 있고, 바람직하게는 1 내지 15 개의 탄소 원자를 갖는다 (즉, C_1-C_{15} 알킬). 특정 구현예에서, 알킬은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C_1-C_6 알킬).

다른 구현예에서, 알킬은 1 내지 3 개의 탄소 원자를 포함한다 (즉, C_1-C_3 알킬). 특정 구현예에서, 알킬기는 메틸, 에틸, 1-프로필 (n-프로필), 1-메틸에틸 (이소-프로필), 1-부틸 (n-부틸), 1-메틸프로필 (sec-부틸), 2-메틸프로필 (이소-부틸), 1,1-디메틸에틸 (tert-부틸), 1-펜틸 (n-펜틸) 에서 선택된다. 알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "알킬" 및 이의 등가물은 선형, 분지형 및/또는 시클릭 알킬 기를 포함한다. 일부 경우, "알킬" 은 시클릭 및 비시클릭 (선형 및/또는 분지형) 알킬 성분 둘 모두를 포함한다. 알킬 기가 "선형" 으로 기재될 때, 언급된 알킬 기는 추가적인 알킬 기로 치환되지 않으며 비분지형이다. 알킬 기가 "포화" 로 기재될 때, 언급된 알킬 기는 임의의 이중 또는 삼중 탄소-탄소 결합을 함유하지 않는다 (예를 들어 알켄 또는 알킨).

[0209] "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬" 은 2가 알킬기를 의미한다.

[0210] "아릴" 은 방향족 모노시클릭 또는 방향족 멀티시클릭 탄화수소 고리계를 지칭한다. 방향족 모노시클릭 또는 방향족 멀티시클릭 탄화수소 고리계는 단지 수소 및 탄소 및 5 내지 18 개의 탄소 원자를 함유하며, 여기서 고리계에서의 고리 중 적어도 하나는 방향족이고, 즉, 이는 휘켈 이론 (Huckel theory) 에 따라 시클릭, 국부화된 (4n+2) π-전자계를 함유한다. 아릴 기가 유래되는 고리계는 벤젠, 플루오렌, 인단, 인덴, 테트랄린 및 나프탈렌과 같은 기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0211] 화학적 모이어티와 함께 사용될 때 용어 "C_{x-y}" 또는 "C_x-C_y", 예컨대 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 사슬 내에 x 내지 y 개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "C_{x-y}알킬" 은 사슬 내에 x 내지 y 개의 탄소를 함유하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬 기를 포함하는 포화 또는 불포화 탄화수소 기를 지칭한다. 용어 "C_{x-y}알케닐" 및 "C_{x-y}알키닐" 은 상기 기재된 알킬과 길이 및 가능한 치환이 유사하지만 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 각각 함유하는 불포화 지방족 기를 지칭한다.

[0212] "시클로알킬" 은 고리의 각각의 원자가 탄소인 포화 고리를 지칭한다. 시클로알킬은 모노시클릭 및 폴리시클릭 고리 예컨대 3- 내지 10-원 모노시클릭 고리, 6- 내지 12-원 융합 바이시클릭 고리, 6- 내지 12-원 스피로시클릭 고리, 및 6- 내지 12-원 가교 고리를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 시클로알킬은 3 내지 10 개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 구현예에서, 시클로알킬은 5 내지 7 개의 탄소 원자를 포함한다. 시클로알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 모노시클릭 시클로알킬의 예는 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다. 폴리시클릭 시클로알킬 라디칼은 예를 들어, 아다만틸, 노르보르닐 (즉, 바이시클로[2.2.1]헵타닐), 노르보르네닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-바이시클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다.

[0213] "할로" 또는 대안적으로, "할로겐" 또는 "할라이드" 는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 일부 구현예에서, 할로는 플루오로, 클로로 또는 브로모이다.

[0214] "할로알킬" 은 상기 정의된 바와 같은, 즉 하나 이상의 할로 라디칼에 의해 치환되는 알킬 라디칼, 예를 들어, 트리플루오로메틸, 디클로로메틸, 브로모메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-클로로메틸-2-플루오로에틸 등을 지칭한다. 일부 구현예에서, 할로알킬 라디칼의 알킬 부분은 본원에 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0215] "헤테로알킬" 는 알킬 기의 탄소 중 하나 이상이 헤테로원자로 대체되는 알킬 기를 지칭한다. 예시적인 헤테로원자는 N, O, Si, P, B 및 S 원자, 바람직하게는 N, O 및 S 를 포함한다. 헤테로원자의 원자가가 탄소 원자의 원자가와 동일하지 않을 수 있으므로, 예를 들어, 알킬의 메틸렌 (CH_2) 은 헤테로알킬에서 NH 기, S 기, O 기 등으로 대체될 수 있다는 것에 주의한다.

[0216] "헤테로알킬렌" 은 알킬렌 기의 탄소 중 하나 이상이 헤테로원자로 대체되는 알킬렌 기를 지칭한다. 예시적인 헤테로원자는 N, O, Si, P, B 및 S 원자, 바람직하게는 N, O 및 S 를 포함한다.

[0217] "헤테로시클로알킬" 은 탄소 원자 및 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 불포화 (예를 들어, 비-방향족) 고리를 지칭한다 (예를 들어, 탄소 그룹 중 하나 이상이 헤테로원자로 치환되는 시클로알킬). 예시적인 헤테로원자는 N, O, Si, P, B 및 S 원자를 포함한다. 헤테로시클로알킬은 모노시클릭 및 폴리시클릭 고리 예컨대 3- 내지 10-원 모노시클릭 고리, 6- 내지 12-원 융합 바이시클릭 고리, 6- 내지 12-원 스피로시클릭 고리, 및 6- 내지 12-원 가교 고리를 포함할 수 있다. 헤테로시클로알킬 라디칼에서의 헤테로원자는 임의로 산화된다. 존재시, 하나 이상의 질소 원자는 임의로 사차화된다. 헤테로시클로알킬은 헤테로시클로알킬의 임의의 탄소 또는 질소 원자와 같은, 원자가를 허용하는 헤테로시클로알킬의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된다. 헤테로시클로알킬 라디칼의 예는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀

릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0218] "헤테로아릴" 은 탄소 원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족 고리를 지칭한다. 예시적인 헤테로원자는 N, O, Si, P, B 및 S 원자를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 헤테로아릴 고리는 모노시클릭 또는 바이시클릭 및 융합 또는 가교 고리계에서 선택될 수 있으며, 여기서 고리계에서의 고리 중 적어도 하나는 방향족이고, 즉, 이는 휘켈 이론에 따라 시클릭, 국부화된 (4n+2) π-전자계를 함유한다. 헤테로아릴 라디칼에서의 헤테로원자(들) 은 임의로 산화될 수 있다. 존재시, 하나 이상의 질소 원자는 임의로 사차화된다. 헤테로아릴은 헤테로아릴의 탄소 또는 질소 원자와 같은, 원자가를 허용하는 헤테로아릴의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 헤테로아릴의 예는, 비제한적으로, 하기의 것을 포함한다: 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈인돌릴, 1,3- 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 벤조[b][1,4]옥사지닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오페닐), 벤조티에노[3,2-d]피리미디닐, 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 시클로펜타[d]피리미디닐, 6,7-디히드로-5H-시클로펜타[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 5,6-디히드로벤조[h]퀴나졸리닐, 5,6-디히드로벤조[h]신놀리닐, 6,7-디히드로-5H-벤조[6,7]시클로헵타[1,2-c]피리다지닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 푸로[3,2-c]피리디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사히드로시클로옥타[d]피리미디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사히드로시클로옥타[d]피리다지닐, 5,6,7,8,9,10-헥사히드로시클로옥타[d]피리디닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 5,8-메타노-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸리닐, 나프티리디닐, 1,6-나프티리디노닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타히드로벤조[h]퀴나졸리닐, 1-페닐-1*H*-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 피리디닐, 피리도[3,2-d]피리미디닐, 피리도[3,4-d]피리미디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸리닐, 5,6,7,8-테트라히드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헵타[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 5,6,7,8-테트라히드로피리도[4,5-c]피리다지닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 티에노[3,2-d]피리미디닐, 티에노[2,3-c]프리디닐, 및 티오페닐 (즉, 티에닐).

[0219] 용어 "염" 또는 "약학적으로 허용가능한 염" 은 당업계에 잘 알려져 있는 다양한 유기 및 무기 반대 이온에서 유래한 염을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기산 및 유기산으로 형성될 수 있다. 염이 유래하는 무기산은 예를 들어, 염산, 히드로브롬산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유래하는 유기산은 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다. 염이 유래하는 무기 염기는 예를 들어, 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다. 염이 유래하는 유기 염기는 예를 들어, 1차, 2차 및 3차 아민, 치환된 아민 예컨대 자연 발생 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 특히 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민 및 에탄올아민을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 암모늄, 포타슘, 소듐, 칼슘 및 마그네슘 염에서 선택된다.

[0220] 어구 "약학적으로 허용가능한" 은 본원에서 건전한 의학적 판단의 범주 내에서, 타당한 이익/위험 비율에 알맞게, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉에 사용하기에 적합한, 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투약 형태를 지칭하는 것으로 사용된다.

[0221] 본원에서 사용되는 어구 "약학적으로 허용가능한 부형제" 또는 "약학적으로 허용가능한 담체" 는 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 양립가능하며 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능하다". 약학적으로 허용가능한 담체로서 작용하는 물질의 일부 예는: (1) 당, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로오스, 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복

시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; (4) 분말화된 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 탈크; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩 오일, 면실 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 마그네슘 히드록시드 및 알루미늄 히드록시드; (15) 알긴산; (16) 발열원-불포함 수; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산완충액; 및 (21) 약학 제형에서 사용되는 다른 비독성 양립가능 물질을 포함한다.

[0222] 특정 구현예에서, 질환 또는 장애와 관련되는 용어 "예방하다" 또는 "예방하는" 은 통계적 샘플에서, 미처리된 대조군 샘플에 비해 처리된 샘플에서 장애 또는 병태의 발생을 감소시키거나, 미처리된 대조군 샘플에 비해 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 개시를 지연시키거나 중증도를 감소시키는 화합물을 지칭할 수 있다.

[0223] 용어 "치환된" 은 구조의 하나 이상의 탄소 또는 헤테로원자 상 수소를 대체하는 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "~로 치환되는" 은, 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자가에 따르고, 치환이 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 등에 의한 것과 같은 변형을 자발적으로 거치지 않는 안정한 화합물을 초래한다는 조건을 포함한다는 것이 이해될 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "치환된" 은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기를 포함하는 것으로 고려된다. 넓은 양태에서, 허용가능한 치환기는 유기 화합물의 비시클릭 및 시클릭, 분지형 및 비분지형, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 허용가능한 치환기는 하나 이상일 수 있으며 적절한 유기 화합물에 대해 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시물의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는 헤테로원자의 원자가를 만족시키는 본원에 기재된 유기 화합물의 임의의 허용가능한 치환기 및/또는 수소 치환기를 가질 수 있다.

[0224] 치환기는 본원에 기재된 임의의 치환기, 예를 들어, 할로겐, 히드록실, 카르보닐 (예컨대 카르복실, 알콕시카르보닐, 포르밀 또는 아실), 티오카르보닐 (예컨대 티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포르메이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 술프히드릴, 알킬티오, 술페이트, 술포네이트, 술파모일, 술폰아미도, 술포닐, 아르알킬, 카르보사이클, 헤테로사이클, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 방향족 및 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 치환기는 본원에 기재된 임의의 치환기를 포함할 수 있다, 예를 들어: 할로겐, 히드록시, 옥소 (=O), 티옥소 (=S), 시아노 (-CN), 니트로 ($-NO_2$), 이미노 (=N-H), 옥시모 (=N-OH), 히드라지노 ($=N-NH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (식 중, t 는 1 또는 2 임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (식 중, t 는 1 또는 2 임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (식 중, t 는 1 또는 2 임), 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (식 중, t 는 1 또는 2 임); 및 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 아르알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬 (이들 중 어느 것은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 히드록시, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐에 의해 선택적으로 치환될 수 있음); 옥소 (=O), 티옥소 (=S), 시아노 (-CN), 니트로 ($-NO_2$), 이미노 (=N-H), 옥시모 (=N-OH), 히드라진 ($=N-NH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (식 중, t 는 1 또는 2 임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (식 중, t 는 1 또는 2 임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (식 중, t 는 1 또는 2 임), 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (식 중, t 는 1 또는 2 임); 여기서, 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 여기서 각각의 R^a 는 원자가가 허용하는, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐로 선택적으로 치환될 수 있고, 옥소 (=O), 티옥소 (=S), 시아노 (-CN), 니트로 ($-NO_2$), 이미노 (=N-H), 옥시모 (=N-OH), 히드라진 ($=N-NH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (식 중, t 는 1 또는 2 임), $-R^b-$

$S(O)_tR^a$ (식 중, t 는 1 또는 2 임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (식 중, t 는 1 또는 2 임), 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (식 중, t 는 1 또는 2 임); 및 여기서, 각각의 R^b 는 직접 결합 또는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌 사슬로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 R^c 는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 사슬이다.

[0225] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료" 는 질환 또는 병상 증상을 완화, 약화 또는 개선시키는 것, 추가 증상을 예방하는 것, 증상의 근본 원인을 개선 또는 예방하는 것, 질환 또는 병상을 억제하는 것, 예를 들어, 질환 또는 병상의 발달을 정지시키는 것, 질환 또는 병상을 완화시키는 것, 질환 또는 병상의 퇴행을 야기하는 것, 질환 또는 병상에 의해 야기된 병상을 완화시키는 것, 또는 질환 또는 병상의 증상을 예방적으로 및/또는 치료적으로 중단시키는 것을 포함할 수 있다.

[0226] 본 발명의 화합물은 또한 이들 화합물의 결정질 및 비정질 형태, 약학적으로 허용가능한 염, 및 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물, 예컨대 화합물의 다형체, 유사다형체 (pseudopolymorph), 용매화물, 수화물, 비용매화 다형체 (무수물 포함), 구조적 다형체 및 비정질 형태 뿐만 아니라 이의 혼합물을 포함한다.

[0227] **자가포식**

[0228] 특정 경우, 자가포식은 영양분 손실에 대한 세포 반응이며, 여기서 세포는 다양한 단백질 및 세포 소기관을 이화시켜 세포 생존에 필요한 빌딩 블록 및 중요한 대사산물을 제공한다. 일부 경우, 자가포식은 시간의 흐름에 따라 세포 손상과 함께 축적되는 단백질 응집체 및 결함이 있는 세포 소기관을 제거함으로써 많은 조직에서 중요한 항상성 역할을 수행한다. 유전학은 먼저 모든 진핵생물에 걸쳐 보존되는 자가포식의 핵심 성분을 정의하였지만, 상이한 자가포식 복합체가 서로 어떻게 조절하는지에 대한 분자적 세부사항 및 자가포식 유도에 관련된 생화학적 사건의 정확한 시간적 및 공간적 순서화는 전형적으로 현재 잘 이해되지 않는 것으로 간주된다.

[0229] 건강한 개인에서, 정상 자가포식은 특정한 경우, 발생 중 및 영양분 스트레스에 대한 반응에서 임계적 시간에서 에너지원의 균형을 맞추기 위한 중요한 과정이다. 특정한 경우, 자가포식은 또한 미스폴딩된 또는 응집된 단백질을 제거하고, 손상된 세포 소기관, 예컨대 미토콘드리아, 소포체 및 퍼옥시좀을 치울 뿐만 아니라 세포내 병원체를 제거하는 하우스키핑 (housekeeping) 역할을 수행한다. 따라서, 자가포식은 종종 생존 메커니즘으로서 생각된다. 다양한 경우, 자가포식은 특정 세포 소기관, 리보솜 및 단백질 응집체의 제거에서 비선택적이거나 선택적이다. 세포내 응집물 및 손상된 세포 소기관의 제거에 추가로, 특정한 경우, 자가포식은 세포 노화 및 세포 표면 항원 제시를 촉진하고, 게놈 불안정성을 보호하고, 괴사를 예방 또는 억제하여, 암, 신경변성, 심근증, 당뇨병, 간 질환, 자가면역 질환 및 감염과 같은 질환을 예방, 치료 또는 억제하는데 중요한 역할을 부여한다.

[0230] 일부 경우, 자가포식 경로의 결함은 감염성 질환, 신경변성 장애 및 암을 포함하는 다수의 인간 병리와 연관된다. 일부 경우, 자가포식의 역할은 암 발생의 상이한 단계에서 상이하다; 예를 들어 일부 경우, 초기에, 자가포식은 암에 대한 예방 효과를 갖지만, 일단 종양이 발생하고 나면, 특정한 경우, 암 세포는 그의 고유한 세포보호를 위해 자가포식을 이용한다. 일부 암에서, 종양 또는 다른 암성 조직의 형성을 초래하는 제어되지 않은 세포 성장을 야기하는 돌연변이가 또한 자가표식의 변화를 유발시킨다. 일부 경우, 암 세포에서 자가표식 경로의 이러한 변화는 암 세포의 생존성 및 내구성 증가를 초래한다. 일부 경우, 이는 표준 암 치료에 대한 반응으로 세포자멸사 및 세포사에 저항하는 세포를 유도하며, 따라서 암 치료제의 효능을 감소시킨다.
특정한 경우, 암 세포를 사멸시키기보다는, 치료제는 단지 암 조직 성장을 억제하는 효과를 가져, 암 조직이 치료시 세포분열억제 단계로 들어간다. 결과적으로, 일부 경우, 암성 조직은 치료 동안 사멸되지 않고, 성장이 단순이 정지된다. 치료 중단시, 암성 조직은 성장을 재개할 수 있고, 따라서 환자에 대한 증상 및 합병증을 증가시킨다. 이 점에 비추어, 일부 경우, 자가포식을 방해하는 치료제의 첨가는 암 세포의 세포분열 억제 반응을 암 세포사로 전환시키는 효과를 갖는다.

[0231] 특정 암에서, 암에 의해 초래된 자가포식의 변화는 암 세포의 생존에 중요하다. 암을 유발하는 돌연변이가 조절되지 않은 세포 성장을 초래하므로, 일부 경우, 이들 세포는 건강한 세포의 사멸을 유발할 수 있는 조건에서 세포의 생존을 보장하기 위해 영양분의 소비가 적절히 조절되도록 자가포식에 의존한다. 따라서, 세포에서 자가포식을 억제하는 방법, 특정한 경우, 추가적인 암 치료제 필요 없이 암을 치료하는 방법이 제시된다.

[0232] **ULK1 및 ULK2**

[0233] 많은 경우, ULK1 및/또는 ULK 2 는 포유류 세포에서 자가포식을 조절하는 중요한 단백질이다. 특정 경우, ULK1 및 ULK2 는 영양분 결핍 조건 하에 여러 업스트림 신호에 의해 활성화되며, 이후 자가포식이 개시된다. 자가포식 개시에서 ULK1 및 ULK2 에 대한 요건은 영양분 결핍의 맥락에서 연구되었다.

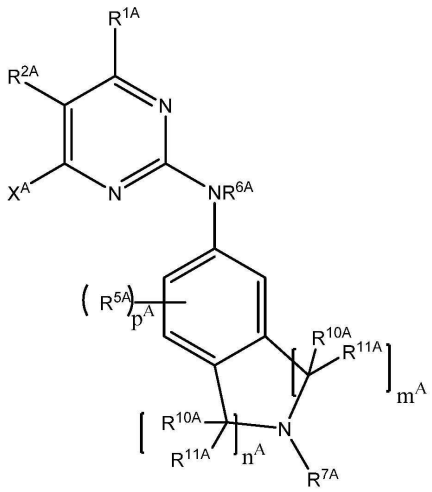
[0234] 특정 경우, ULK1, ATG (자가포식-관련 단백질) 13 (ATG13), FIP200 (200 kDa 의 국소 접착 키나아제 패밀리 상호작용 단백질), 및 ATG101 을 조합하는 ULK1 복합체는 자가포식 반응이 개시될 때 자가포식소체의 개시 및 형성에 작동하기 시작하는 제 1 단백질 복합체 중 하나이다. 추가적으로, ULK1 은 세린/트레오닌 키나아제인 자가포식 경로의 핵심 보존 성분으로서 고유한 것으로 간주되어, 자가포식을 제어하기 위한 화합물의 개발을 위한 기회의 특히 고유한 표적이 된다. ULK1 을 억제하는 작용제에 대한 임상 치료 지표에 대해 동등하게 중요하게, ULK1 이 완전히 결핍되도록 유전자 조작된 마우스는 유의한 병리와 함께 생존가능하다. 따라서, 많은 경우, ULK1 선택적 키나아제 억제제는 생존을 위해 ULK1 매개 자가포식에 의존하게 된 종양 세포에 의해서가 아니라 정상 조직에 의해 잘 용인된다.

[0235] 일부 경우, ULK2 는 ULK1 기능이 억제되었을 때 ULK1 의 기능적 역할을 인계받는다. 따라서 일부 경우, ULK1 및 ULK2 둘 모두에 효과적인 억제제가 이러한 효과를 경감시키는데 바람직하다.

[0236] **화합물**

[0237] 본 개시물은 다양한 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물 및 염, 및 이의 제형을 제공한다. 일부 구현예에서, 화합물은 ULK 억제제이다. 일부 구현예에서, 본 개시물의 화합물은 ULK1 억제제이다. 일부 구현예에서, 본 개시물의 화합물은 특이적인 ULK1 억제제이다. 일부 구현예에서, 화합물은 ULK1 및 ULK2 둘 모두의 억제제이다.

[0238] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (IA) 의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0239]

[0240] 화학식 (IA)

[0241] 식 중;

[0242] R^{1A} 는 H, 할로겐, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

[0243] R^{2A} 는 H, 할로알킬, $-C(=O)R^{A}$, NH_2, 또는 할로겐이고;

[0244] X^{A} 는 $-NR^{3A}R^{4A}$ 또는 $-OR^{4A}$ 이고;

[0245] R^{3A} 는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 헤테로사이클을 형성하기 위한 R^{4A} 상의 치환기와의 결합이고;

[0246] R^{4A} 는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0247] 여기서 R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^{A}$, $-SR^{A}$, $-NO_2$, $-NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}S(=O)_2R^{A}$,

$-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AS(=O)_2NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고;

[0248] 여기서 R^{4A} 의 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-SR^A$, $-S(=O)R^A$, $-S(=O)_2R^A$, $-NO_2$, $-NR^AR^A$, $-NR^AS(=O)_2R^A$, $-S(=O)_2NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AS(=O)_2NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고;

[0249] 각각의 R^{5A} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-SR^A$, $-S(=O)R^A$, $-S(=O)_2R^A$, $-NO_2$, $-NR^AR^A$, $-NR^AS(=O)_2R^A$, $-S(=O)_2NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AS(=O)_2NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0250] R^{6A} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

[0251] R^{7A} 는 $-S(=O)R^A$, $-S(=O)_2R^A$, $-S(=O)_2NR^AR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-C(=O)R^{71A}$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^{72A}$, $-C(=O)NR^AOR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이고;

[0252] 각각의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 독립적으로 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 알콕시, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, 히드록실, 할로겐이거나, 또는 동일한 원자 상의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 연결되어 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬을 형성하거나, 또는 동일한 원자 상의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 함께 취해져 옥소를 형성하고;

[0253] R^{71A} 는 H, -CN, 치환된 또는 비치환된 메틸, 치환된 또는 비치환된 에틸, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_4-C_{10} 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 이고;

[0254] R^{72A} 는 H, -CN, 치환된 또는 비치환된 메틸, 치환된 또는 비치환된 에틸, 선형 C_3-C_5 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0255] 각각의 R^A 는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0256] n^A 는 1 또는 2 이고;

[0257] m^A 는 1 또는 2 이고; n 과 m 의 합은 2 또는 3 이고;

[0258] p^A 는 0 내지 3 의 정수이고;

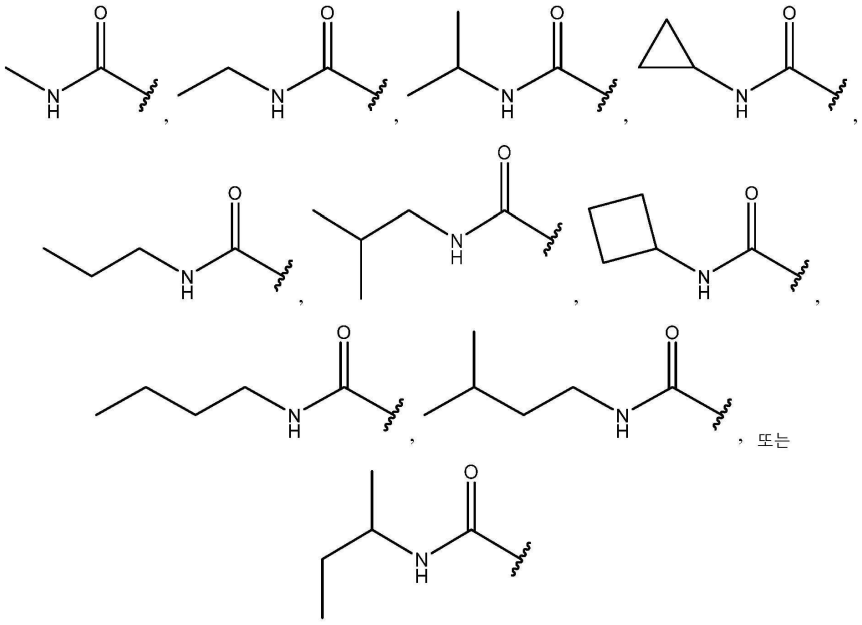
[0259] 융합된 고리 시스템 내의 질소는 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 4차화됨.

[0260] 일부 구현예에서, R^{1A} 는 H, 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{1A} 는 H 또는 플루오린이다. 일부 구현예에서, R^{1A} 는 H 이다. 일부 구현예에서, R^{1A} 는 플루오린이다.

[0261] 일부 구현예에서, R^{2A} 는 H, C_1-C_6 할로알킬, 또는 할로겐이다. 일부 구현예에서, R^{2A} 는 $-CF_3$, 또는 할로겐이다. 일부 구현예에서, R^{2A} 는 $-CF_3$, -Cl, 또는 -Br 이다. 일부 구현예에서, R^{2A} 는 $-CF_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{2A} 는 Br 이다. 일부 구현예에서, R^{2A} 는 Cl 이다. 일부 구현예에서, R^{2A} 는 할로겐이다.

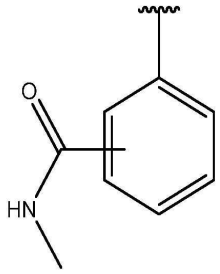
[0262] 일부 구현예에서, X^A 는 $-NR^{3A}R^{4A}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3A} 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{3A} 는 H, 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3A} 는 H 이다. 일부 구현예에서, R^{3A} 는 H 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{3A} 는 H, 메틸, 또는 에틸이다.

[0263] 일부 구현예에서, R^{4A} 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-SR^A$, $-NO_2$, $-NR^AR^A$, $-NR^AS(=O)_2R^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AS(=O)_2NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, $-OR^A$, $-C(=O)R^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 R^{4A} 의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 할로겐, $-OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 6-원 아릴 또는 6-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 페닐, 피리딜, 또는 피리미디닐이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 페닐이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는

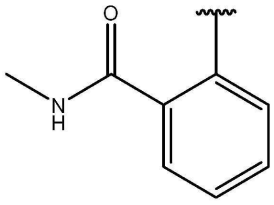


[0264]

[0265] 로 치환된 페닐이다.



[0266] 일부 구현예에서, R^{4A} 는 이다.



[0267] 일부 구현예에서, R^{4A} 는 이다.

[0268] 일부 구현예에서, R^{4A} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^A$, $-NR^AR^A$, $-C(=O)R^A$, $-OC(=O)R^A$, $-C(=O)C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AOR^A$, $-OC(=O)OR^A$, $-C(=O)NR^AR^A$, $-OC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)NR^AR^A$, $-NR^AC(=O)R^A$, $-NR^AC(=O)OR^A$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환

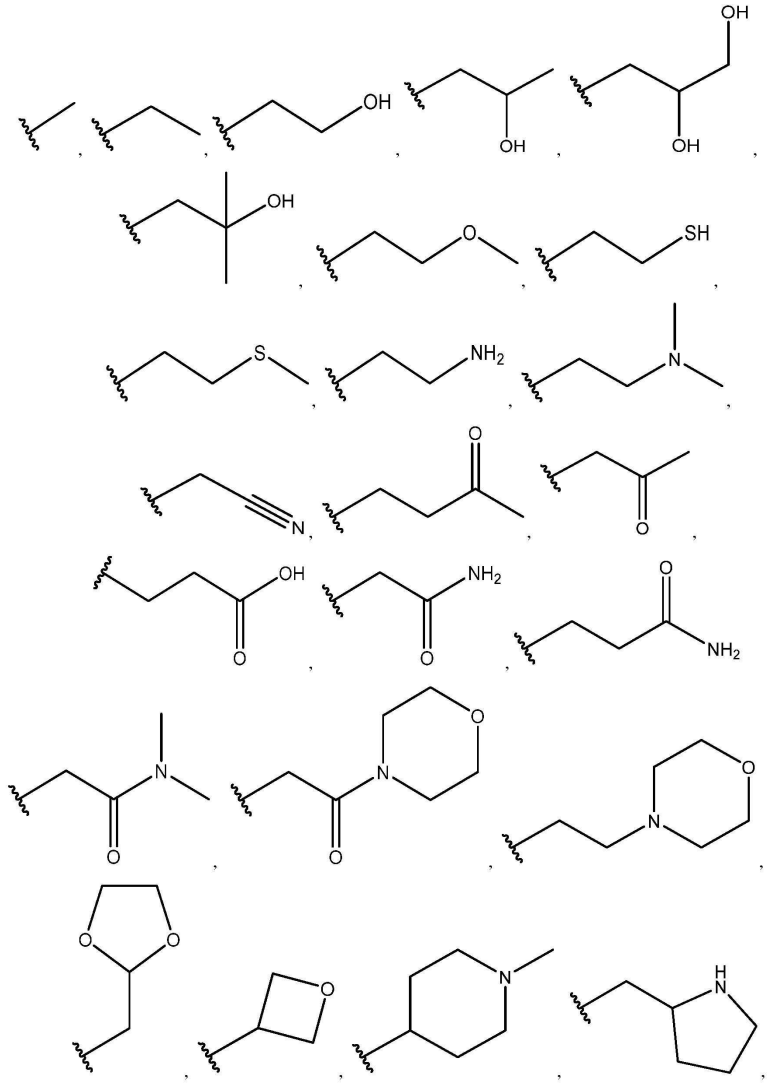
된 또는 비치환된 시클로알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 하나 이상의 할로겐, $-OR^{A}$, $-C(=O)R^{A}$, $-C(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}R^{A}$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필 또는 시클로부틸이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 하나 이상의 할로겐, $-OR^{A}$, $-C(=O)R^{A}$, $-C(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}R^{A}$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 하나 이상의 $-OR^{A}$ 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필 또는 시클로부틸이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 하나 이상의 $-OR^{A}$ 또는 치환된 또는 비치환된 알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 OH 또는 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환된 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 비치환된 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R^{4A} 는 비치환된 시클로부틸이다.

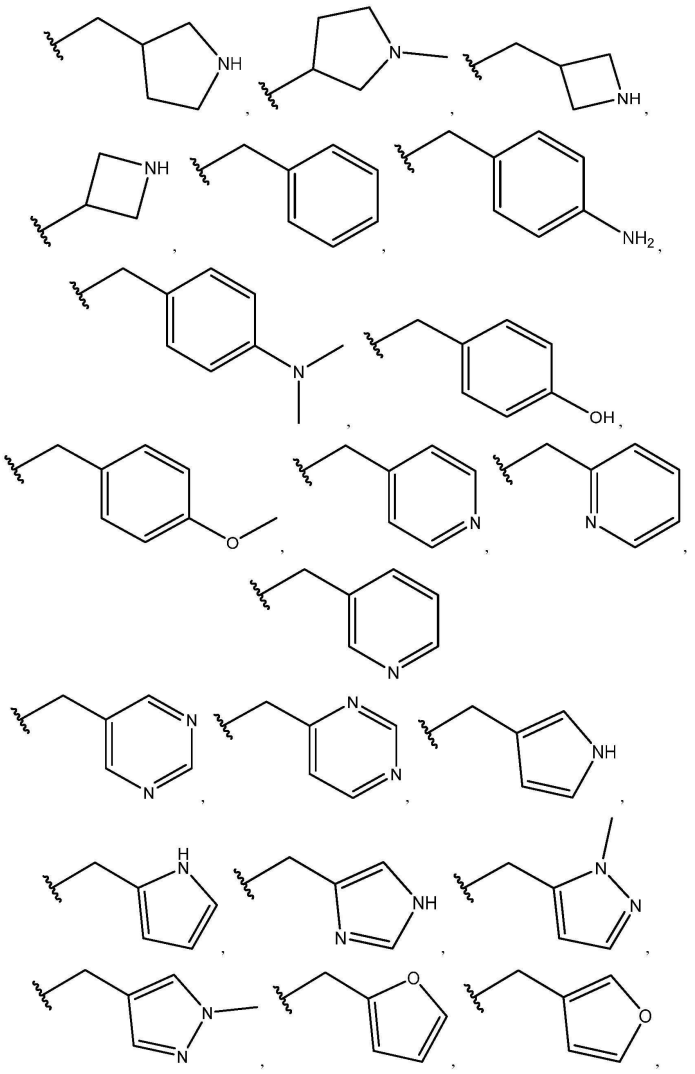
[0269] 일부 구현예에서, 각각의 R^{5A} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{A}$, $-NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)R^{A}$, $-OC(=O)R^{A}$, $-C(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}OR^{A}$, $-OC(=O)OR^{A}$, $-C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-OC(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)R^{A}$, $-NR^{A}C(=O)OR^{A}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{5A} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{A}$, $-NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)R^{A}$, $-OC(=O)R^{A}$, $-C(=O)OR^{A}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{5A} 는 독립적으로 할로겐, $-OR^{A}$, $-NR^{A}R^{A}$, 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0270] 일부 구현예에서, p^{A} 는 0 또는 1 이다. 일부 구현예에서, p^{A} 는 0 이다. 일부 구현예에서, p^{A} 는 2 이다. 일부 구현예에서, p^{A} 는 1 이다. 일부 구현예에서, p^{A} 는 1 또는 2 이다.

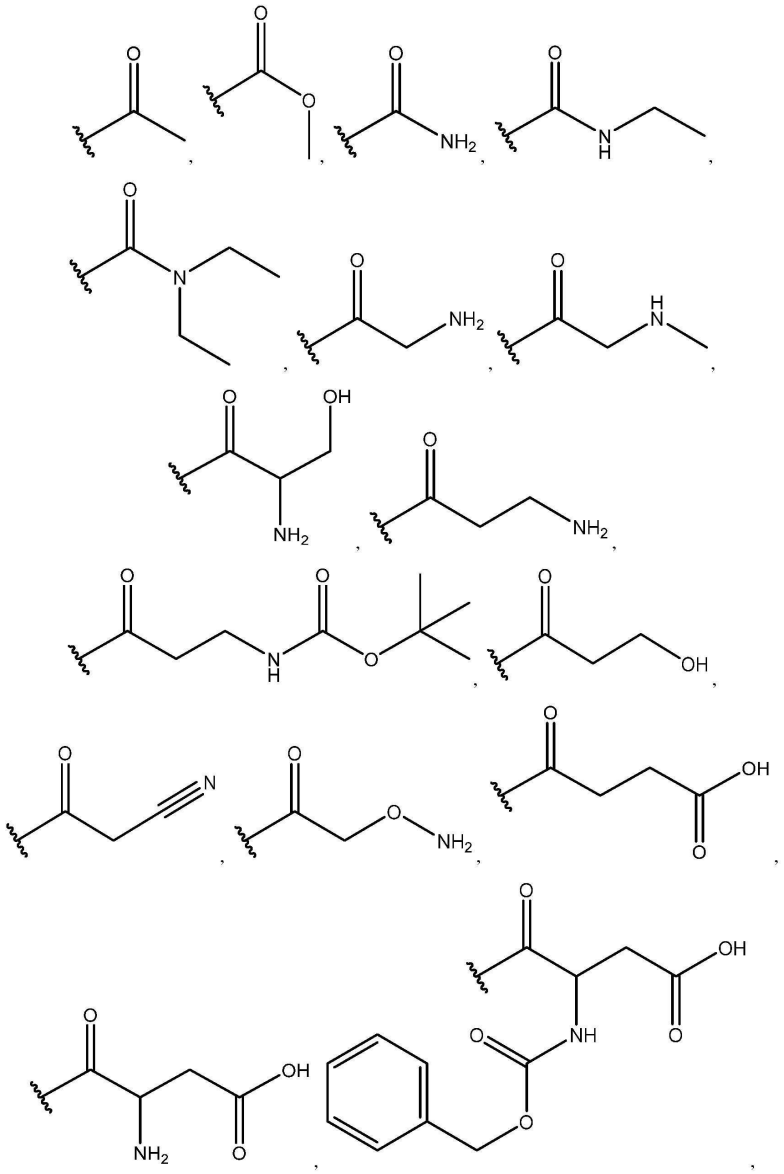
[0271] 일부 구현예에서, R^{6A} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{6A} 는 H 이다. 일부 구현예에서, R^{6A} 는 H 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{6A} 는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{6A} 는 $-CH_3$ 이다.

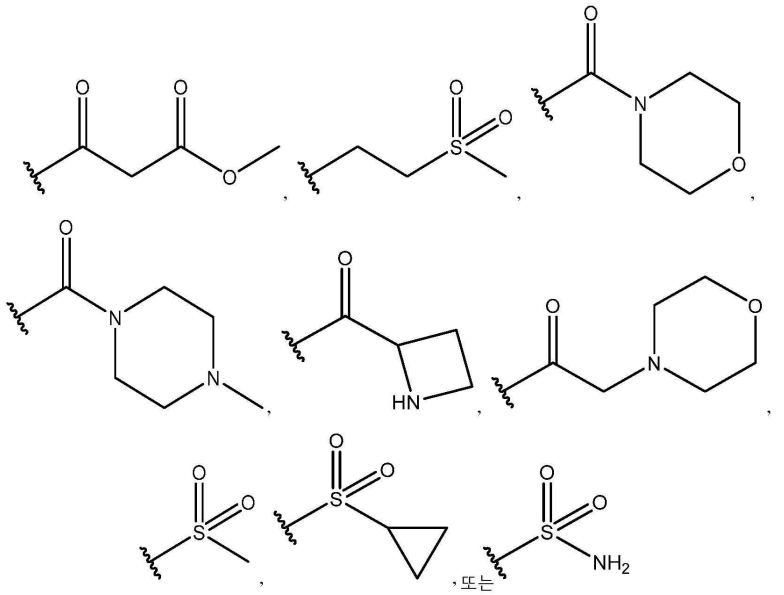
[0272] 일부 구현예에서, R^{7A} 는 $-S(=O)_2R^{A}$, $-S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)R^{71A}$, $-C(=O)OR^{72A}$, $-C(=O)NR^{A}OR^{A}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_8 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{7A} 는 $-S(=O)_2R^{A}$ $S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)R^{71A}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_8 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{7A} 는 $-S(=O)_2R^{A}$, $-S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)R^{71A}$, $-C(=O)OR^{72A}$, $-C(=O)NR^{A}OR^{A}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_8 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_8 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{7A} 는 $-S(=O)_2R^{A}$ $S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)R^{71A}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_8 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{7A} 는 $-S(=O)_2R^{A}$ $S(=O)_2NR^{A}R^{A}$, $-C(=O)R^{71A}$, 치환된 또는 비치환된 포화된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_8 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{7A} 는 치환된 또는 비치환된 포화된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{7A} 는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_8 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{7A} 는 $-C(=O)R^{71A}$, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{7A} 는

[0273] 



[0274]

[0275] 

[0276] 
,또는 이다.

[0277] 일부 구현예에서, 각각의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이거나, 또는 동일한 원

자 상의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 연결되어 시클로알킬을 형성하거나, 또는 동일한 원자 상의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 함께 취해져 옥소를 형성한다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이거나, 또는 동일한 원자 상의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 함께 취해져 옥소를 형성한다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 독립적으로 H 또는 메틸이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{10A} 및 R^{11A} 는 독립적으로 H 이다.

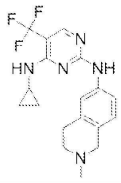
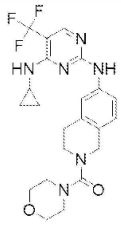
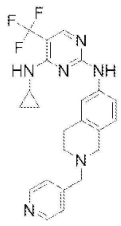
[0278] 일부 구현예에서, n^A 는 1 이고 m^A 는 1 이다. 일부 구현예에서, n^A 는 1 이고 m^A 는 2 이다. 일부 구현예에서, n^A 는 2 이고 m^A 는 1 이다.

[0279] 다양한 변수에 대해 상기 기재된 기의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 명세서 전반에 걸쳐, 이의 기 및 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하기 위해 당업자에 의해 선택된다.

[0280] 화학식 I 의 예시적인 화합물 및 관련 유사체를 표 1 에 나타낸다 (ULK1 억제 어세이에 대한 그의 각각의 IC_{50} 값과 함께). ADP Glo 어세이의 경우, IC_{50} 은 nM 으로 나타내어지며, A 는 IC_{50} < 1 nM 을 나타내고, B 는 10 nM > IC_{50} > 1 nM 을 나타내고, C 는 IC_{50} > 10 nM 을 나타낸다. NT 는 화합물을 시험하지 않았음을 나타낸다. ULK1 억제 어세이를 25 uM ATP (Sigma-Aldrich A7699) 의 존재 하에 2 ug/mL 재조합 인간 ULK1 단백질 (1-649, SignalChem #U01-11G) 및 80 ug/mL 미엘린 염기성 단백질 (MBP, Sigma-Aldrich #M1891) 을 함유하는 5 uL 반응 부피로 수행하였다. ULK 1 억제를 1 시간 후 평가하였다. 화합물을 3-배 연속 희석 및 30 uM 의 출발 용량으로 16-용량 IC_{50} 모드에서 삼반복으로 시험하였다. 비선택적 단백질 키나아제 억제제인 스타우로스포린을 양성 대조군으로서 어세이에 사용하였다.

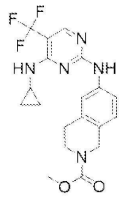
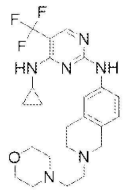
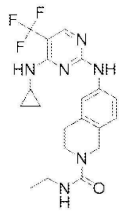
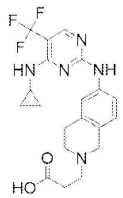
[0281] IC_{50} 을 또한 하기 프로토콜에 따라 ULK1 NanoBRET 어세이에 의해 측정하였다: 인간 배아 신장 세포 (HEK293T) 를 jetPRIME 트랜스펙션 시약 (Polyplus Transfection #114-15) 을 사용하여 NanoLuc®-ULK1 Fusion Vector (Promega #NV2211) 로 트랜스펙션시켰다. 24 시간 후, 세포를 트립신처리하고 Opti-MEM® I (1X), 환원 혈청 배지 (Reduced Serum Medium) (Gibco, #11058-021) 에 재현탁하였다. 대략적으로, 웰 당 7,000 개 세포 (34 μL 총 부피) 를 비결합 표면 384 웰 플레이트에 재플레이팅하였다. 완전 NanoBRET 20X Tracer K-5 시약을 제조사의 지시에 따라 제조하고, 2 μL 를 384 플레이트의 (어세이 플레이트) 의 각 웰에 첨가하였다. 어세이 플레이트를 15 초 동안 700 rpm 에서 회전 진탕기 상에서 혼합하였다. 화합물을 100% DMSO 중 200X 최종 농도로 연속 희석한 다음, 어세이 배지 (Opti-MEM® I, 환원 혈청 배지) 중 10X 최종 농도로 희석하였다. 다음으로, 4 μL 10x 시험 화합물을 어세이 플레이트의 각 웰에 첨가한 후, 700 rpm 에서 15 초 동안 혼합하였다. 어세이 플레이트를 5% CO2 의 37 C 인큐베이터에서 2 시간 동안 인큐베이션한 다음, 15 분 동안 RT 로 평형화하였다. 20 μM 의 작업 농도로 사용될 60 μM 의 Extracellular NanoLuc® 억제제의 농도로 3X 완전 기질 플러스 억제제 용액 (Complete Substrate plus Inhibitor Solution) 을 제조사의 지시에 따라 제조하였다. 3X 완전 기질 플러스 억제제 용액을 혼합하고 웰 당 20 μL 를 어세이 플레이트에 첨가하고, RT 에서 2-3 분 동안 인큐베이션하였다. 공여체 방출 파장 (450 nm) 및 인수체 방출 파장 (610 nm) 을 어세이 호환성 발광계를 사용하여 측정하였다 (제조사의 명세서 참조).

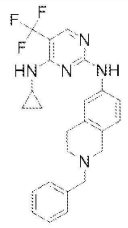
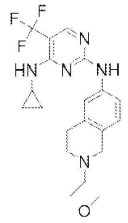
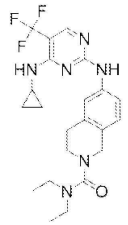
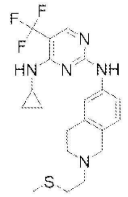
[0282] 표 1

화합물 번호	구조	ULK1 IC_{50} ADP Glo (A < 1 nM, 1 nM < B < 10 nM, C > 10 nM)	ULK1 IC_{50} NanoBRET (A < 100 nM, B > 100 nM)
A1		A	
A2		B	
A3		A	

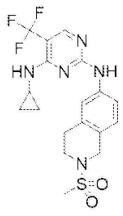
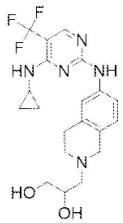
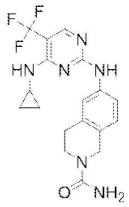
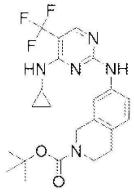
[0283]

[0284]

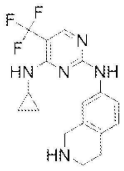
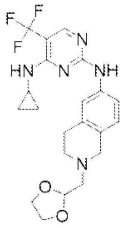
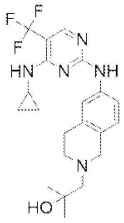
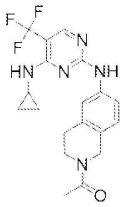
A4		B	
A5		A	
A6		B	
A7		A	

A8		A	
A9		B	
A10		B	
A11		A	

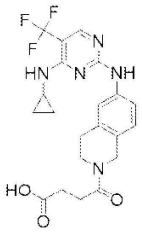
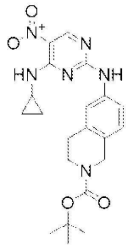
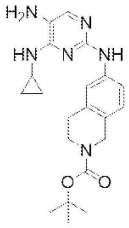
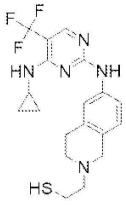
[0285]

A12		B	
A13		C	
A14		B	
A15		B	

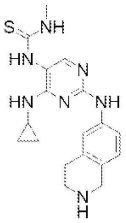
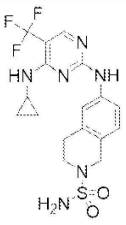
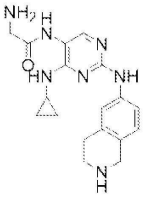
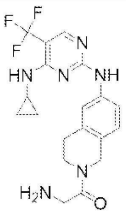
[0286]

A16		A	
A17		A	
A18		A	
A19		A	A

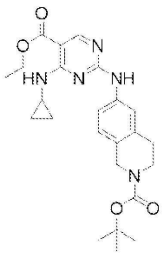
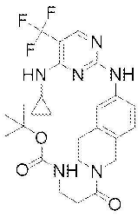
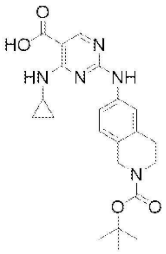
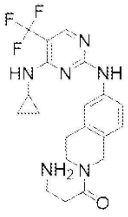
[0287]

A20		A	
A21		C	
A22		C	
A23		A	

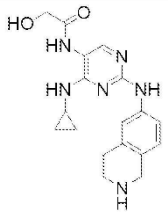
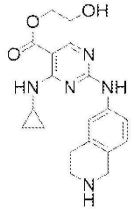
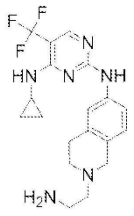
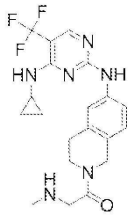
[0288]

A24		C	
A25		A	
A26		C	
A27		A	

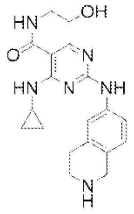
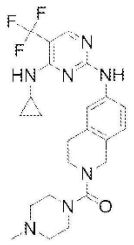
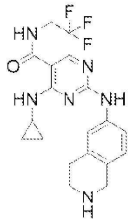
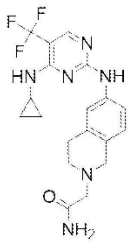
[0289]

A28		C	
A29		A	
A30		C	
A31		A	

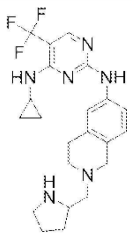
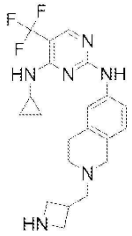
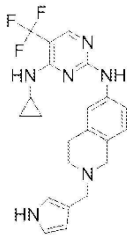
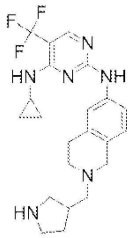
[0290]

A32			
A33		C	
A34		A	
A35		A	

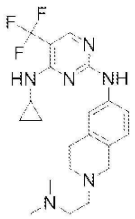
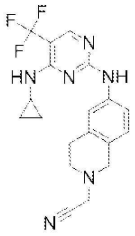
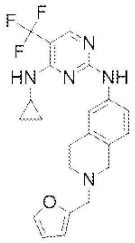
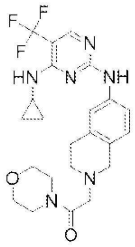
[0291]

A36		C	
A37		A	
A38		C	
A39		C	

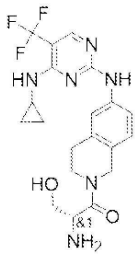
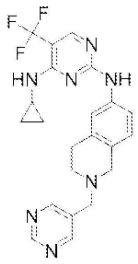
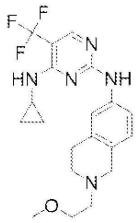
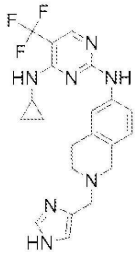
[0292]

A40		B	
A41		A	
A42		A	
A43		A	

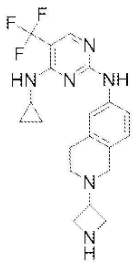
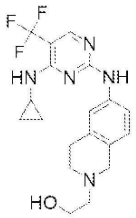
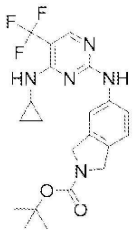
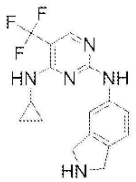
[0293]

A44		A	
A45		A	
A46		A	
A47		A	A

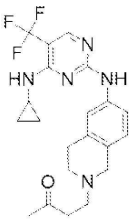
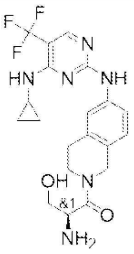
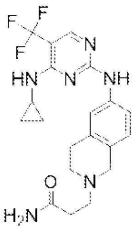
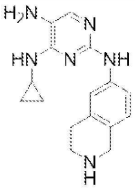
[0294]

A48		A	
A49		A	
A50		A	
A51		A	A

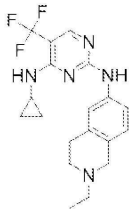
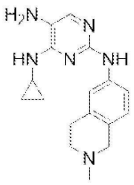
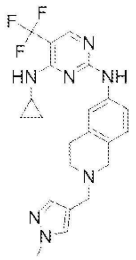
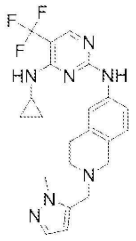
[0295]

A52		A	
A53		A	
A54		B	
A55		A	A

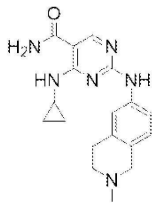
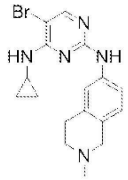
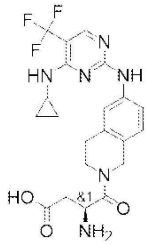
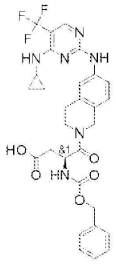
[0296]

A56		A	
A57		B	
A58		A	
A59		C	

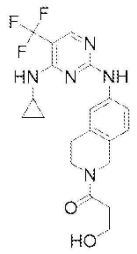
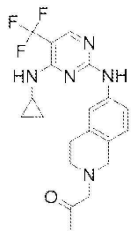
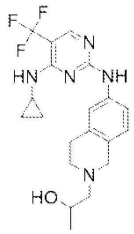
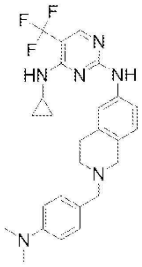
[0297]

A60		B	
A61		C	
A62		A	
A63		A	

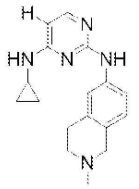
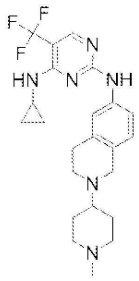
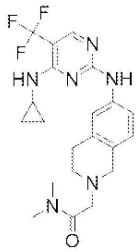
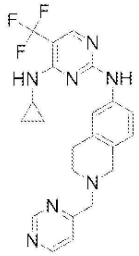
[0298]

A64		A	
A65		A	
A66		A	
A67		A	

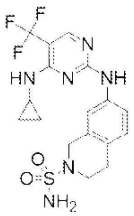
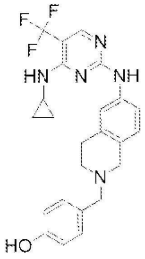
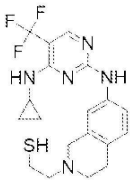
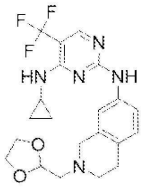
[0299]

A68		A	
A69		A	
A70		A	
A71		A	

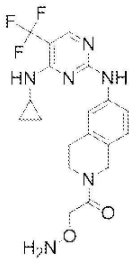
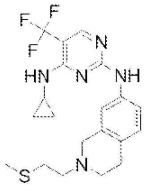
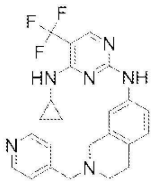
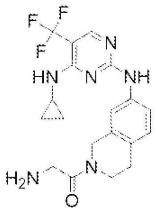
[0300]

A72		C	
A73		A	
A74		A	
A75		A	

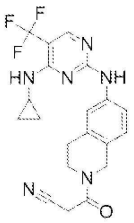
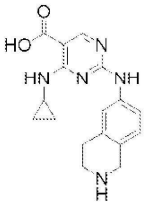
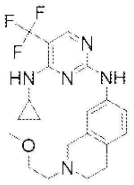
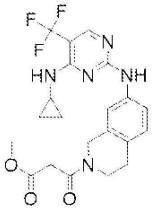
[0301]

A76		B	
A77		A	
A78		A	
A79		B	

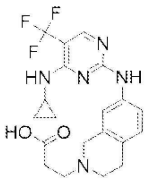
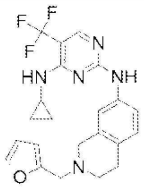
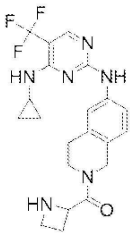
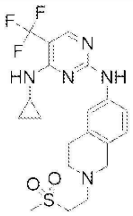
[0302]

A80		B	
A81		A	
A82		A	
A83		B	

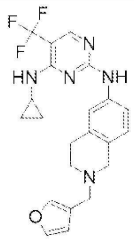
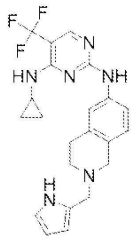
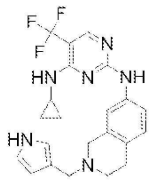
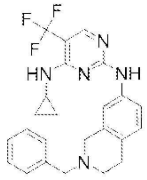
[0303]

A84		B	B
A85		C	
A86		A	
A87		B	

[0304]

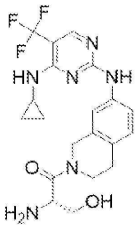
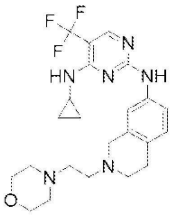
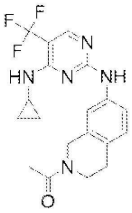
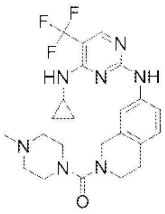
A88		B	
A89		B	
A90		B	
A91		B	

[0305]

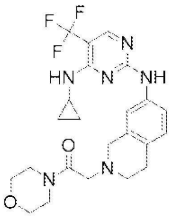
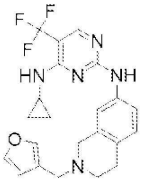
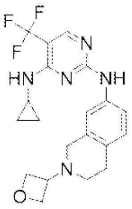
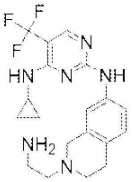
A92		B	
A93		B	
A94		B	
A95		C	

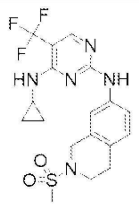
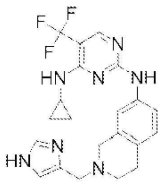
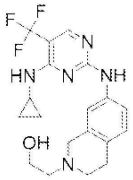
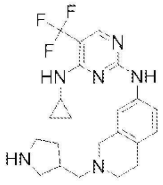
[0306]

[0307]

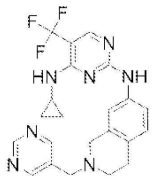
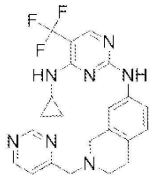
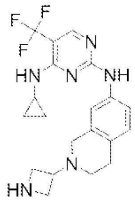
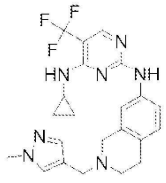
A96		C	
A97		B	
A98		B	
A99		B	

[0308]

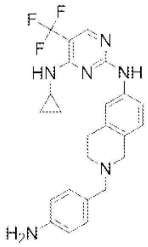
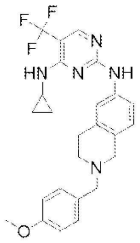
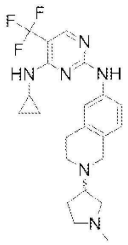
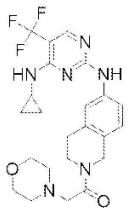
A100		A	
A101		A	
A102		B	
A103		B	

A104		B	
A105		B	
A106		B	
A107		C	

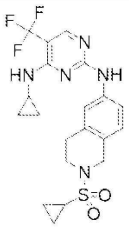
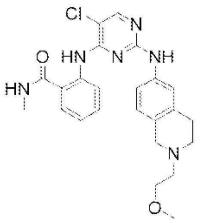
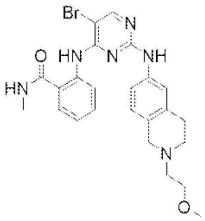
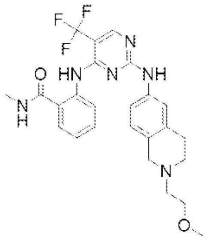
[0309]

A108		A	
A109		A	
A110		A	
A111		B	

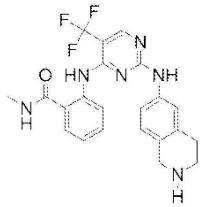
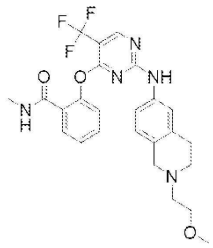
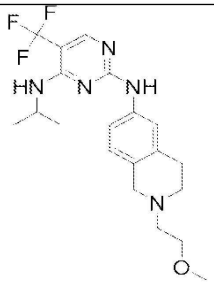
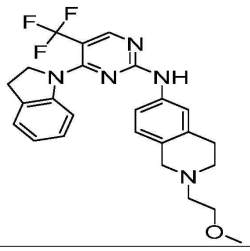
[0310]

A112		C	
A113		A	
A114		A	
A115		B	

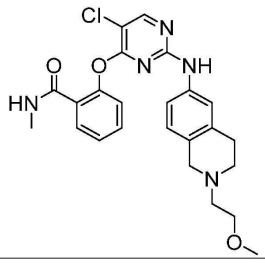
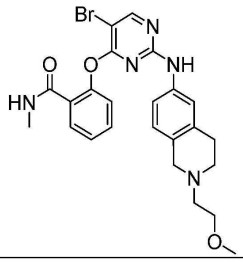
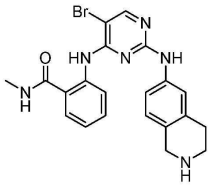
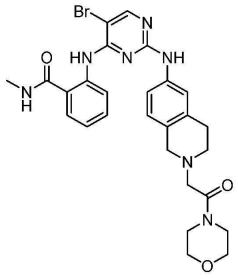
[0311]

A116		B	
A117		B	A
A118		B	A
A119		B	A

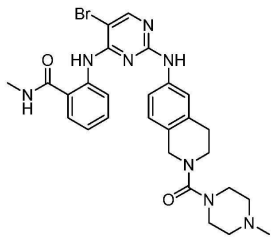
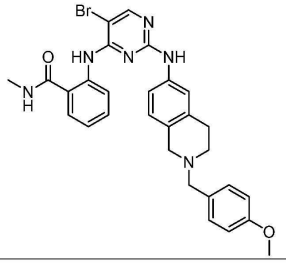
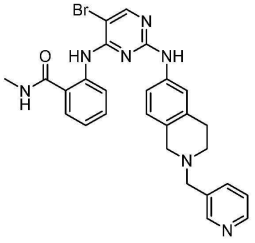
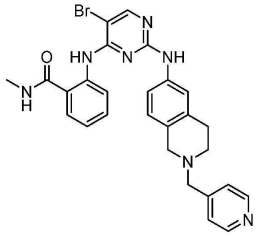
[0312]

A120		B	A
A121		C	
A122		B	A
A123		C	

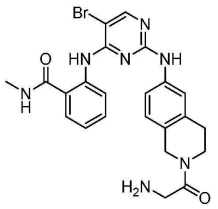
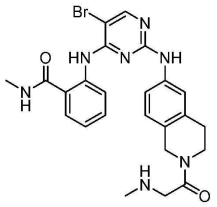
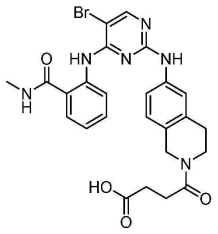
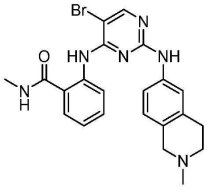
[0313]

A124		C	
A125		C	
A126		C	
A127		C	

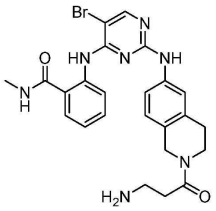
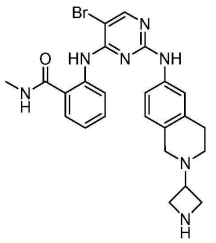
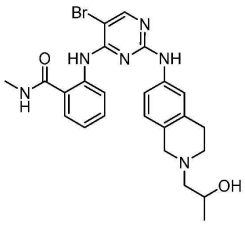
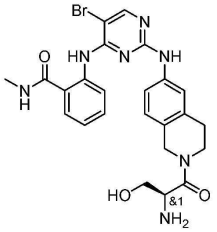
[0314]

A128		C	
A129		C	
A130		C	
A131		C	

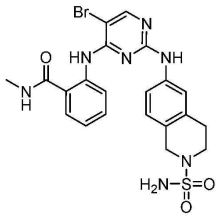
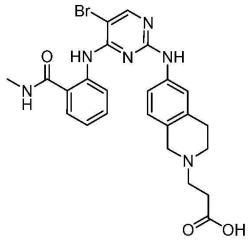
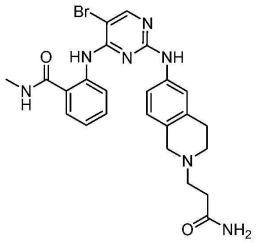
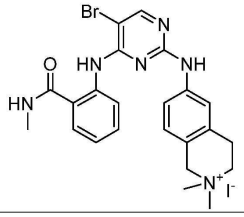
[0315]

A132		C	
A133		C	
A134		C	
A135		C	

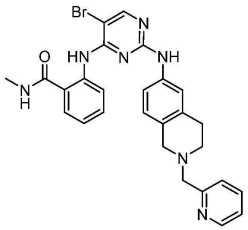
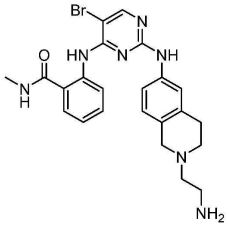
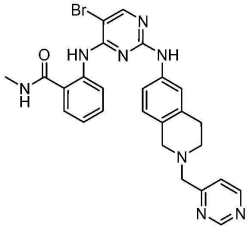
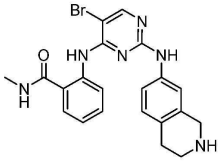
[0316]

A136		C	
A137		C	
A138		C	
A139		C	

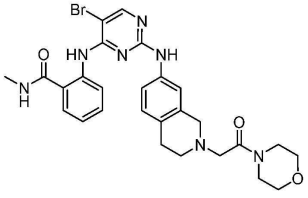
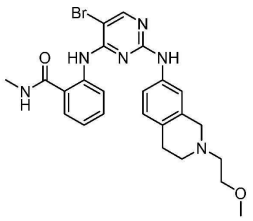
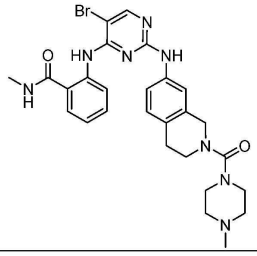
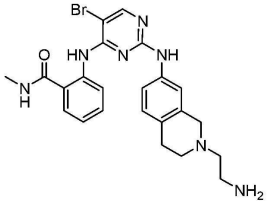
[0317]

A140		C	
A141		C	
A142		C	
A143		C	

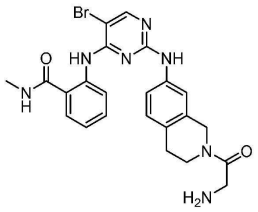
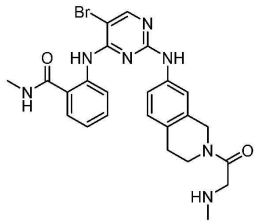
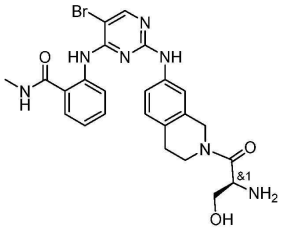
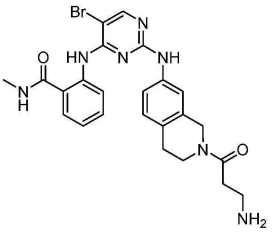
[0318]

A144		C	
A145		C	
A146		C	
A147		C	

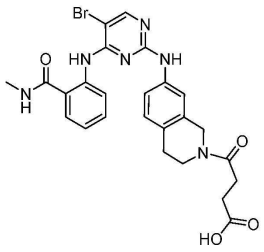
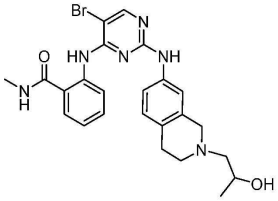
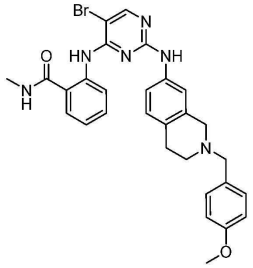
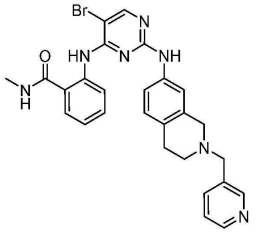
[0319]

A148		C	
A149		C	
A150		C	
A151		C	

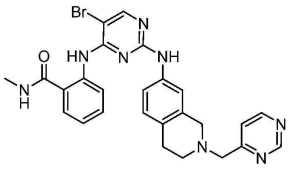
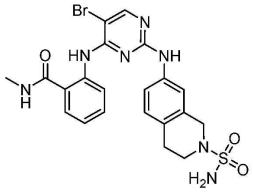
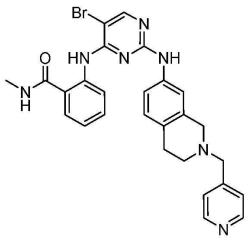
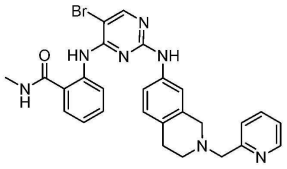
[0320]

A152		C	
A153		C	
A154		C	
A155		C	

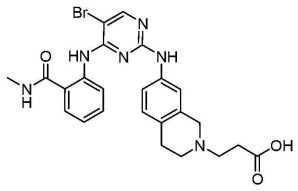
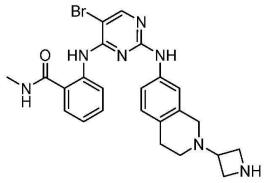
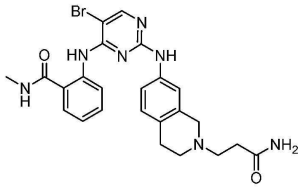
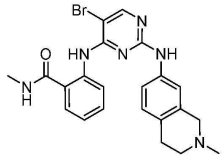
[0321]

A156		C	
A157		C	
A158		C	
A159		C	

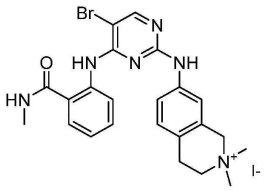
[0322]

A160		C	
A161		C	
A162		C	
A163		C	

[0323]

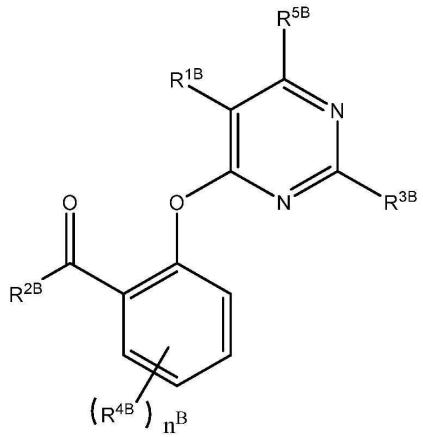
A164		C	
A165		C	
A166		C	
A167		C	

[0324]

A168		C	

[0325]

[0326] 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 것은 하기 화학식 (IIB) 의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:



[0327]

[0328] 화학식 (IIB)

[0329] 식 중:

[0330] R^{1B} 는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 할로알킬이고;

[0331] R^{2B} 는 치환된 C_2 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10} 알킬, $-NR^{21B}R^{22B}$, 또는 $-OR^{23B}$ 이고;

[0332] R^{3B} 는 $-OR^{31B}$, $-SR^{31B}$, 또는 $-NR^{32B}R^{33B}$ 이고;

[0333] 각각의 R^{4B} 는 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-OR^{B}$, $-SR^{B}$, $-S(=O)R^{B}$, $-S(=O)_2R^{B}$, $-NO_2$, $-NR^{B}R^{B}$, $-NR^{B}S(=O)_2R^{B}$, $-S(=O)_2NR^{B}R^{B}$, $-C(=O)R^{B}$, $-OC(=O)R^{B}$, $-C(=O)C(=O)R^{B}$, $-C(=O)OR^{B}$, $-C(=O)NR^{B}OR^{B}$, $-OC(=O)OR^{B}$, $-C(=O)NR^{B}R^{B}$, $-OC(=O)NR^{B}R^{B}$, $-NR^{B}C(=O)NR^{B}R^{B}$, $-NR^{B}S(=O)_2NR^{B}R^{B}$, $-NR^{B}C(=O)R^{B}$, $-NR^{B}C(=O)OR^{B}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0334] R^{5B} 는 H 또는 할로겐이고;

[0335] R^{21B} 는 $-OR^{26B}$, $NR^{27B}R^{28B}$, 치환된 메틸, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10} 알킬이고;

[0336] R^{22B} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; 또는

[0337] R^{21B} 및 R^{22B} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 O, N 및 S 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가의 헤테로원자를 함유하는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0338] R^{23B} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

[0339] R^{26B} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

[0340] R^{27B} 및 R^{28B} 는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; 또는

[0341] R^{27B} 및 R^{28B} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0342] R^{31B} 는 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0343] R^{32B} 는 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

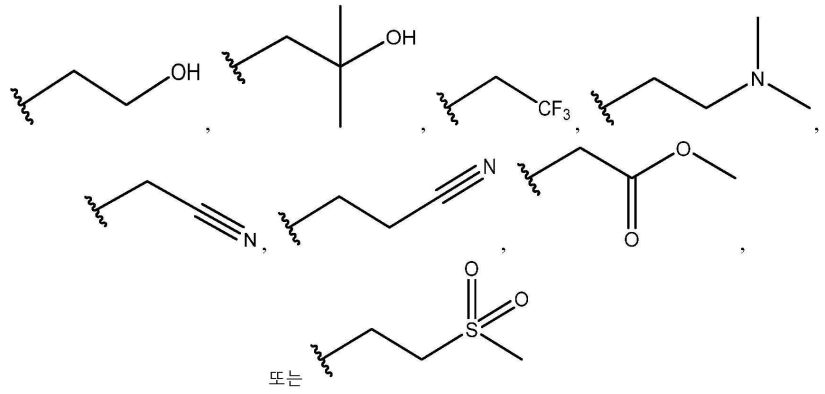
[0344] R^{33B} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; 또는

[0345] R^{32B} 및 R^{33B} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0346] 각각의 R^B 는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0347] n^B 는 0 내지 4 의 정수임.

[0348] 일부 구현예에서, R^{1B} 는 할로겐 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{1B} 는 Cl, Br, 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{1B} 는 $-CF_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{1B} 는 Br 이다. 일부 구현예에서, R^{1B} 는 Cl 이다.

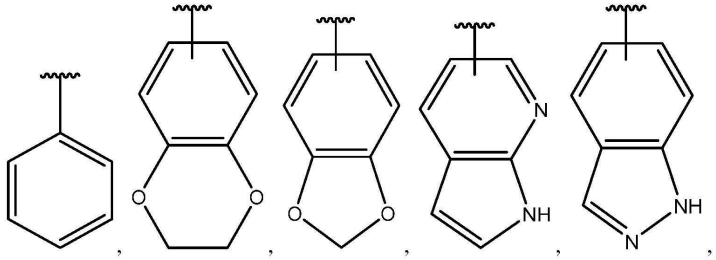
[0349] 일부 구현예에서, R^{1B} 는 $-NR^{21B}R^{22B}$ 또는 $-OR^{23B}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{2B} 는 $-NR^{21B}R^{22B}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{21B} 는 치환된 메틸 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{21B} 는 치환된 메틸 또는 치환된 C_2-C_4 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{21B} 는 치환된 C_2-C_4 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{21B} 는 

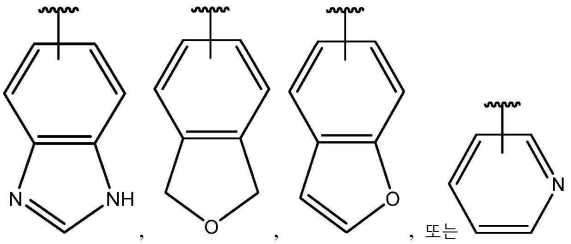
이다.

[0350] 일부 구현예에서, R^{22B} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{22B} 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{22B} 는 H 이다. 일부 구현예에서, R^{22B} 는 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 이다.

[0351] 일부 구현예에서, R^{2B} 는 $-OR^{23B}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{23B} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{23B} 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{23B} 는 H 이다. 일부 구현예에서, R^{23B} 는 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 이다.

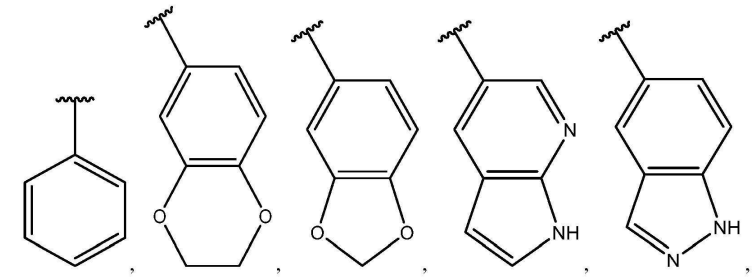
[0352] 일부 구현예에서, R^{3B} 는 $-NR^{32B}R^{33B}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{32B} 는 5- 또는 6-원 고리와 융합된 치환된 또는 비치환된 아릴이다. 일부 구현예에서, R^{32B} 는 5- 또는 6-원 고리와 융합된 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^{32B} 는 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은

[0353] 

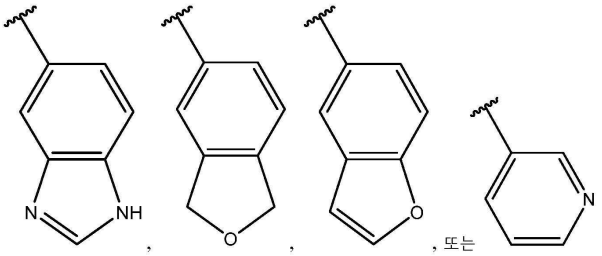
[0354] 

, , , 또는 이다.

[0355] 일부 구현예에서, R^{32B} 는 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은

[0356] 

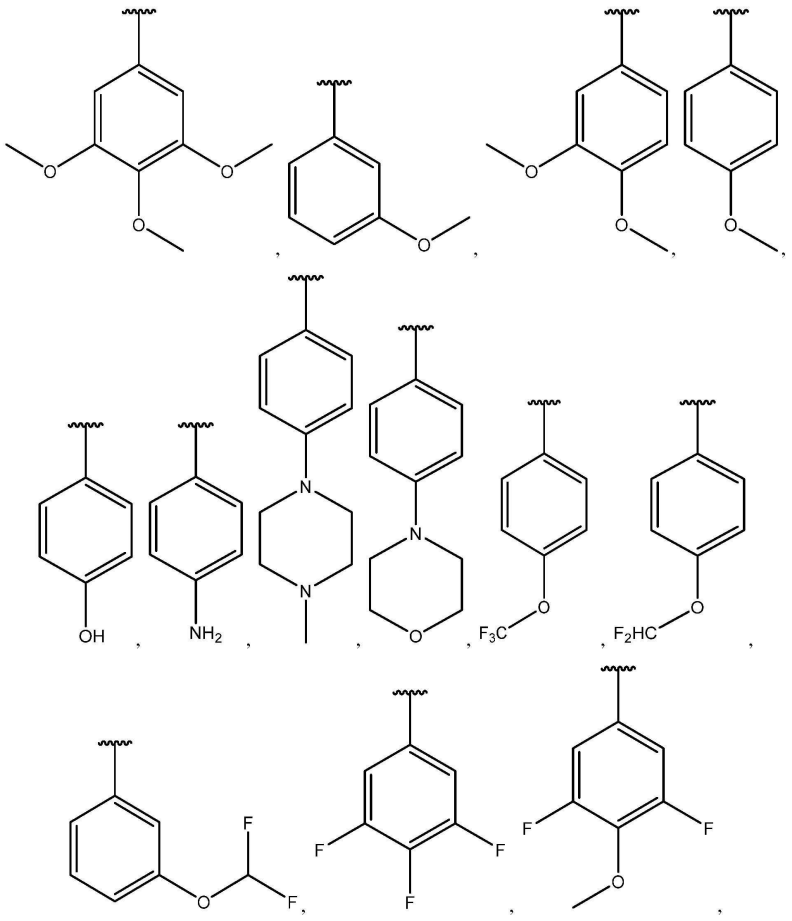
, , , , , ,

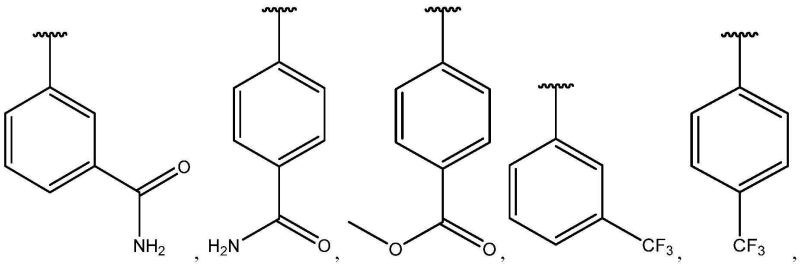
[0357] 

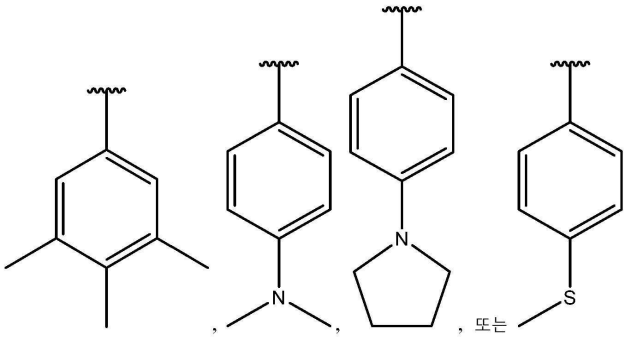
, , , 또는 이다.

[0358] 일부 구현예에서, R^{32B} 는 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0359] 일부 구현예에서, R^{32B} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^B$, $-SR^B$, $-S(=O)R^B$, $-S(=O)_2R^B$, $-NO_2$, $-NR^BR^B$, $-NR^BS(=O)_2R^B$, $-S(=O)_2NR^BR^B$, $-C(=O)R^B$, $-OC(=O)R^B$, $-C(=O)C(=O)R^B$, $-C(=O)OR^B$, $-C(=O)NR^BOR^B$, $-OC(=O)OR^B$, $-C(=O)NR^BR^B$, $-OC(=O)NR^BR^B$, $-NR^BC(=O)NR^BR^B$, $-NR^BS(=O)_2NR^BR^B$, $-NR^BC(=O)R^B$, $-NR^BC(=O)OR^B$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로 선택적으로 치환된 아릴이다. 일부 구현예에서, R^{32B} 는 하나 이상의 할로겐, -CN, $-OR^B$, $-SR^B$, $-S(=O)R^B$, $-S(=O)_2R^B$, $-NO_2$, $-NR^BR^B$, $-NR^BS(=O)_2R^B$, $-S(=O)_2NR^BR^B$, $-C(=O)R^B$, $-OC(=O)R^B$, $-C(=O)C(=O)R^B$, $-C(=O)OR^B$, $-C(=O)NR^BOR^B$, $-OC(=O)OR^B$, $-C(=O)NR^BR^B$, $-OC(=O)NR^BR^B$, $-NR^BC(=O)NR^BR^B$, $-NR^BS(=O)_2NR^BR^B$, $-NR^BC(=O)R^B$, $-NR^BC(=O)OR^B$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로 선택적으로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R^{32B} 는

[0360] 

[0361] 

[0362] 
, 또는 이다.

[0363] 일부 구현예에서, R^{33B} 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{33B} 는 H 또는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{33B} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{33B} 는 H 이다. 일부 구현예에서, R^{33B} 는 $-CH_3$ 이다.

[0364] 일부 구현예에서, R^{4B} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^B$, $-C(=O)R^B$, $-OC(=O)R^B$, $-OC(=O)OR^B$, $-C(=O)NR^BR^B$,

$-OC(=O)NR^{B}R^{B}$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{4B} 는 독립적으로 할로겐, $-OR^{B}$, 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{4B} 는 독립적으로 $-OR^{B}$ 이다.

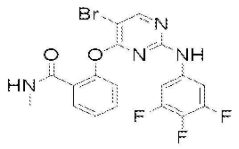
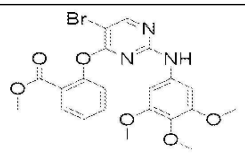
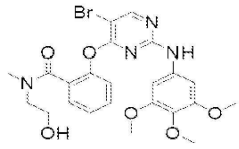
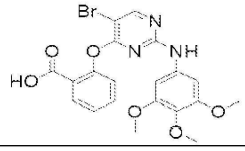
[0365] 일부 구현예에서, n^{B} 는 0, 1, 또는 2 이다. 일부 구현예에서, n^{B} 는 0 또는 1 이다. 일부 구현예에서, n^{B} 는 0 이다. 일부 구현예에서, n^{B} 는 1 이다. 일부 구현예에서, n^{B} 는 2 이다. 일부 구현예에서, n^{B} 는 3 이다. 일부 구현예에서, n^{B} 는 4 이다.

[0366] 일부 구현예에서, R^{5B} 는 H 또는 F 이다. 일부 구현예에서, R^{5B} 는 H 이다. 일부 구현예에서, R^{5B} 는 F 이다.

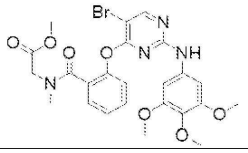
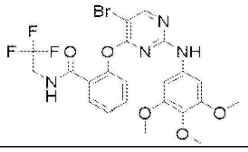
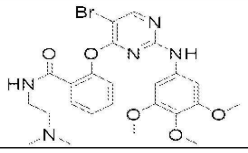
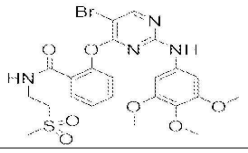
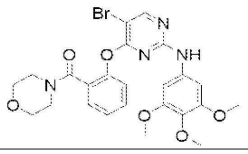
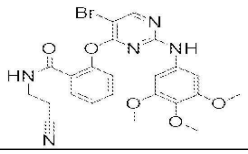
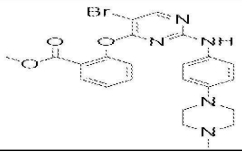
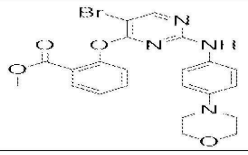
[0367] 다양한 변수에 대해 상기 기재된 기의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 명세서 전반에 걸쳐, 이의 기 및 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하기 위해 당업자에 의해 선택된다.

[0368] 화학식 II 의 예시적인 화합물 및 관련 유사체를 표 2 에 나타낸다 (ULK1 억제 어세이에 대한 그의 각각의 IC_{50} 값과 함께). IC_{50} 은 nM 으로 나타내어지며, A 는 IC_{50} < 100 nM 을 나타내고, B 는 1000 nM > IC_{50} > 20 nM 을 나타내고, C 는 IC_{50} > 1000 nM 을 나타낸다. NT 는 화합물을 시험하지 않았음을 나타낸다.

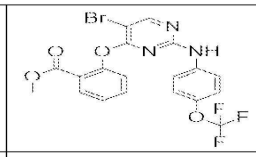
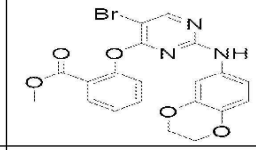
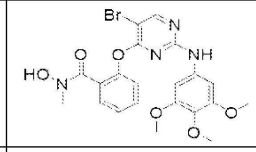
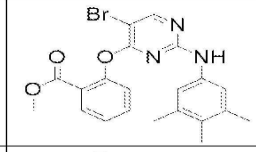
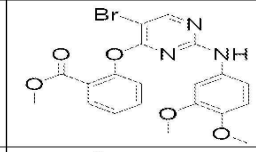
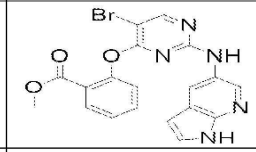
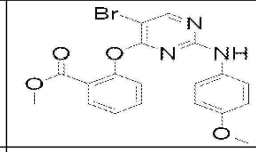
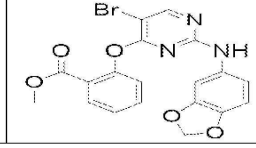
[0369] 표 2

화합물 번호	구조	ULK1 IC50 ADP-Glo (A < 100 nM, 100nM < B < 1000 nM, C > 1000 nM)
B1		C
B2		A
B3		B
B4		B

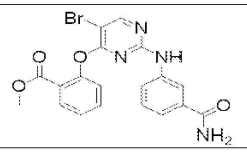
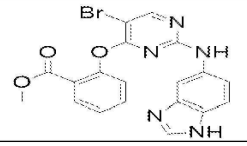
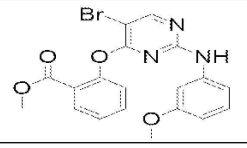
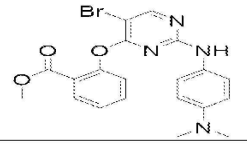
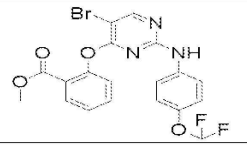
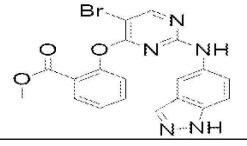
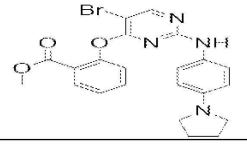
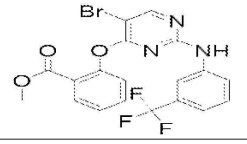
[0370]

B5		B
B6		B
B7		C
B8		C
B9		C
B10		C
B11		A
B12		C

[0371]

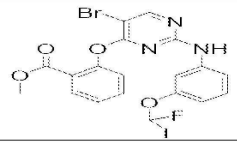
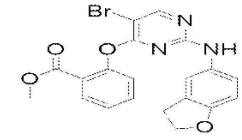
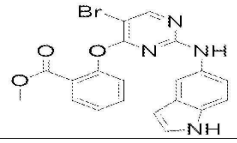
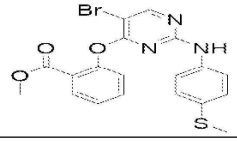
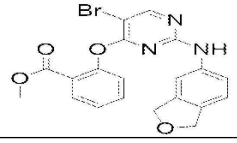
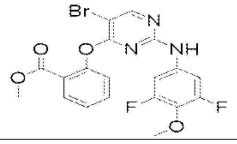
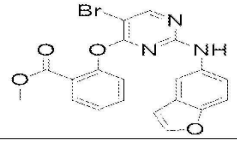
B13		C
B14		C
B15		A
B16		C
B17		C
B18		C
B19		C
B20		C

[0372]

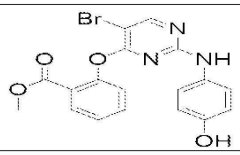
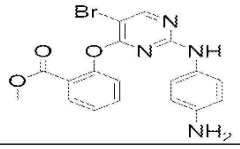
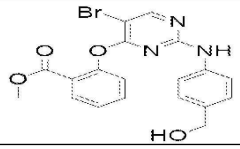
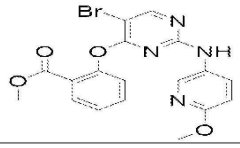
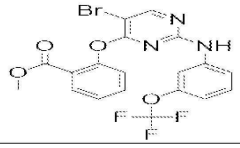
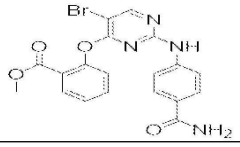
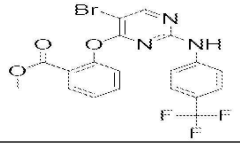
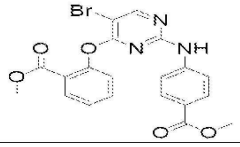
B21		C
B22		C
B23		C
B24		B
B25		C
B26		B
B27		C
B28		C

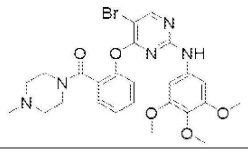
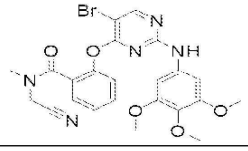
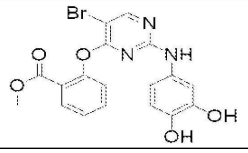
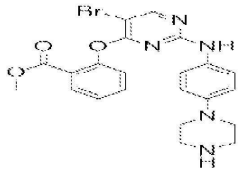
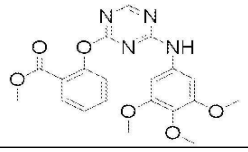
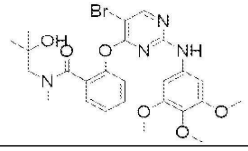
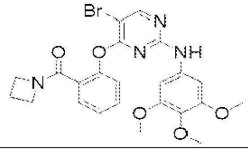
[0373]

[0374]

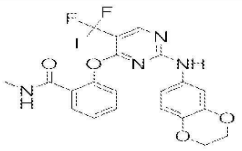
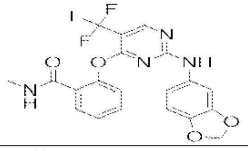
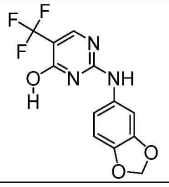
B29		C
B30		C
B31		C
B32		C
B33		C
B34		C
B35		C

[0375]

B36		C
B37		B
B38		C
B39		C
B40		C
B41		C
B42		C
B43		C

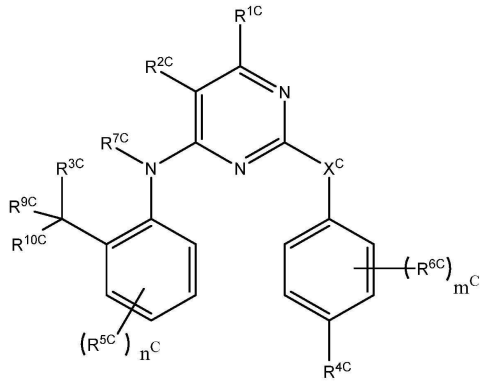
B44		C
B45		B
B46		C
B47		C
B48		C
B49		C
B50		C

[0376]

B51		C
B52		C
B53		C

[0377]

[0378] 하나의 양상에서, 본원에 제공되는 것은 하기 화학식 (IIIC) 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0379] 

[0380] 화학식 (IIIC)

[0381] 식 중:

[0382] R^{1C} 는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 할로겐이고;

[0383] R^{2C} 는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 할로알킬이고;

[0384] R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$, $-OR^{C}$, $-O(C=O)R^{C}$, $-O(C=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}(C=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}(C=O)R^{C}$, 또는 $-SR^{C}$ 이고;

[0385] R^{4C} 는 $-NR^{41C}R^{42C}$, $-OR^{43C}$, $-C(=O)OR^{44C}$, $-C(=O)NR^{C}R^{C}$, 또는 $-NR^{C}C(=O)R^{C}$ 이고;

[0386] 각각의 R^{5C} 및 R^{6C} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{C}$, $-SR^{C}$, $-S(=O)R^{C}$, $-S(=O)_2R^{C}$, $-NO_2$, $-NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}S(=O)_2R^{C}$, $-S(=O)_2NR^{C}R^{C}$, $-C(=O)R^{C}$, $-OC(=O)R^{C}$, $-C(=O)C(=O)R^{C}$, $-C(=O)OR^{C}$, $-C(=O)NR^{C}OR^{C}$, $-OC(=O)OR^{C}$, $-C(=O)NR^{C}R^{C}$, $-OC(=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}C(=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}S(=O)_2NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}C(=O)R^{C}$, $-NR^{C}C(=O)OR^{C}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0387] R^{7C} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

[0388] X^{C} 는 -O- 또는 $-NR^{8C}-$ 이고;

[0389] R^{8C} 는 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

[0390] R^{9C} 및 R^{10C} 는 각각 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0391] 또는 R^{9C} 및 R^{10C} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 시클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0392] R^{41C} 및 R^{42C} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^{45C} 로 선택적으로 치환되고;

[0393] 또는 R^{41C} 및 R^{42C} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0394] R^{43C} 는 수소, -CN, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^{45C} 로 선택적으로 치환되고;

[0395] R^{44C} 는 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된

헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0396] 각각의 R^{45C} 는 독립적으로 옥소, 할로겐, -CN, $-OR^{C}$, $-S(=O)_2R^{C}$, $-S(=O)_2NR^{C}R^{C}$, $-C(=O)R^{C}$, $-OC(=O)R^{C}$, $-C(=O)OR^{C}$, $-OC(=O)OR^{C}$, $-C(=O)NR^{C}R^{C}$, $-OC(=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}C(=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}C(=O)R^{C}$, 알킬, 할로알킬, 또는 히드록시알킬이고;

[0397] 각각의 R^{C} 는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

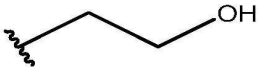
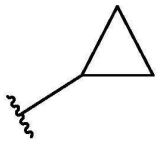
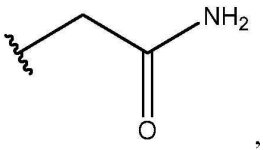
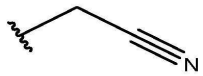
[0398] n^{C} 는 0 내지 4 의 정수이고;

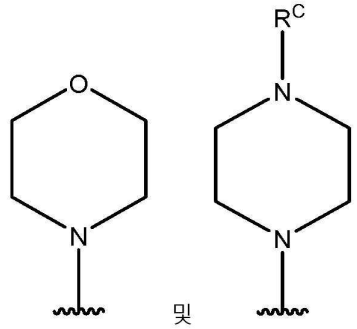
[0399] m^{C} 는 0 내지 4 의 정수이고;

[0400] 단, R^{4C} 가 -OMe 이고 R^{2C} 가 할로겐인 경우, R^{3C} 는 OH 가 아님.

[0401] 일부 구현예에서, R^{1C} 는 H 또는 할로겐이다. 일부 구현예에서, R^{1C} 는 H 또는 F 이다. 일부 구현예에서, R^{1C} 는 H 이다. 일부 구현예에서, R^{1C} 는 F 이다.

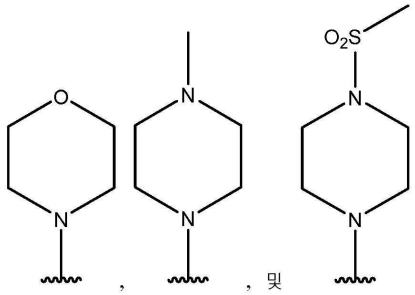
[0402] 일부 구현예에서, R^{2C} 는 할로겐 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 구현예에서, R^{2C} 는 Br, Cl, 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{2C} 는 Br 이다. 일부 구현예에서, R^{2C} 는 Cl 이다. 일부 구현예에서, R^{2C} 는 $-CF_3$ 이다.

[0403] 일부 구현예에서, R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$, $-OR^{C}$, $-O(C=O)R^{C}$, 또는 $-O(C=O)NR^{C}R^{C}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$ 또는 $-O(C=O)NR^{C}R^{C}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$ 이고, 각각의 R^{C} 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬이고, 또는 두 R^{C} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$ 이고, 각각의 R^{C} 는 H, ,  ,  ,  , 및  로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^{3C} 는 $-NR^{C}R^{C}$ 이고, 두 R^{C} 는 함께 취해져



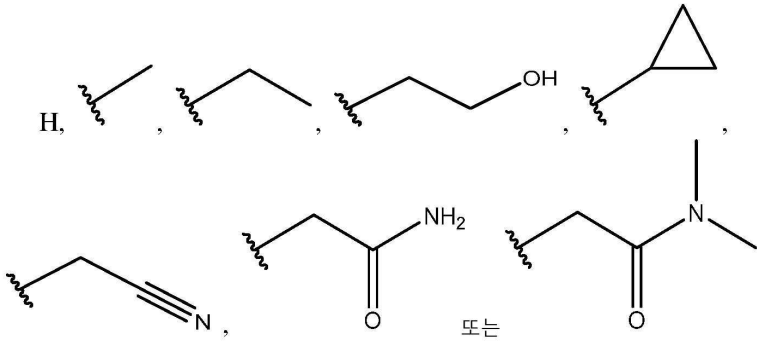
및

로부터 선택되는 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0405] 일부 구현예에서, R^{3C} 는 

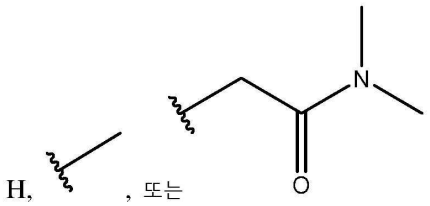
로부터 선택된다.

[0406] 일부 구현예에서, R^{3C} 는 $-OR^C$ 또는 $-O(C=O)R^C$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3C} 는 OR^C 이고, R^{3C} 의 R^C 는 수소, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^{3C} 는 $-OR^C$ 또는 $-O(C=O)R^C$ 이고, R^{3C} 의 R^C 는

[0407] 

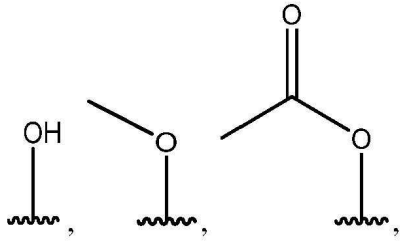
이다.

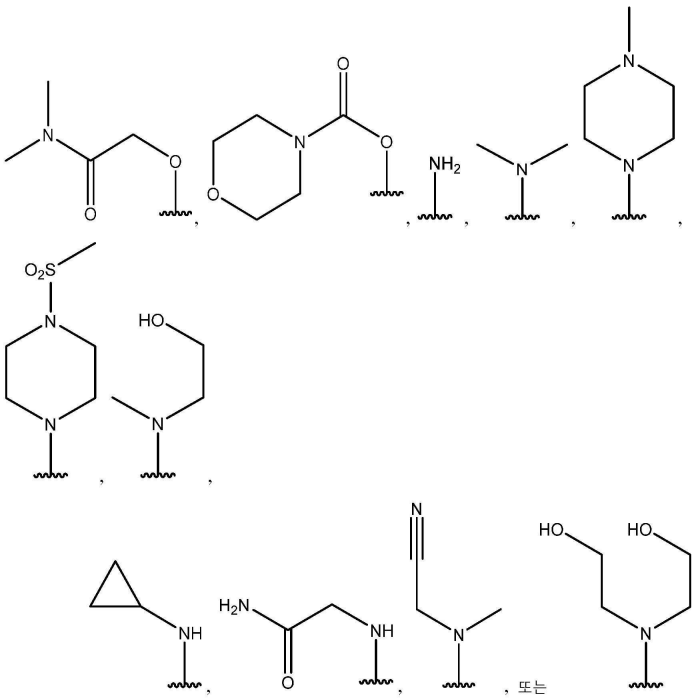
[0408] 일부 구현예에서, R^{3C} 는 $-OR^C$ 또는 $-O(C=O)R^C$ 이고, R^{3C} 의 R^C 는

[0409] 

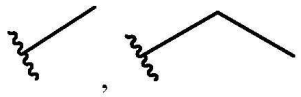
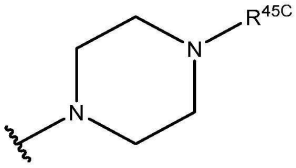
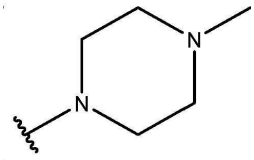
이다.

[0410] 일부 구현예에서, R^{3C} 는

[0411] 

[0412]  이다.

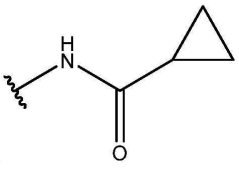
[0413] 일부 구현예에서, R^{4C} 는 $-NR^{41C}R^{42C}$, $-OR^{43C}$, $-C(=O)NR^{C}R^{C}$, 또는 $-NR^{C}C(=O)R^{C}$ 이다.

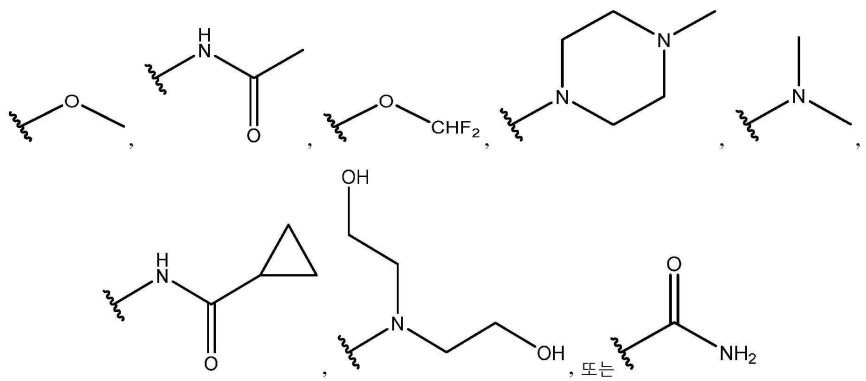
[0414] 일부 구현예에서, R^{4C} 는 $-NR^{41C}R^{42C}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고, 여기서 알킬 또는 시클로알킬은 하나 이상의 R^{45C} 또는 R^{41C} 로 선택적으로 치환되고, R^{42C} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 독립적으로 H,  또는 이다. 일부 구현예에서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성하고, 여기서 헤테로시클로알킬은  이다. 일부 구현예에서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취해져  을 형성한다.

[0415] 일부 구현예에서, R^{4C} 는 $-OR^{43C}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{43C} 는 수소 또는 하나 이상의 R^{45C} 로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{43C} 는 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, CH_2F, $-CHF_2$, 또는 CF_3 이다.

[0416] 일부 구현예에서, R^{4C} 는 $-C(=O)NR^{41C}R^{42C}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 각각 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 시클로알킬이고; 여기서 각각의 알킬 또는 시클로알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^{45C} 로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^{41C} 및 R^{42C} 는 각각 독립적으로 H, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 이다.

[0417] 일부 구현예에서, R^{4C} 는 $-NR^{C}C(=O)R^{C}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{4C} 는 $-NR^{C}C(=O)R^{C}$ 이고, R^{4C} 의 하나의 R^{C} 는 H 또는 $-CH_3$ 이고; R^{4C} 의 다른 R^{C} 는 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 시클로알킬이다.

일부 구현예에서, R^{4C} 는  이다. 일부 구현예에서, R^{4C} 는



[0418] 이다.

[0419] 일부 구현예에서, 각각의 R^{5C} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{C}$, $-NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}S(=O)_2R^{C}$, $-S(=O)_2NR^{C}R^{C}$, $-OC(=O)OR^{C}$, $-C(=O)NR^{C}R^{C}$, $-OC(=O)NR^{C}R^{C}$, $-NR^{C}C(=O)R^{C}$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{5C} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{C}$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{5C} 는 독립적으로 할로겐 또는 $-OR^{C}$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{5C} 는 독립적으로 $-O(C_1-C_6$ 알킬) 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{5C} 는 독립적으로 $-OCH_3$ 이다.

[0420] 일부 구현예에서, n^{C} 는 0, 1, 또는 2 이다. 일부 구현예에서, n^{C} 는 0 또는 1 이다. 일부 구현예에서, n^{C} 는 0 이다. 일부 구현예에서, n^{C} 는 1 이다. 일부 구현예에서, n^{C} 는 2 이다. 일부 구현예에서, n^{C} 는 3 이다.

[0421] 일부 구현예에서, 각각의 R^{6C} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{C}$, $-C(=O)R^{C}$, $-OC(=O)R^{C}-C(=O)OR^{C}$, $-OC(=O)OR^{C}$, $-OC(=O)NR^{C}R^{C}$, 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{6C} 는 독립적으로 할로겐 또는 $-OR^{C}$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{6C} 는 $-O(C_1-C_6$ 알킬) 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{6C} 는 $-OCH_3$ 이다.

[0422] 일부 구현예에서, m^{C} 는 0, 1, 또는 2 이다. 일부 구현예에서, m^{C} 는 2 이다. 일부 구현예에서, m^{C} 는 2 이고 각각의 R^{6C} 는 $-OCH_3$ 이다. 일부 구현예에서, m^{C} 는 0 또는 1 이다. 일부 구현예에서, m^{C} 는 0 이다. 일부 구현예에서, m^{C} 는 1 이다. 일부 구현예에서, m^{C} 는 3 이다.

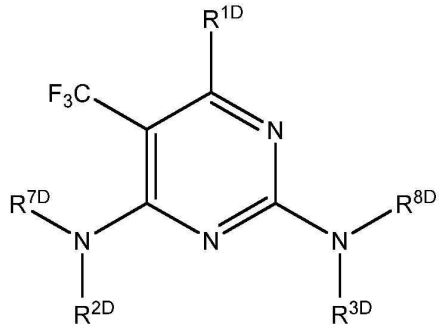
[0423] 일부 구현예에서, R^{7C} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{7C} 는 H 이다. 일부 구현예에서, R^{7C} 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{7C} 는 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0424] 일부 구현예에서, X^{C} 는 $-NR^{8}-$ 이다. 일부 구현예에서, R^{8C} 는 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{8C} 는 H 이다. 일부 구현예에서, R^{8C} 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{8C} 는 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0425] 일부 구현예에서, R^{9C} 및 R^{10C} 는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{9C} 및 R^{10C} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{9C} 는 $-CH_3$ 이고 R^{10C} 는 H 이다.

일부 구현예에서, R^{9C} 및 R^{10C} 는 각각 H 이다. 일부 구현예에서, R^{9C} 및 R^{10C} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이다.

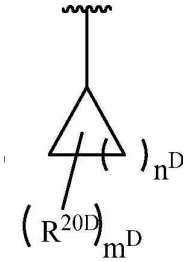
[0426] 하나의 양상에서, 본원에 제공되는 것은 하기 화학식 (IVD) 의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0427] 

[0428] 화학식 (IVD)

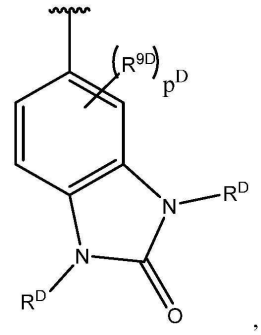
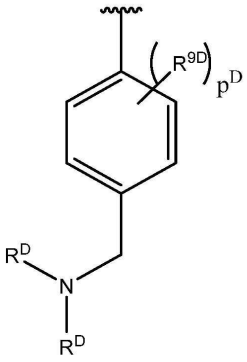
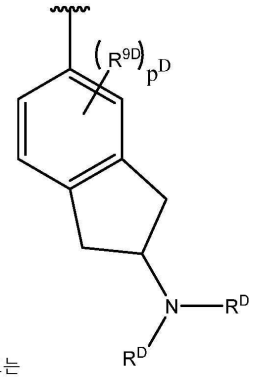
[0429] 식 중:

[0430] R^{1D} 는 H 또는 할로겐이고;

[0431] R^{2D} 는  이고;

[0432] m^D 는 1 내지 3 의 정수이고;

[0433] n^D 는 1 내지 6 의 정수이고;

[0434] R^{3D} 는  ,  , 또는  이고;

[0435] R^{7D} 및 R^{8D} 는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

[0436] 각각의 R^{9D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, $-S(=O)_2R^D$, $-NR^DR^D$, $-S(=O)_2NR^DR^D$, $-C(=O)R^D$, $-OC(=O)R^D$, $-C(=O)OR^D$, $-OC(=O)OR^D$, $-C(=O)NR^DR^D$, $-OC(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)R^D$, 알킬, 할로알킬, 또는 히드록

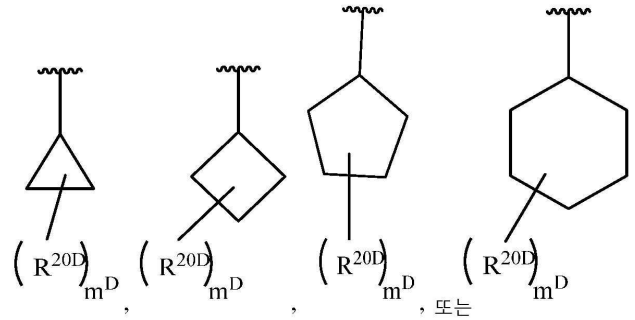
시알킬이고;

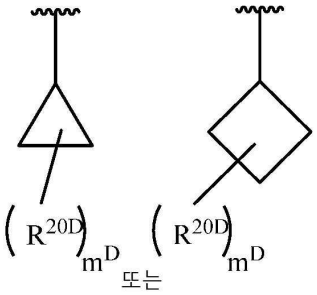
[0437] p^D 는 0 내지 2 의 정수이고;

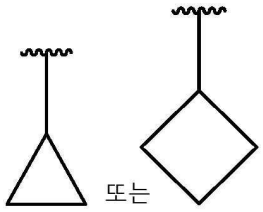
[0438] 각각의 R^{20D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, $-S(=O)_2R^D$, $-S(=O)_2NR^DR^D$, $-C(=O)R^D$, $-OC(=O)R^D$, $-C(=O)OR^D$, $-OC(=O)OR^D$, $-OC(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)R^D$, 알킬, 할로알킬, 또는 히드록시알킬이고;

[0439] 각각의 R^D 는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴임.

[0440] 일부 구현예에서, R^{1D} 는 H 또는 플루오린이다. 일부 구현예에서, R^{1D} 는 H 이다. 일부 구현예에서, R^{1D} 는 플루오린이다.

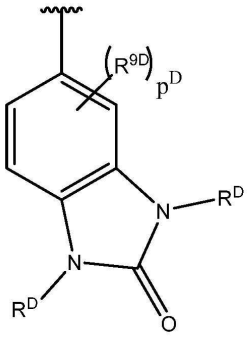
[0441] 일부 구현예에서, R^{2D} 는  , 또는 이다.

[0442] 일부 구현예에서, R^2 는  또는 이다.

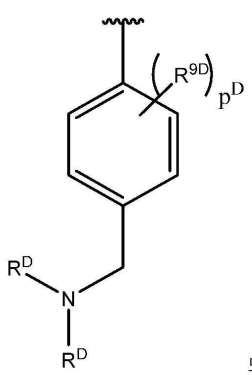
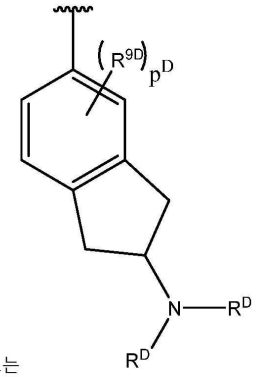
[0443] 일부 구현예에서, R^2 는  또는 이다.

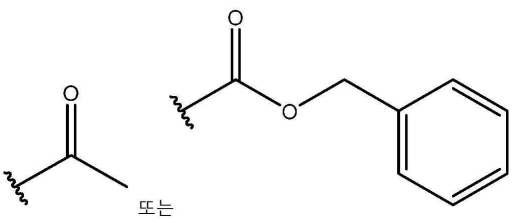
[0444] 일부 구현예에서, 각각의 R^{20D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, $-C(=O)R^D$, $-OC(=O)R^D$, $-OC(=O)OR^D$, $-OC(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)R^D$, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{20D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, $-C(=O)R^D$, $-OC(=O)R^D$, $-OC(=O)OR^D$, $-OC(=O)NR^DR^D$, $-NR^DC(=O)R^D$, 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{20D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{20D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^D$, 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0445] 일부 구현예에서, m^D 는 0 또는 1 이다. 일부 구현예에서, m^D 는 0 이다. 일부 구현예에서, m^D 는 1 이다.

[0446] 일부 구현예에서, R^{3D} 는  이다.

[0447] 일부 구현예에서, 각각의 R^{D} 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{D} 는 독립적으로 H 이다. 일부 구현예에서, R^{3D} 의 각각의 R^{D} 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3D} 의 각각의 R^{D} 는 독립적으로 H 이다.

[0448] 일부 구현예에서, R^{3D} 는  또는  이다.

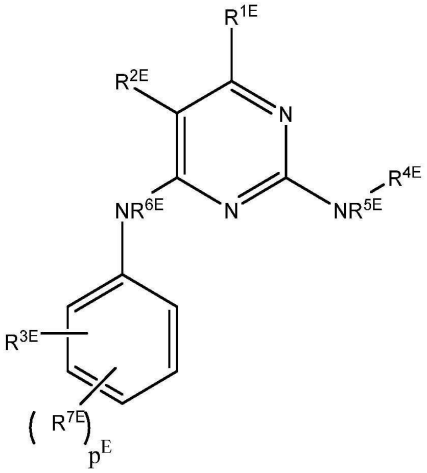
[0449] 일부 구현예에서, 각각의 R^{D} 는 독립적으로 수소, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)OC_1-C_6$ 알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 각각의 R^{D} 의 각각의 알킬은 치환된 또는 비치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{D} 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3D} 의 각각의 R^{D} 는 독립적으로 수소, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)OC_1-C_6$ 알킬, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 여기서 각각의 R^{D} 의 각각의 알킬은 치환된 또는 비치환된다. 일부 구현예에서, R^{3D} 의 각각의 R^{D} 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3D} 의 하나의 R^{D} 는 H 이고, R^{3D} 의 하나의 R^{D} 는  또는 이다.

[0450] 일부 구현예에서, R^{7D} 및 R^{8D} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{7D} 및 R^{8D} 는 각각 독립적으로 H 이다.

[0451] 일부 구현예에서, 각각의 R^{9D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{D}$, $-NR^{D}R^{D}$, $-C(=O)R^{D}$, $-OC(=O)R^{D}$, $-OC(=O)OR^{D}$, $-C(=O)NR^{D}R^{D}$, $-NR^{D}C(=O)R^{D}$, 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{9D} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^{D}$, 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0452] 일부 구현예에서, p^D 는 0 또는 1 이다. 일부 구현예에서, p^D 는 0 이다. 일부 구현예에서, p^D 는 1 이다.

[0453] 하나의 양상에서, 본원에 제공되는 것은 하기 화학식 (VE) 의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



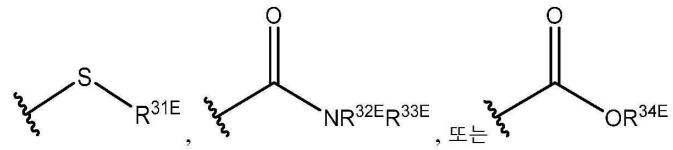
[0454]

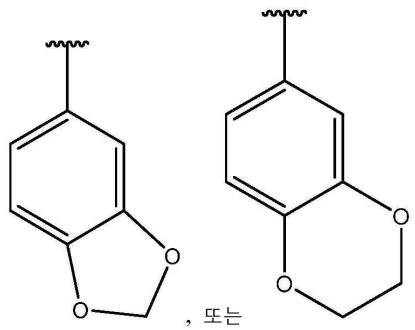
[0455] 화학식 (VE)

[0456] 식 중:

[0457] R^{1E} 는 H, 니트릴, 또는 할로겐이고;

[0458] R^{2E} 는 할로겐, 니트릴, 메틸, 시클로프로필, 또는 $-CF_3$ 이고;

[0459] R^{3E} 는 할로겐,  , 또는 이고;

[0460] R^{4E} 는 하나 이상의 $-OR^{35E}$ 로 치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬,  , 또는 이고;

[0461] R^{5E} 및 R^{6E} 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0462] 각각의 R^{7E} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^E$, $-S(=O)_2R^E$, $-NR^ER^E$, $-S(=O)_2NR^ER^E$, $-C(=O)R^E$, $-OC(=O)R^E$, $-C(=O)OR^E$, $-OC(=O)OR^E$, $-C(=O)NR^ER^E$, $-OC(=O)NR^ER^E$, $-NR^EC(=O)NR^ER^E$, $-NR^EC(=O)R^E$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 히드록시알킬이고;

[0463] p^E 는 0 내지 3 의 정수이고;

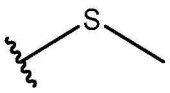
[0464] R^{31E} 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 시클로알킬이고;

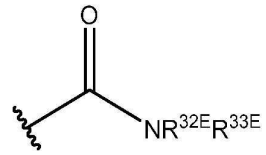
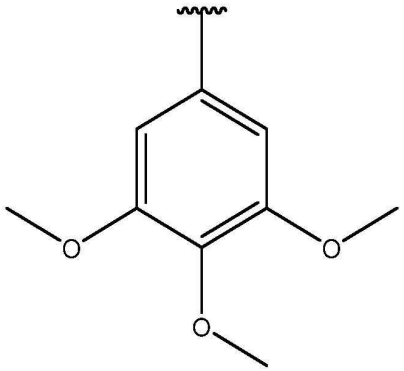
[0465] R^{32E} 및 R^{33E} 는 각각 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 시클로알킬이고;

[0466] R^{34E} 는 H, C_1-C_6 알킬, 또는 시클로알킬이고;

[0467] 각각의 R^{35E} 는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬이고;

[0468] 각각의 R^E 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 할로겐, -OH, $-NH_2$, 치환된 아미노, 시클로알킬, 옥소, 또는 C_1-C_6 알킬로 선택적으로 치환되고;

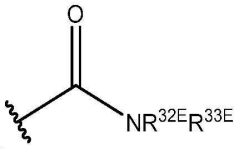
[0469] 여기서 R^{3E} 가  인 경우, R^{2E} 는 Br 이 아니고;

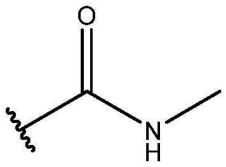
[0470] 여기서 R^{3E} 가  인 경우, R^{2E} 는 Cl 이 아니고 R^{4E} 가  가 아님.

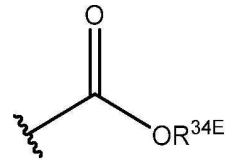
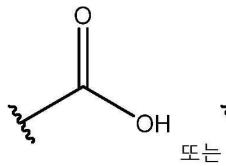
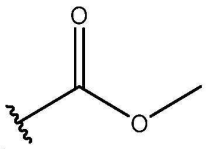
[0471] 일부 구현예에서, R^{1E} 는 H 또는 F 이다. 일부 구현예에서, R^{1E} 는 H 이다. 일부 구현예에서, R^{1E} 는 니트릴이다.

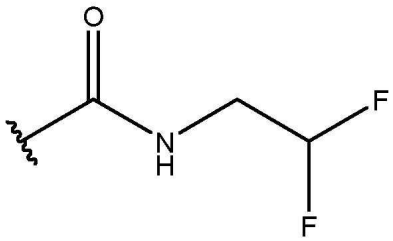
[0472] 일부 구현예에서, R^{2E} 는 Cl, Br, 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{2E} 는 Br 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{2E} 는 F 이다. 일부 구현예에서, R^{2E} 는 I 이다. 일부 구현예에서, R^{2E} 는 니트릴이다. 일부 구현예에서, R^{2E} 는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^{2E} 는 시클로프로필이다.

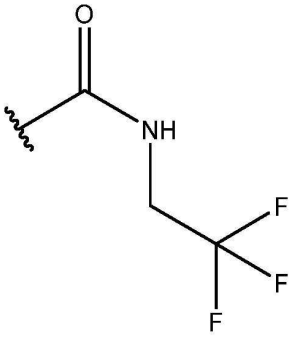
[0473] 일부 구현예에서, R^{3E} 는 $-SR^{31E}$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3E} 는 -SH, $-SCH_3$, 또는 $-SCH_2CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{3E} 는 $-SCH_3$ 이다.

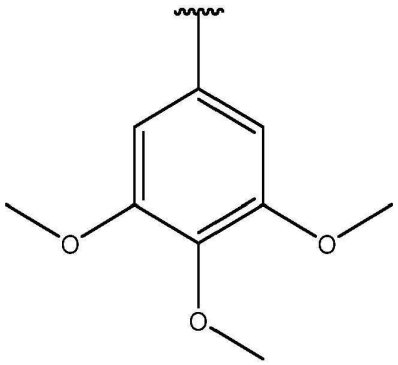
[0474] 일부 구현예에서, R^{3E} 는  이다.

[0475] 일부 구현예에서, R^{3E} 는  이다.

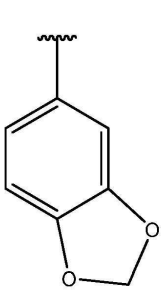
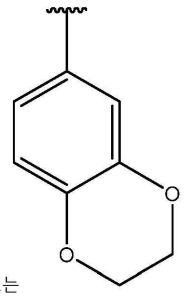
[0476] 일부 구현예에서, R^{3E} 는  이다. 일부 구현예에서, R^{3E} 는  또는  이다.



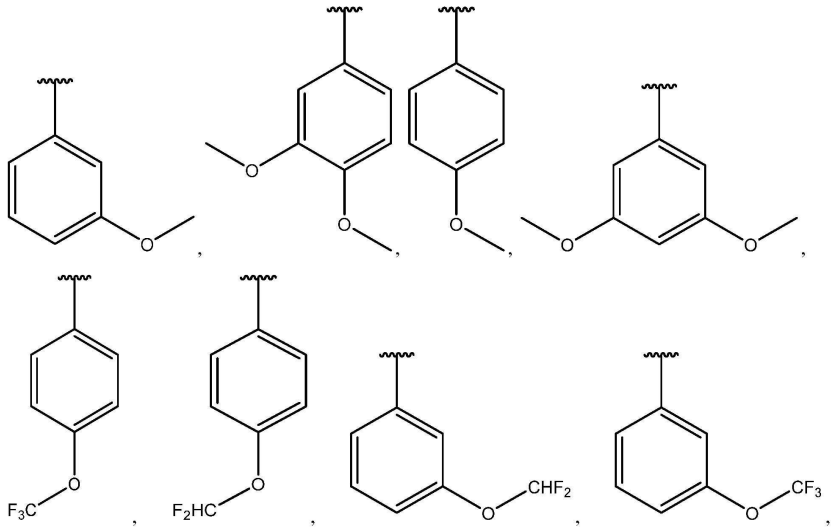
[0477] 일부 구현예에서, R^{3E} 는 이다. 일부 구현예에서, R^{3E} 는  이다.

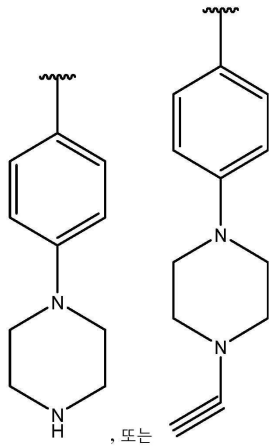


[0478] 일부 구현예에서, R^{4E} 는 이다.

[0479] 일부 구현예에서, R^{4E} 는  또는  이다.

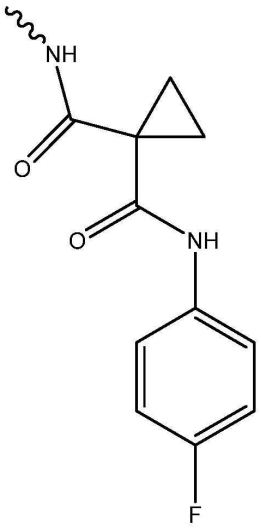
[0480] 일부 구현예에서, R^{4E} 는

[0481] 

[0482]  , 또는 이다.

[0483] 일부 구현예에서, R^{5E} 및 R^{6E} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{5E} 및 R^{6E} 는 각각 독립적으로 H 이다.

[0484] 일부 구현예에서, 각각의 R^{7E} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-OR^E$, $-NR^ER^E$, $-C(=O)R^E$, $-OC(=O)R^E$, $-C(=O)OR^E$, $-C(=O)NR^ER^E$, 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{7E} 는 독립적으로 할로겐, $-OR^E$, $-OC(=O)R^E$, 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{7E} 는 독립적으로 할로겐 또는 $-OCH_3$ 이다. 일부 구현예에서,

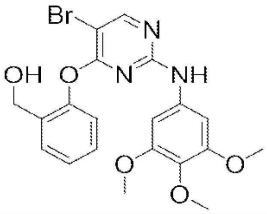
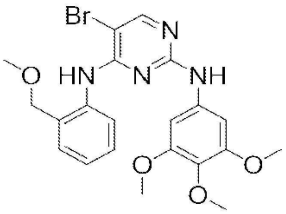
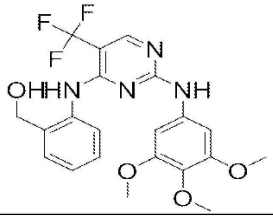
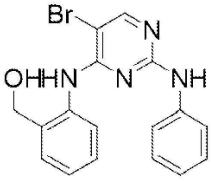
R^{7E} 는  이다.

[0485] 일부 구현예에서, p^E 는 0 또는 1 이다. 일부 구현예에서, p^E 는 0 이다. 일부 구현예에서, p^E 는 1 이다.

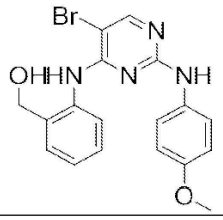
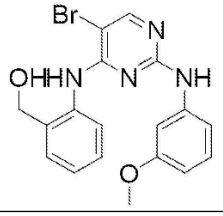
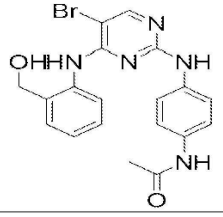
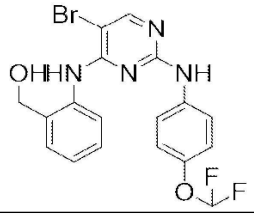
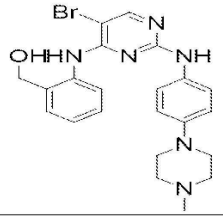
[0486] 다양한 변수에 대해 상기 기재된 기의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 명세서 전반에 걸쳐, 이의 기 및 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하기 위해 당업자에 의해 선택된다.

[0487] 예시적인 화학식 III 의 화합물 및 관련 유사체 (C1 - C27), 화학식 IV 의 화합물 및 관련 유사체 (D1-D6), 및 화학식 V 의 화합물 및 관련 유사체 (E1-E13) 를 표 3 에 나타낸다 (ULK1 억제 어세이에 대한 이들의 각각의 IC_{50} 값과 함께). ADP Glo 어세이에 대한 IC_{50} 은 nM 으로 나타내어지며, A 는 IC_{50} < 5 nM 을 나타내고, B 는 5 nM > IC_{50} > 100 nM 을 나타내고, C 는 IC_{50} > 100 nM 을 나타낸다. IC_{50} 또는 nanoBRET 어세이는 nM 으로 나타내지고, A < 100 nM 및 B > 100 nM 이다. NT 는 화합물을 시험하지 않았음을 나타낸다.

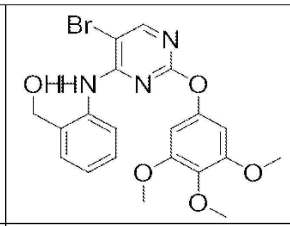
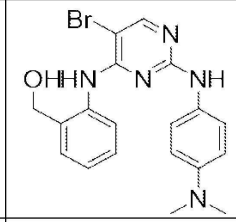
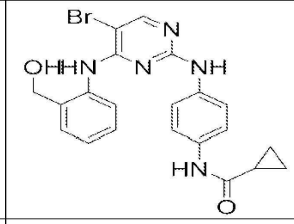
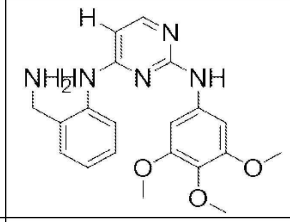
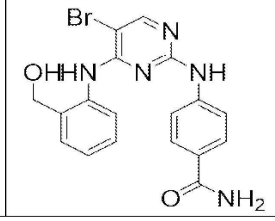
[0488] 표 3

화합물 번호	구조	ULK1 IC50 ADP-Glo (A < 5 nM, 5 nM < B < 100 nM, C > 100 nM)	ULK1 IC50 NanoBRET (A < 100 nM, B > 100 nM)
C1		C	
C2		A	
C3		A	
C4		C	

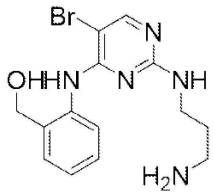
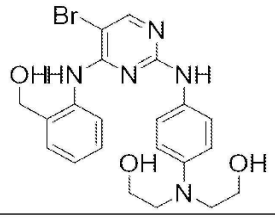
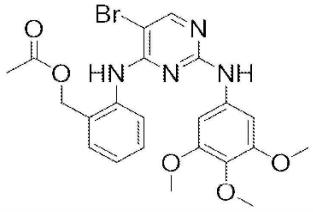
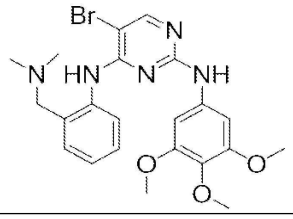
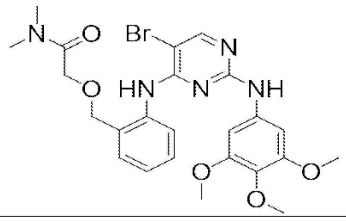
[0489]

C5		B	
C6		A	
C7		B	
C8		B	
C9		A	

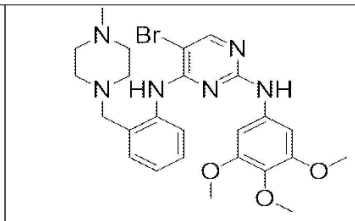
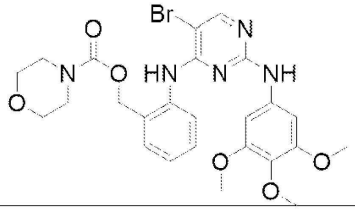
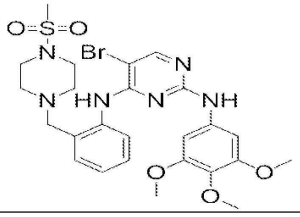
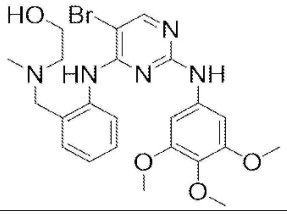
[0490]

C10		C	
C11		A	
C12		A	
C13		C	
C14		B	

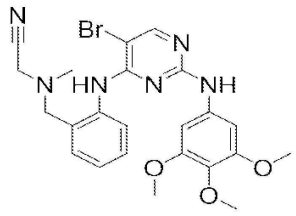
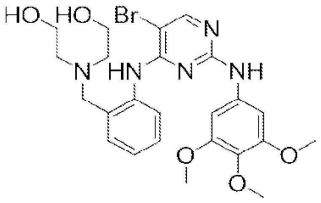
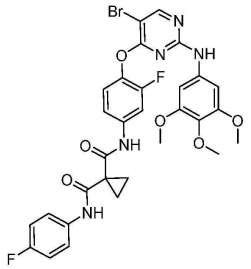
[0491]

C15		C	
C16		A	
C17		B	
C18		B	
C19		C	

[0492]

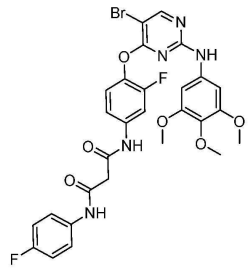
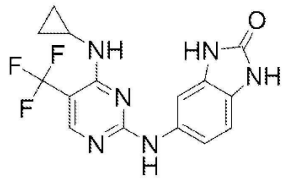
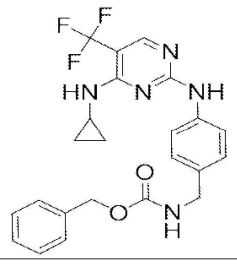
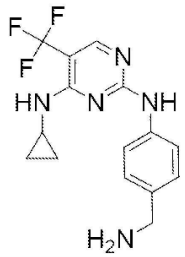
C20		C	
C21		C	
C22		C	
C23		B	
C24		C	

[0493]

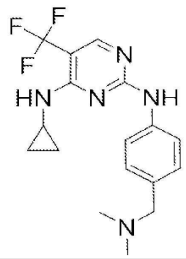
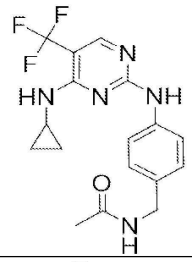
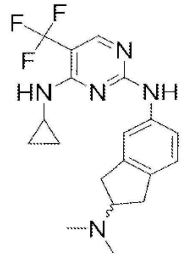
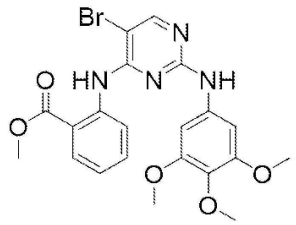
C25		B	
C26		B	
C27		B	
C28		C	

[0494]

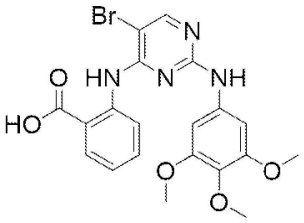
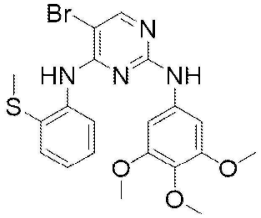
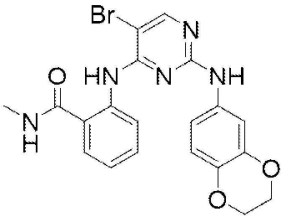
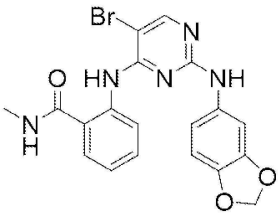
[0495]

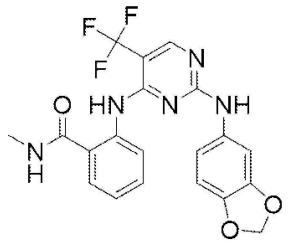
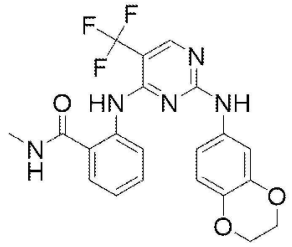
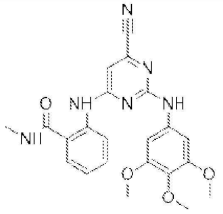
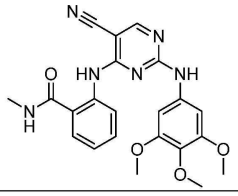
C29		C	
D1		B	
D2		A	
D3		A	

[0496]

D4		A	
D5		B	
D6		A	
E1		A	

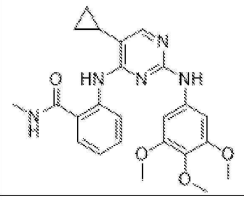
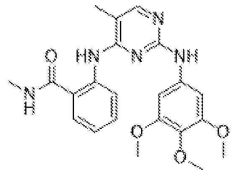
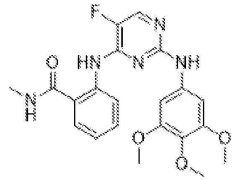
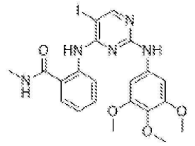
[0497]

E2		A	
E3		B	
E4		B	B
E5		B	B

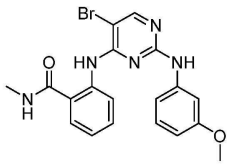
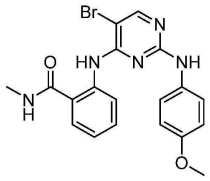
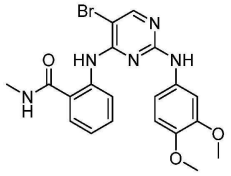
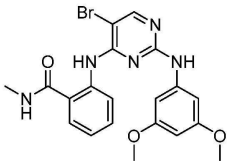
E6		B	B
E7		B	B
E8		C	
E9			A

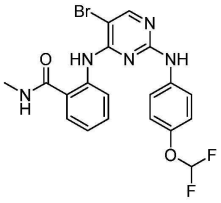
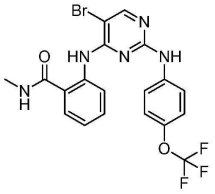
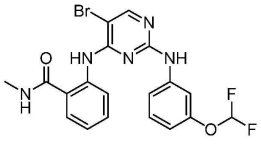
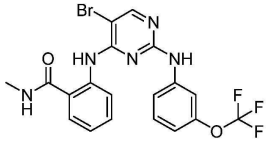
[0498]

[0499]

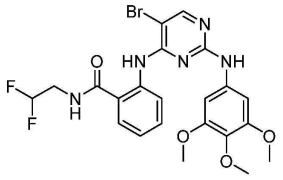
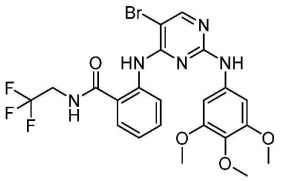
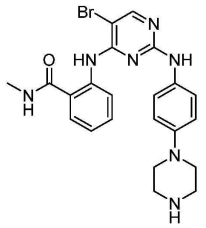
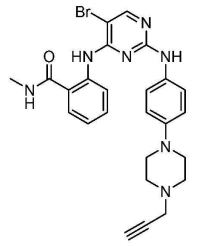
E10			B
E11			B
E12			B
E13			A

[0500]

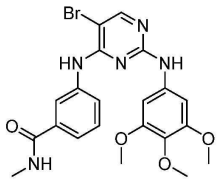
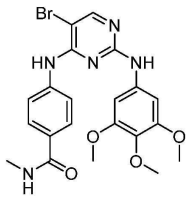
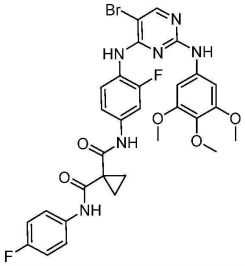
E14		B	
E15		C	
E16		B	
E17		B	

E18		C	
E19		C	
E20		C	
E21		B	

[0501]

E22		B	
E23		B	
E24		B	
E25		B	

[0502]

E26		C	
E27		C	
E28		C	

[0503]

[0504] 본 발명은 본원에 기재된 화합물 중 어느 하나의 염을 제공한다. 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들어, 산 부가 염 및 염기 부가 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 산 부가 염이 형성되도록 화합물에 첨가되는 산은 유기산 또는 무기산일 수 있다. 일부 구현예에서, 염기 부가 염이 형성되도록 화합물에 첨가되는 염기는 유기 염기 또는 무기 염기이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 금속 염이다.

[0505] 일부 구현예에서, 금속 염은 본 발명의 화합물에 무기 염기를 첨가하여 발생한다. 무기 염기는 예를 들어, 히드록시드, 카르보네이트, 바이카르보네이트 또는 포스페이트와 같은 염기성 반대이온과 쌍을 이루는 금속 양이온으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 금속은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 전이 금속 또는 주족 금속이다. 일부 구현예에서, 금속은 리튬, 소듐, 포타슘, 세슘, 세륨, 마그네슘, 망간, 철, 칼슘, 스트론튬, 코발트, 티타늄, 알루미늄, 구리, 카드뮴 또는 아연이다.

[0506] 일부 구현예에서, 금속 염은 리튬 염, 소듐 염, 포타슘 염, 세슘 염, 세륨 염, 마그네슘 염, 망간 염, 철 염, 칼슘 염, 스트론튬 염, 코발트 염, 티타늄 염, 알루미늄 염, 구리 염, 카드뮴 염 또는 아연 염이다.

[0507] 일부 구현예에서, 암모늄 염은 본 발명의 화합물에 암모니아 또는 유기 아민을 첨가하여 발생한다. 일부 구현예에서, 유기 아민은 트리에틸 아민, 디이소프로필 아민, 에탄올 아민, 디에탄올 아민, 트리에탄올 아민, 모르폴린, N-메틸모르폴린, 피페리딘, N-메틸피페리딘, N-에틸피페리딘, 디벤질아민, 피페라진, 피리딘, 피라졸, 피피라졸, 이미다졸, 피라진 또는 피피라진이다.

[0508] 일부 구현예에서, 암모늄 염은 트리에틸 아민 염, 디이소프로필 아민 염, 에탄올 아민 염, 디에탄올 아민 염, 트리에탄올 아민 염, 모르폴린 염, N-메틸모르폴린 염, 피페리딘 염, N-메틸피페리딘 염, N-에틸피페리딘 염, 디벤질아민 염, 피페라진 염, 피리딘 염, 피라졸 염, 이미다졸 염 또는 피라진 염이다.

[0509] 일부 구현예에서, 산 부가 염은 본 발명의 화합물에 산을 첨가하여 발생한다. 일부 구현예에서, 산은 유기이다. 일부 구현예에서, 산은 무기이다. 일부 구현예에서, 산은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 아질산, 황산, 아황산, 인산, 이소니코틴산, 락트산, 살리실산, 타르타르산, 아스코르브산, 겐티신산, 글루콘산, 글루카론산, 사카르산, 포름산, 벤조산, 글루탐산, 판토텐산, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 푸마르산, 숙신산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 시트르산, 옥살산 또는 말레산이다.

[0510] 일부 구현예에서, 염은 히드로클로라이드 염, 히드로브로마이드 염, 히드로요오다이드 염, 니트레이트 염, 니트

라이트 염, 술페이트 염, 술파이트 염, 포스페이트 염, 이소니코티네이트 염, 락테이트 염, 살리실레이트 염, 타르트레이트 염, 아스코르베이트 염, 겐티시네이트 염, 글루코네이트 염, 글루카로네이트 염, 사카레이트 염, 포르메이트 염, 벤조에이트 염, 글루타메이트 염, 판토테네이트 염, 아세테이트 염, 프로피오네이트 염, 부티레이트 염, 푸마레이트 염, 숙시네이트 염, 메탄술포네이트 (메실레이트) 염, 에탄술포네이트 염, 벤젠술포네이트 염, p-톨루엔술포네이트 염, 시트레이트 염, 옥살레이트 염, 또는 말레에이트 염이다.

[0511] 본원에 기재된 화합물은 일부 경우에 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 다른 입체이성질체 형태로서 존재할 수 있다. 본원에 제시된 화합물 및 염은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 에피머 형태뿐만 아니라 그의 적절한 혼합물을 포함한다. 입체이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해 또는 부분입체이성질체를 형성하고 재결정화 또는 크로마토그래피, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 분리함으로써 수행될 수 있다. (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, 이 기재에 대해 참조로서 본원에 도입됨). 입체이성질체는 또한 입체선택적 합성에 의해 수득될 수 있다.

[0512] 또다른 구현예에 따르면, 본 발명은 상기 정의된 화합물의 제조 방법을 제공한다. 화합물은 임의의 적합한 기술을 사용하여 합성될 수 있다. 유리하게는, 이들 화합물은 용이하게 입수가능한 출발 물질로부터 편리하게 합성된다. 본원에 기재된 화합물을 합성하는데 유용한 합성 화학 변환 및 방법론은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, R. Larock, Comprehensive Organic Transformations (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed. (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (1995).) 에 기재된 것들을 포함한다. 일반적으로, 본원에 기재된 화합물의 ULK1 억제 활성의 합성 및 측정은 본원에 그 전체가 참고로 인용되는 PCT 국제 출원 번호 PCT/US2015/046777 에 이전에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 수행하였다.

[0513] **약학 제형**

[0514] 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 것들을 포함하는 다양한 형태로 투여될 수 있다. 화합물을 이용한 치료는 조합 요법 또는 부가 요법의 성분일 수 있는데, 즉 약물을 필요로 하는 대상체 또는 환자는 하나 이상의 본 발명의 화합물과 함께 질환을 위해 치료되거나 또다른 약물을 제공받는다. 일부 구현예에서, 이러한 조합 요법은 환자가 먼저 하나의 약물로 치료되고 이어서 다른 약물 또는 2개의 약물이 동시에 제공되는 순차적 요법이다. 일부 구현예에서, 이들은 사용되는 투여량 형태에 따라 동일한 투여 경로에 의해 또는 둘 이상의 상이한 투여 경로에 의해 독립적으로 투여된다.

[0515] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 담체" 는 본 발명의 화합물을 동물 또는 인간에게 전달하기 위한, 약학적으로 허용가능한 용매, 현탁제 또는 비히클이다. 담체는 액체 또는 고체일 수 있고, 계획된 투여 방식을 염두에 두고 선택된다. 리포솜은 또한 약학적으로 허용가능한 담체이다.

[0516] 치료시 투여되는 화합물의 투여량은 특정 화학치료제의 약역학적 특성 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 연령, 성별, 대사율, 흡수 효율, 건강 및 체중; 증상의 성질 및 정도; 투여되는 동시 치료의 종류; 치료의 빈도; 및 원하는 치료 효과와 같은 인자에 따라 달라질 것이다.

[0517] 본 발명의 방법에 사용되는 화합물의 투여 단위는 단일 화합물 또는 추가 작용제와 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 정제, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 엘릭시르 (elixir), 팅크제 (tincture), 현탁액, 시럽, 및 에멀젼으로서 경구 투여량 형태로 투여된다. 화합물은 또한 정맥내 (볼루스 또는 주입), 복강내, 피하 또는 근육내 형태로 투여되거나, 또는 예를 들어, 주사, 국소 적용 또는 다른 방법에 의해 감염 부위 내로 또는 감염 부위 상으로 직접 도입될 수 있으며, 이들 모두는 약학 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려진 투여량 형태를 사용한다.

[0518] 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 투여의 의도된 형태와 관련하여 그리고 종래의 약학적 관행과 일관되게 적합하게 선택된 적합한 약학적 희석제, 증량제, 부형제, 또는 담체 (본원에서 집합적으로 약학적으로 허용되는 담체로 지칭됨) 와 혼합하여 투여될 수 있다. 단위는 경구, 직장, 국소, 정맥내 또는 직접 주사 또는 비경구 투여에 적합한 형태일 것이다. 일부 구현예에서, 화합물은 단독으로 투여되거나 또는 약학적으로 허용되는 담체와 혼합된다. 일부 구현예에서, 이 담체는 고체 또는 액체이고, 담체의 유형은 일반적으로 사용되는 투여 유형에 기초하여 선택된다. 일부 구현예에서, 활성제는 정제 또는 캡슐, 리포좀의 형태로, 응집 분말로서 또는 액체 형태로 공동-투여된다. 적합한 고체 담체의 예는 락토스, 수크로스, 젤라틴 및 한천을 포함

한다. 캡슐 또는 정제는 쉽게 제형화되고 삼키거나 씹기 쉽게 만들어지며; 다른 고체 형태는 과립, 및 벌크 분말을 포함한다. 정제는 적합한 결합제, 윤활제, 희석제, 붕해제, 착색제, 착향제, 유동-유도제 및 용융제를 함유할 수 있다. 적합한 액체 투여량 형태의 예는 물 중의 용액 또는 현탁액, 약학적으로 허용되는 지방 및 오일, 알코올 또는 에스테르를 포함하는 다른 유기 용매, 에멀젼, 시럽 또는 엘릭시르, 현탁액, 비-발포성 과립으로부터 재구성된 용액 및/또는 현탁액, 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제를 포함한다. 이러한 액체 투여량 형태는 예를 들어 적합한 용매, 보존제, 유화제, 현탁제, 희석제, 감미제, 증점제, 및 용융제를 함유할 수 있다. 경구 투여량 형태는 임의로 향미제 및 착색제를 함유한다. 비경구 및 정맥내 형태는 또한 선택된 주사 또는 전달 시스템의 유형과 양립할 수 있도록 미네랄 및 다른 물질을 포함할 수 있다.

[0519] 본 발명의 양상은 본원에 기재된 활성제를 포함하는 제조 물품, 또는 키트, 및 그의 제형, 뿐만 아니라 사용 설명서를 포함한다. 제조 물품, 또는 키트는 적어도 하나의 추가 시약, 예를 들어 화학요법 약물 등을 추가로 함유할 수 있다. 제조 물품 및 키트는 전형적으로 그의 내용물의 의도된 용도를 나타내는 라벨을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "라벨" 은 키트 상에 또는 키트와 함께 제공되거나, 또는 그렇지 않으면 키트를 동반하는 임의의 서면, 또는 기록된 재료를 포함한다.

[0520] 본 발명에 유용한 투여량 형태를 제조하기 위한 기술 및 조성물은 하기 참조문헌에 기재되어 있다: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol. 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modem Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). 전술한 모든 간행물은 본원에 참고로 포함된다.

[0521] 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 또한 리포좀 전달 시스템, 예컨대 작은 단층 소포, 큰 단층 소포 및 다층 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포좀은 콜레스테롤, 스테아릴아민, 또는 포스파티딜콜린과 같은 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다. 화합물은 조직-표적화된 에멀젼의 성분으로 투여될 수 있다.

[0522] 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 또한 표적가능한 약물 담체 또는 전구약물로서 가용성 중합체에 커플링될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록실프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸아스파르타-미데페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시드-폴리리신을 포함한다. 또한, 화합물은 약물의 제어된 방출을 달성하는데 유용한 부류의 생분해성 중합체, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아실레이트, 및 히드로겔의 가교된 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다.

[0523] 비경구 및 정맥내 형태는 또한 선택된 주사 또는 전달 시스템의 유형과 양립할 수 있도록 미네랄 및 다른 물질을 포함할 수 있다.

[0524] 본원에 개시된 각각의 구현예는 다른 개시된 구현예 각각에 적용가능한 것으로 고려된다. 따라서, 본원에 기재된 다양한 요소들의 모든 조합은 본 발명의 범주 내에 있다.

[0525] **본 개시의 방법**

[0526] 일부 경우에, ULK 억제제는 암 및/또는 ULK 매개 장애의 치료에 사용 및/또는 유용하다. 놀랍게도, 특정 경우에서, ULK 억제제는 단일 요법으로서 효과적이다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 을 억제한다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 특이적 억제제이다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 및 ULK2 를 둘다 억제한다. 다른 경우에, ULK 억제제가 표준 케어 요법을 증대시키거나 개선하는 데 사용된다/유용하다는 것이 또한 놀랍다.

[0527] *단일요법*

[0528] 일 양상에서, ULK 억제제로 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 다양한 구현예에서, ULK 억제제는 질환 또는 장애를 치료하기 위해 단독으로 투여된다. 일부 구현예에서, 방법은 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 ULK 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 을 억제한다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 특이적 억제제이다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 및 ULK2 를 둘다 억제한다.

[0529] 일부 구현예에서, ULK 억제제는 단일요법으로 투여된다. 일부 구현예에서, ULK 억제제는 질환 또는 장애의 치료를 위해 환자에게 투여되는 단독 치료제이다. 일부 구현예에서, ULK 억제제는 환자에게 투여되는 단독 항암제이다. 일부 구현예에서, ULK 억제제는 약학적 제형의 일부로서 추가의 불활성 성분과 함께 단일요법으로서 투여된다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 을 억제한다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 특이적 억제제이다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 및 ULK2 를 둘다 억제한다.

[0530] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 비정상 자가포식을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 비정상 자가포식은 치료적으로 유도된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 난치성이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 비-ULK 억제제 치료제를 사용한 치료에 난치성이다. 구현예에서, 질환 또는 장애는 비-ULK 억제제 치료제를 사용한 치료에 저항성이다.

[0531] 일부 구현예에서, 단일요법으로서 ULK 억제제로 치료되는 질환 또는 장애는 암이다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 을 억제한다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 특이적 억제제이다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 및 ULK2 를 둘다 억제한다. 일부 구현예에서, 암은 폐암이다. 특이적 구현예에서, 폐암은 비-소세포 폐암이다. 일부 구현예에서, 암은 진행 단계 비-소세포 폐암이다. 일부 구현예에서, 암은 종양을 포함한다. 일부 구현예에서, 비-소세포 폐암은 종양을 포함한다. 일부 구현예에서, 비-소세포 폐암은 비정상 자가포식을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 폐암은 난치성이다. 일부 구현예에서, 폐암은 카르보플라틴을 사용한 치료에 난치성이다. 일부 구현예에서, 비-소세포 폐암은 난치성이다. 일부 구현예에서, 비-소세포 폐암은 카르보플라틴을 사용한 치료에 난치성이다. 일부 구현예에서, 폐암은 세포성색전을 특징으로 한다.

[0532] 일부 구현예에서, 암은 췌장암이다. 일부 구현예에서, 췌장암은 종양을 포함한다. 일부 구현예에서, 췌장암은 비정상 자가포식을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 췌장암은 난치성이다. 일부 구현예에서, 췌장암은 세포성색전을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 췌장암은 췌장 관상 선암종 (PDAC) 이다.

[0533] 일부 구현예에서, 암은 유방암이다. 일부 구현예에서, 유방암은 종양을 포함한다. 일부 구현예에서, 유방암은 비정상 자가포식을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 유방암은 난치성이다. 일부 구현예에서, 유방암은 세포성색전을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 유방암은 삼중 음성 유방암이다.

[0534] 일부 구현예에서, 단일요법으로서 ULK 억제제로 치료되는 질환 또는 장애는 림프관근종증이다. 일부 구현예에서, 단일요법으로서 ULK 억제제로 치료되는 질환 또는 장애는 복합 결절성 경화증이다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 을 억제한다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 특이적 억제제이다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 및 ULK2 를 둘다 억제한다.

[0535] 일부 구현예에서, ULK 억제제를 투여하는 것은 질환 또는 장애의 진행을 늦춘다. 일부 구현예에서, ULK 억제제를 투여하는 것은 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 까지 질환 또는 장애의 진행을 늦춘다. 일부 구현예에서, 진행은 종양 성장에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, ULK 억제제를 투여하는 것은 암 세포 성장을 저지한다. 일부 구현예에서, ULK 억제제를 투여하는 것은 종양 부피를 감소시킨다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 을 억제한다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 특이적 억제제이다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 및 ULK2 를 둘다 억제한다.

[0536] 일부 구현예에서, 치료 방법은 대상체에서 ATG13 의 인산화를 감소시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 대상체의 질환이 있는 조직에서 ATG13 을 분해시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, ULK 억제제의 투여는 ATG13 을 분해시킨다.

[0537] 일부 구현예에서, 대상체는 KRAS, PTEN, TSC1, TSC2, PIk3CA, P53, STK11 (LKB1 로도 알려짐), KEAP1, NRF2, ALK4, GNAS, 또는 EGFR 중 적어도 하나에 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 SMAD4, p16/CDKM2A, 또는 BRCA2 중 적어도 하나에 돌연변이를 포함한다.

[0538] *조합 요법*

[0539] 본원에 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 치료제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0540] 또한, 본원에는 조합 요법이 설명된다. 일부 경우에, 본 발명의 조합 요법은 ULK 억제제 및 추가의 치료제를 포함한다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 을 억제한다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 특이적 억제제이다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 및 ULK2 를 둘다 억제한다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제를 단독으로 사용하는 치료와 비교할 때 추가의 치료 이점이 있다. 일부 경우에, ULK 억제제 및 추가의 치료제의 조합은 자가포식의 경로를 정지시킨다. 이는 질환이 있는 조직에서 세포 사멸을 증대시킬 수 있는데, 이는 일단 경로가 ULK 억제제로 차단되면 질환이 있는 세포가 생존을 위해 자가포식 과정에 의존할 수 없기 때문이다. 일부 구현예에서, ULK 억제제의 첨가는 추가의 치료제의 단독 치료에 대해 달리 난치성인 질환의 성공적인 치료를 허용한다. 일부 구현예에서, ULK 억제제의 첨가는 추가의 치료제의 효능을 증진시킨다. 일부 구현예에서, ULK 억제제의 첨가는 추가의 치료제와의 시너지 효과를 갖는다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 표준 케어 요법이다.

[0541] 일 양상에서, ULK 억제제 및 추가의 치료제로 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 방법은 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 ULK 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 ULK 억제제 및 치료적 유효량의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 을 억제한다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 특이적 억제제이다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 및 ULK2 를 둘다 억제한다.

[0542] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 림프관근종증이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 복합 결절성 경화증이다.

[0543] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 난치성 암이다. 일부 구현예에서, 암은 종양을 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 카르보플라틴을 사용한 치료에 난치성이다. 일부 구현예에서, 암은 트라메티닙에 난치성이다. 일부 구현예에서, 암은 MEK 억제제에 난치성이다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암이다. 일부 구현예에서, 암은 폐암이다. 일부 구현예에서, 폐암은 비-소세포 폐암이다. 일부 구현예에서, 암은 mTOR 억제제에 난치성이다. 일부 구현예에서, 암은 라파마이신에 난치성이다. 일부 구현예에서, 암은 라파마이신 유사체를 사용한 치료에 난치성이다.

[0544] 일부 구현예에서, 암은 췌장암이고, 추가의 치료제는 트라메티닙이다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암이고, 추가의 치료제는 MEK 억제제이다. 일부 구현예에서, MEK 억제제는 트라메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙, 또는 셀루메티닙이다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암이고, 추가의 치료제는 겜시타빈이다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암이고, 추가의 치료제는 뉴클레오시드 유사체이다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암이고, 추가의 치료제는 겜시타빈, 에버롤리무스, 에를로티닙, 또는 수니티닙이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 FOLFIRINOX (5-플루오로우라실, 류코보린, 이리노테칸 및 옥살리플라틴), 겜시타빈, 또는 겜시타빈/아브락산이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 카페디타빈, 류코보린, nab-파클리탁셀, 나노리포좀 이리노테칸, 겜시타빈/nab-파클리탁셀, 펨브롤리주맙 또는 시스플라틴이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 카페디타빈, 류코보린, nab-파클리탁셀, 나노리포좀 이리노테칸, 겜시타빈/nab-파클리탁셀, 펨브롤리주맙 또는 시스플라틴이다. 일부 구현예에서, 췌장암은 췌장 관상 선암종 (PDAC) 이다. 일부 구현예에서, 췌장암을 가진 대상체는 SMAD4, p16/CDKM2A, 또는 BRCA2 중 적어도 하나에 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암이고, 추가의 치료제는 표준 케어 요법이다.

[0545] 일부 구현예에서, 암은 유방암이다. 일부 구현예에서, 암은 유방암이고, 추가의 치료제는 표준 케어 요법이다. 일부 구현예에서, 암은 유방암이고, 추가의 치료제는 아나스트로졸, 엑세메스탄, 레트로졸, 또는 타목시펜이다. 일부 구현예에서, 암은 유방암이고, 추가의 치료제는 폴리 ADP 리보스 폴리머라아제 (PARP) 억제제이다. 일부 구현예에서, PARP 억제제는 올라파립, 루카파립, 니라파립, 또는 탈라조파립이다. 일부 구현예에서, 유방암은 삼중 음성 유방암 (TNBC) 이다.

[0546] 일부 구현예에서, 암은 폐암이고, 추가의 치료제는 카르보플라틴이다. 일부 구현예에서, 암은 폐암이고, 추가의 치료제는 카르보플라틴 유사체이다. 일부 구현예에서, 암은 비-소세포 폐암이고, 추가의 치료제는 카르보플라틴이다. 일부 구현예에서, 암은 비-소세포 폐암이고, 추가의 치료제는 카르보플라틴 유사체이다. 일부 구현예에서, 카르보플라틴 유사체는 시스플라틴 또는 디시클로플라틴이다. 일부 구현예에서, 암은

폐암이고, 추가의 치료제는 에를로티닙, 게피티닙, 오시메르티닙, 또는 크리조티닙이다. 일부 구현예에서, 암은 비-소세포 폐암이고, 추가의 치료제는 에를로티닙, 게피티닙, 오시메르티닙, 또는 크리조티닙이다. 일부 구현예에서, 암은 폐암이고, 추가의 치료제는 페메트렉세드, 도세탁솔, 또는 펨브롤루지맙이다. 일부 구현예에서, 암은 비-소세포 폐암이고, 추가의 치료제는 페메트렉세드, 도세탁솔, 또는 펨브롤루지맙이다. 일부 구현예에서, 암은 폐암이고, 추가의 치료제는 겜시타빈, 보르텍소밉, 트라스투주맙, 비노렐빈, 독소루비신, 이리노테칸, 템시롤리무스, 수니티닙, 니볼루맙, 또는 베바시주맙이다. 일부 구현예에서, 암은 폐암이고, 추가의 치료제는 카르보플라틴/겜시타빈, 카르보플라틴/파클리탁셀/세툭시무아, 시스플라틴/페메트렉세드, 시스플라틴/도세탁셀, 시스플라틴/도세탁셀/베바시주맙, 에베롤리무스/nab-파클리탁셀, 또는 트레멜리무맙/두르발루맙이다. 일부 구현예에서, 암은 비-소세포 폐암이고, 추가의 치료제는 겜시타빈, 보르텍소밉, 트라스투주맙, 비노렐빈, 독소루비신, 이리노테칸, 템시롤리무스, 수니티닙, 니볼루맙, 또는 베바시주맙이다.

일부 구현예에서, 암은 비-소세포 폐암이고, 추가의 치료제는 카르보플라틴/겜시타빈, 카르보플라틴/파클리탁셀/세툭시무아, 시스플라틴/페메트렉세드, 시스플라틴/도세탁셀, 시스플라틴/도세탁셀/베바시주맙, 에베롤리무스/nab-파클리탁셀, 또는 트레멜리무맙/두르발루맙이다. 일부 구현예에서, 폐암을 가진 대상체는 KRAS, PTEN, TSC1, TSC2, PIk3CA, P53, STK11 (LKB1 로도 알려짐), KEAP1, NRF2, ALK4, GNAS, 또는 EGFR 중에 돌연변이를 포함한다.

[0547] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 카르보플라틴이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 카르보플라틴 또는 카르보플라틴 유사체이다. 일부 구현예에서, 카르보플라틴 유사체는 시스플라틴 또는 디시클로플라틴이다.

[0548] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 에를로티닙, 게피티닙, 오시메르티닙, 또는 크리조티닙이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 페메트렉세드, 도세탁셀, 또는 펨브롤루지맙이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 카르보플라틴/겜시타빈, 카르보플라틴/파클리탁셀/세툭시무아, 시스플라틴/페메트렉세드, 시스플라틴/도세탁셀, 시스플라틴/도세탁셀/베바시주맙, 에베롤리무스/nab-파클리탁셀, 또는 트레멜리무맙/두르발루맙이다.

[0549] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 아나스트로졸, 엑세메스탄, 레트로졸, 또는 타목시펜이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 폴리 ADP 리보스 폴리머라아제 (PARP) 억제제이다. 일부 구현예에서, PARP 억제제는 올라파립, 루카파립, 니라파립, 또는 탈라조파립이다.

[0550] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 겜시타빈, 에베롤리무스, 에를로티닙, 또는 수니티닙이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 뉴클레오시드 유사체이다. 일부 구현예에서, FOLFIRINOX (5-플루오로우라실, 류코보린, 이리노테칸 및 옥살리플라틴), 겜시타빈, 또는 겜시타빈/아브락산이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 카페디타빈, 류코보린, nab-파클리탁셀, 나노리포좀 이리노테칸, 겜시타빈/nab-파클리탁셀, 펨브롤리주맙 또는 시스플라틴이다.

[0551] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 MEK 억제제이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 트라메티닙이다. 일부 구현예에서, MEK 억제제는 트라메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙, 또는 셀루메티닙이다.

[0552] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 겜시타빈이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 뉴클레오시드 유사체이다.

[0553] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 mTOR 억제제이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 라파마이신이다. 일부 구현예에서, mTOR 억제제는 라파마이신, 시롤리무스, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 리다포롤리무스, NVPBEZ235, BGT226, XL765, GDC0980, SF1 126, PKI587, PF04691502, GSK2126458, INK128, TORKiCC223, OSI027, AZD8055, AZD2014, 및 Palomid 529, 메트포르민, 또는 AICAR (5-아미노-1-P-D-리보푸라노실-이미다졸-4-카르복사미드) 이다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 라파마이신 유사체이다.

[0554] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 림프관근종증이고, 추가의 치료제는 mTOR 억제제이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 복합 결절성 경화증이고, 추가의 치료제는 mTOR 억제제이다.

[0555] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 ULK 억제제 없이 대상체에게 이전에 투여되었다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 세포증식억제 반응을 유도한다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 ULK 억제제 없이 투여되는 경우 세포증식억제 반응을 유도한다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 질환 조직에서 세포증식억제 반응을 유도한다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 추가의 치료제가 ULK 억제제 없이 투여되는 경우 질환이 있는 조직에서 세포증식억제 반응을 유도한다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 을 억제한다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 특이적 억제제이다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 및 ULK2 를 둘다 억제한다.

[0556] 일부 구현예에서, 대상체는 ULK 억제제로 치료하기 전에 추가의 치료제로 치료된다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제를 사용한 치료는 ULK 억제제의 투여 전에 중단된다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제를 사용한 치료는 질환이 있는 조직에서 세포증식억제 반응을 생성한다.

[0557] 일부 구현예에서, ULK 억제제 및 추가의 치료제는 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, ULK 억제제 및 추가의 치료제는 치료 시작시 함께 투여된다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 을 억제한다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 특이적 억제제이다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 및 ULK2 를 둘다 억제한다.

[0558] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 비정상 자가포식을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 비정상 자가포식은 치료적으로 유도된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 난치성이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 추가의 치료제를 사용한 치료에 난치성이다. 구현예에서, 질환 또는 장애는 추가의 치료제를 사용한 치료에 저항성이다.

[0559] 일부 구현예에서, ULK 억제제를 투여하는 것은 질환 또는 장애의 진행을 늦춘다. 일부 구현예에서, ULK 억제제를 투여하는 것은 ULK 억제제와 함께 추가의 치료제를 투여하는 것과 비교할 때 질환 또는 장애의 진행을 늦춘다. 일부 구현예에서, ULK 억제제를 투여하는 것은 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 까지 질환 또는 장애의 진행을 늦춘다. 일부 구현예에서, ULK 억제제를 투여하는 것은 ULK 억제제와 함께 추가의 치료제를 투여하는 것과 비교할 때 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 까지 질환 또는 장애의 진행을 늦춘다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애의 진행은 종양의 성장을 포함한다. 일부 구현예에서, 진행은 종양 성장에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, ULK 억제제를 투여하는 것은 암 세포 성장을 저지한다. 일부 구현예에서, ULK 억제제를 투여하는 것은 종양 부피를 감소시킨다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 을 억제한다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 특이적 억제제이다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 및 ULK2 를 둘다 억제한다.

[0560] 일부 구현예에서, ULK 억제제를 투여하는 것은 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 까지 추가의 치료제의 효능을 향상시킨다. 일부 구현예에서, ULK 억제제를 투여하는 것은 ULK 억제제와 함께 추가의 치료제를 투여하는 것과 비교할 때 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 까지 추가의 치료제의 효능을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 효능은 종양 성장 속도의 변화에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 효능은 종양 부피의 감소에 의해 측정된다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 을 억제한다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 특이적 억제제이다. 일부 경우에, ULK 억제제는 ULK1 및 ULK2 를 둘다 억제한다.

[0561] 일부 구현예에서, 치료 방법은 대상체에서 ATG13 의 인산화를 감소시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 대상체의 질환이 있는 조직에서 ATG13 을 분해시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, ULK 억제제를 투여하는 것은 ATG13 의 분해를 야기한다.

[0562] 일부 구현예에서, 대상체는 KRAS, PTEN, TSC1, TSC2, PIk3CA, P53, STK11 (LKB1 로도 알려짐), KEAP1, NRF2, ALK4, GNAS, 또는 EGFR 중 적어도 하나에 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 SMAD4, p16/CDKM2A, 또는 BRCA2 중 적어도 하나에 돌연변이를 포함한다.

[0563] ULK1 억제제가 유용한 추가의 적응증은 PCT 국제 출원 번호 PCT/US2015/046777 에 기재되어 있으며, 이는 본원에 그 전체가 참고로 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0564] **실시예**

[0565] **화학적 합성**

[0566] 마이크로파 조사 하에 수행된 반응은 CEM 10 mL 반응 용기 또는 ChemGlass 중벽 압력 용기 (100 mL, 38 mm × 190 mm) 를 사용하여 CEM Discover 마이크로파 반응기에서 수행하였다. 반응 진행을 역상 HPLC 및/또는 박층 크로마토그래피 (TLC) 에 의해 모니터링하였다. 물 및 아세토니트릴 또는 0.1% 포름산으로 도핑된 메탄올을 사용하는 Waters 또는 Shimadzu 2010EV LCMS 기기를 사용하여 액체 크로마토그래피-질량 분광법을 수행하였다. TLC 는 실리카 겔 60 F254 사전-코팅된 플레이트 (0.25 mm) 를 사용하여 수행하였다. 플래쉬 크

로마토그래피는 실리카 겔 (32-63 μm 입자 크기) 또는 산화알루미늄 (활성화, 염기성, ~ 150 메쉬 크기) 을 사용하여 수행하였다. 자동화 크로마토그래피 정제는 사전 패킹된 실리카 또는 C18 카트리지 (RediSep 및 Luknova 로부터) 를 사용하여 수행하였고, ISCO Companion 시스템을 사용하여 용출하였다. 물과 아세토니트릴 또는 0.1% 포름산이 도핑된 메탄올을 이용하여 역상 정제를 수행하였다. 모든 최종 생성물 화합물을 이들 2 가지 크로마토그래피 방법 중 하나를 이용하여 정제하였다. 화합물의 순도 및 특성화는 TLC, 액체 크로마토그래피-질량 분광법 (LC-MS) 및 핵 자기 공명 (NMR) 분석 기술의 조합에 의해 확립되었다. ^{1}H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼을 Joel 400 분광계 상에서 각각 400 MHz 및 101 MHz 에서 수득하였다. 화학적 이동은 δ (ppm) 으로 보고되고 중수소화 용매 신호에 대해 내부적으로 참조되었다.

[0567] **LC-MS 조건**

[0568] 실시예 31-73 에서, HPLC-MS 분석을 SQ 질량 검출기 및 PDA eλ 검출기를 갖는 Waters ACQUITY UPLC 상에서 수행하였다. 사용된 컬럼은 Phenomenex Kinetex C18 컬럼 (1.7 um, 2.1 x 50 mm) 이었다. 이동상은 용리액 A (물, 0.05% TFA) 와 용리액 B (CH_3CN, 0.05% TFA) 로 구성되었고, 용출은 0.5 mL/min 로 진행되었다. 초기 조건은 90% A, 이어서 90% A 내지 10% A 가 1.75 분 내에 선형적으로 감소하였고, 이어서 10% A 내지 90% A 가 0.25 분 내에 감소하였다. 총 실행 시간은 2 분이다.

[0569] 사용된 약어: 질량 분광법 (MS), 탄소 상 팔라듐 (Pd-C), 아세토니트릴 (MeCN), 디클로로메탄 (DCM), 디에틸 에테르 (Et_2O), 에틸 아세테이트 (EtOAc), 에탄올 (EtOH), 메탄올 (MeOH), 테트라히드로푸란 (THF), 및 트리플루오로아세트산 (TFA).

[0570] 다음의 약어 및 용어는 전체에 걸쳐 표시된 의미를 갖는다:

[0571] BOC 또는 Boc = tert-부톡시카르보닐

[0572] DCM = 디클로로메탄

[0573] DIPEA 또는 DIEA = N,N-디이소프로필에틸아민

[0574] EDCI.HCl = 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 히드로클로라이드

[0575] eq = 당량(들)

[0576] Et = 에틸

[0577] EtOAc 또는 EA = 에틸 아세테이트

[0578] EtOH = 에탄올

[0579] g = 그램

[0580] h 또는 hr(s) = 시간

[0581] HOBt = 히드록시벤조트리아졸

[0582] HPLC = 고압 액체 크로마토그래피

[0583] kg 또는 Kg = 킬로그램

[0584] L 또는 l = 리터

[0585] LC/MS = LCMS = 액체 크로마토그래피-질량 분광법

[0586] LRMS = 저해상도 질량 분광법

[0587] m/z = 질량 대 전하 비율

[0588] Me = 메틸

[0589] MeOH = 메탄올

[0590] mg = 밀리그램

[0591] min(s) = 분(들)

[0592] mL = 밀리리터

[0593] mmol = 밀리몰

[0594] RP-HPLC = 역상 고압 액체 크로마토그래피

[0595] rt 또는 RT = 실온

[0596] THF = 테트라히드로푸란

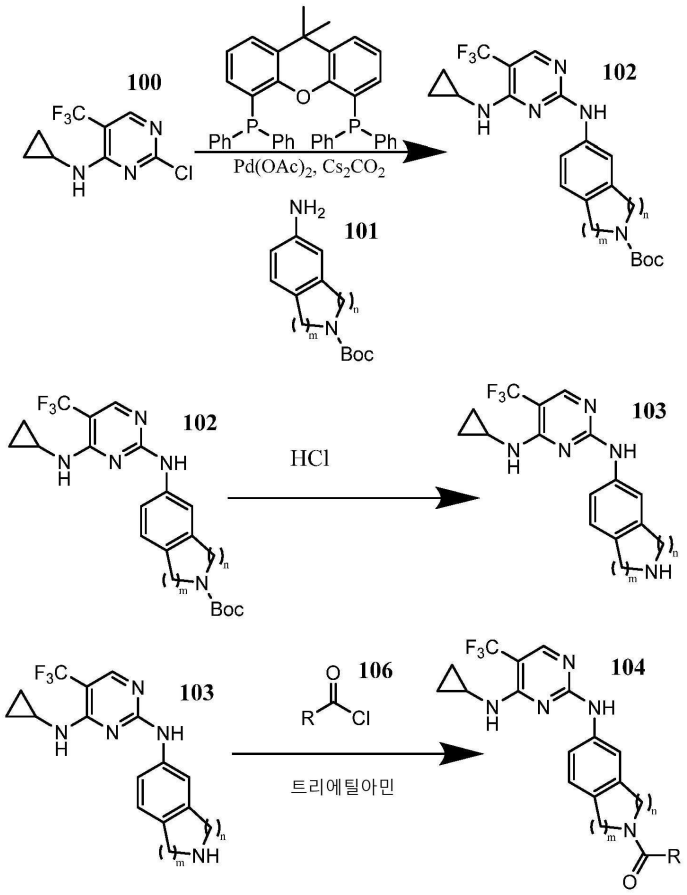
[0597] TLC = 박층 크로마토그래피

[0598] UV = 자외선

[0599] **실시예 1: 화학식 (IA) 의 화합물의 합성**

[0600] 화학식 (IA) 의 화합물은 하기 기재된 일반 반응식 1 에 따라 합성될 수 있다.

[0601] **반응식 1**



[0602]

[0603] 플라스크 및 교반 막대를 불꽃 건조하였다. 가열하기 전에 시약 및 용매를 통해 질소를 버블링하였다. 2-클로로-N-시클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-아민 **100** (0.100 g, 0.421 mmol), 디아세톡시팔라듐 (2.83 mg, 0.013 mmol), Boc-보호된 알킬-아미노 아닐린 **101** (0.463 mmol) 및 탄산세슘 (0.178 g, 0.547 mmol) 을 1,4-디옥산 (2 ml) 중에서 혼합한다. 혼합물을 130℃ 에서 20 분 동안 마이크로파 처리한다. MeOH 를 사용하여 Celite 를 통해 여과한 후 농축시켰다. 아세톤을 첨가하고 고체를 여과한다; 생성물은 여과액에 있고, 이는 농축된다. 생성물 **102** 는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피 (DCM-EtOAc) 에 의해 정제 후 회수된다.

[0604] 중간체 **102** 및 물 중 염화수소 (0.489 ml, 1.468 mmol, 물 중 3M) 를 메탄올 (1 ml) 중에서 혼합하였다. 16 시간 동안 60℃ 로 가열한 후, 농축시켰다. 고체를 DCM 으로 세척하여 생성물 **103** 을 산출하였다.

[0605] 아실화된 화합물 **104** 를 수득하기 위하여, 화합물 **103**, 아실 클로라이드 **106**, 및 트리에틸아민 (0.026 ml, 0.187 mmol) 을 DMF (3 ml) 중에서 혼합한다. 8 시간 동안 60℃ 로 가열한다. MeOH 를 첨가하고 농축

한다. 생성물이 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피 (DCM-EtOAc) 후 회수된다.

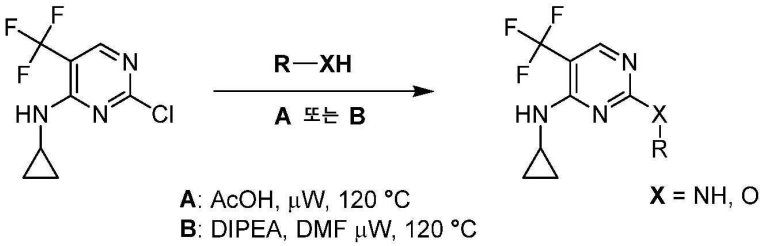
[0606] 반응식 1 의 합성 경로에 의해 포함되지 않은 나머지 화합물은 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[0607]

[0608] **2-클로로-N-시클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-아민.** 아세토니트릴 (15 mL) 중 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (1.00 g, 4.61 mmol), 시클로프로필아민 (0.32 mL, 4.61 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.80 mL, 4.61 mmol) 의 용액을 70℃ 에서 10 분 동안 38 mL 압력 용기에서 마이크로파 처리하였다.

이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 자동화 역상 크로마토그래피 (물-아세토니트릴 용리액) 에 의해 정제하였다. 황갈색 고체 (0.349 g, 32% 수율). LC-MS (ESI) $C_8H_8ClF_3N_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 238.04; 관측치 238.30. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.39 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, 1H), 2.88 (dq, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 0.79 - 0.72 (m, 2H), 0.70 - 0.64 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d6): δ 162.66, 159.73, 155.42, 123.34 (q, *J* = 271 Hz), 105.31 (q, *J* = 32 Hz), 24.72, 6.30.

[0609] 반응식 A



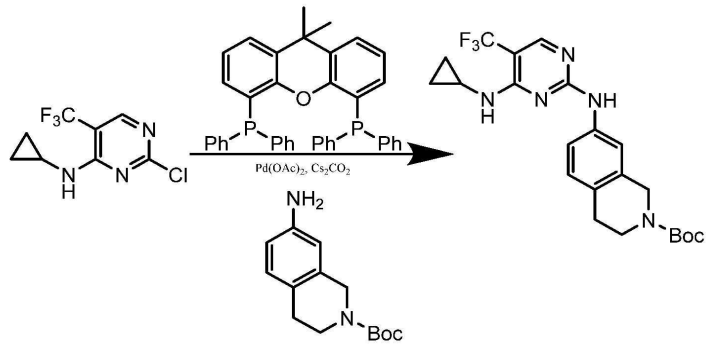
[0610]

[0611] **반응식 A 에서의 화합물에 대한 일반적인 방법.**

[0612] 아세트산 (2 mL) 중 2-클로로-N-시클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-아민 (1.0 당량) 및 적절한 아닐린 또는 페놀 (1.0 당량) 의 용액을 120℃ 에서 10 분 동안 마이크로파 처리하고, 이어서 진공에서 농축시켰다.

조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 산출하였다 (**방법 1A**). DMF 중 2-클로로-N-시클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-아민 (1.0 당량), 적절한 아닐린 또는 페놀 (1.2 당량), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.2 당량) 의 용액에 10 분 동안 120℃ 에서 마이크로파를 처리하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 산출하였다 (**방법 1B**).

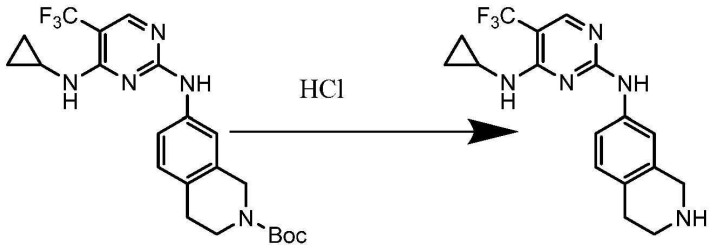
[0613] **실시예 2: 시클로프로필(6-((4-(시클로프로필아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메타논의 제조**



[0614]

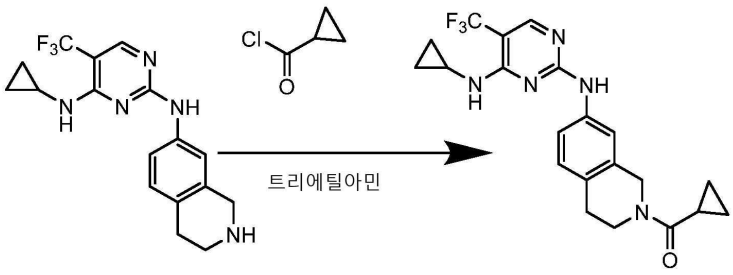
[0615] 플라스크 및 교반 막대를 불꽃 건조한다. 가열하기 전에 시약 및 용매를 통해 질소를 버블링하였다. 2-

클로로-N-시클로프로필-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-아민 (0.100 g, 0.421 mmol), 디아세톡시팔라듐 (2.83 mg, 0.013 mmol), tert-부틸 6-아미노-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (0.115 g, 0.463 mmol) 및 탄산세슘 (0.178 g, 0.547 mmol) 을 1,4-디옥산 (2 ml) 중에서 혼합하였다. 혼합물을 130℃ 에서 20 분 동안 마이크로파 처리하였다. MeOH 를 사용하여 Celite 를 통해 여과한 후 농축시켰다. 아세톤을 첨가하고 고체를 여과하였다; 생성물은 여과액에 있고, 이는 농축되었다. 166 mg 의 생성물이 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피 (DCM-EtOAc) 후 단리되었다. MS $[C_{22}H_{26}F_3N_5O_2+H]^+$ 에 대한 계산치: 450.21, 관측치 450.55.



[0616]

[0617] tert-부틸 6-((4-(시클로프로필아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (0.132 g, 0.294 mmol) 및 물 중 염화수소 (0.489 ml, 1.468 mmol, 물 중 3M) 를 메탄올 (1 ml) 중에서 혼합하였다. 16 시간 동안 60℃ 로 가열한 후, 농축시켰다. 고체를 DCM 으로 세척하여 109 mg 의 생성물을 산출하였다. MS $[C_{17}H_{18}F_3N_5+H]^+$ 에 대한 계산치: 350.16, 관측치 350.05.



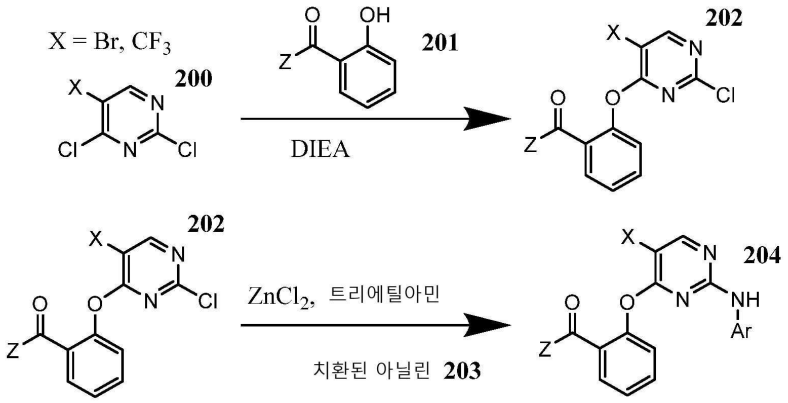
[0618]

[0619] N4-시클로프로필-N2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민.HCl (0.018 g, 0.047 mmol), 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (4.23 μl, 0.047 mmol) 및 트리에틸아민 (0.026 ml, 0.187 mmol) 을 DMF (3 ml) 중에서 혼합하였다. 8 시간 동안 60℃ 로 가열하였다. MeOH 를 첨가하고 농축하였다. 8 mg 의 생성물이 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피 (DCM-EtOAc) 후 회수되었다. MS $[C_{21}H_{22}F_3N_5O+H]^+$ 에 대한 계산치: 418.19, 관측치 418.00.

[0620] **실시예 3: 화학식 (IIB) 의 화합물의 합성**

[0621] 화학식 (IIB) 의 화합물은 하기 기재된 일반 반응식 2 에 따라 합성될 수 있다.

[0622] 반응식 2

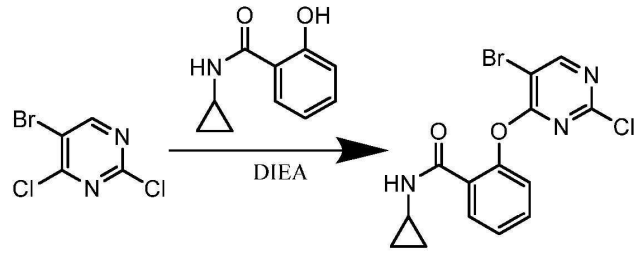


[0623]

[0624] 디클로로 피리미딘 **200** (0.65 mmol), 치환된 페녹시 화합물 **201** (0.65 mmol), 및 트리에틸아민 (0.72 mmol)을 아세토니트릴 (3 mL) 중에서 혼합한다. 혼합물을 100℃ 에서 10 분 동안 마이크로파 처리하고, 이어서 농축시켜 조 중간체 **202** 를 산출하고, 이를 그대로 사용한다.

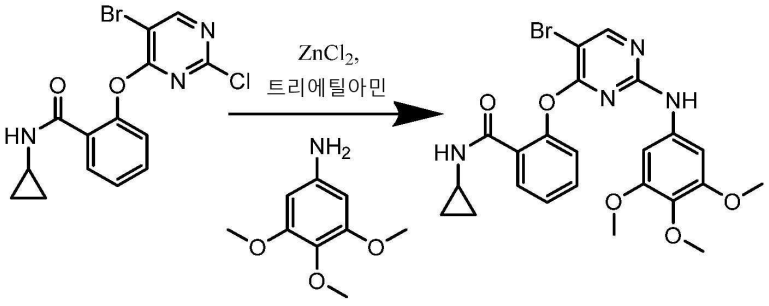
[0625] 중간체 **202** (0.6 mmol) 및 아연 (II) 클로라이드 (0.6 mmol) 를 1,2-디클로로에탄 (3 mL) 및 t-부탄올 (0.5 mL) 중에서 혼합한다. 트리에틸아민 (0.66 mmol) 및 치환된 아닐린 **203** (0.6 mmol) 을 첨가한다. 혼합물을 120℃ 에서 20 분 동안 마이크로파 처리하고, 이어서 농축시킨다. 이어서, 생성물 **204** 을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하고 수집한다.

[0626] **실시예 4: 2-((5-브로모-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)-N-시클로프로필벤즈아마이드의 제조**



[0627]

[0628] 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘 (0.150 g, 0.658 mmol), N-시클로프로필-2-히드록시 벤즈아마이드 (0.117 g, 0.658 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.126 ml, 0.724 mmol) 을 아세토니트릴 (3 ml) 중에서 혼합하였다. 혼합물을 100℃ 에서 10 분 동안 마이크로파 처리 후 농축시켜 그대로 사용하였다. MS $[C_{14}H_{11}BrClN_3O_2+H]^+$ 에 대한 계산치: 367.98, 관측치 367.70.



[0629]

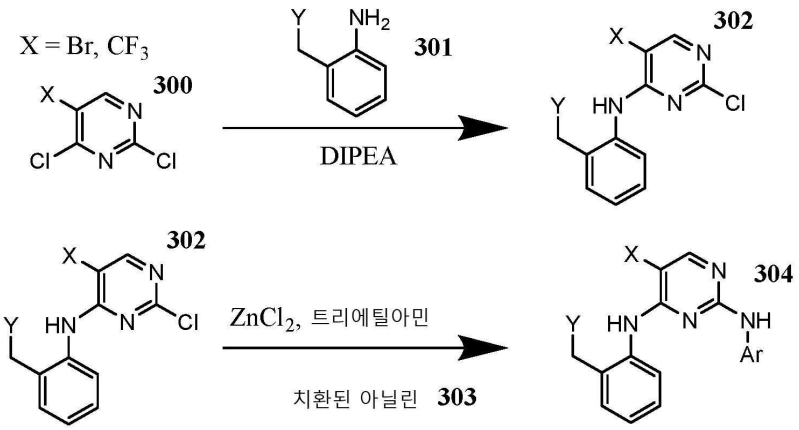
[0630] 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)옥시)-N-시클로프로필벤즈아미드 (0.230 g, 0.624 mmol) 및 염화아연(II) (0.085 g, 0.624 mmol) 을 1,2-디클로로에탄 (3 ml) 및 t-부탄올 (0.5 ml) 중에서 혼합하고, 트리에틸아민 (0.096 ml, 0.686 mmol) 및 3,4,5-트리메톡시아닐린 (0.114 g, 0.624 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 120

℃ 에서 20 분 동안 마이크로파 처리 후 농축시켰다. 자동화 역상 크로마토그래피 (water-MeCN) 후 67 mg 의 생성물을 회수하였다. MS $[C_{23}H_{23}BrN_4O_5+H]^+$ 에 대한 계산치: 515.10, 관측치 515.05.

[0631] **실시예 5: 화학식 (IIIC) 의 화합물의 합성**

[0632] 화학식 (IIIC) 의 화합물은 하기 기재된 일반 반응식 3 에 따라 합성될 수 있다.

[0633] **반응식 3**

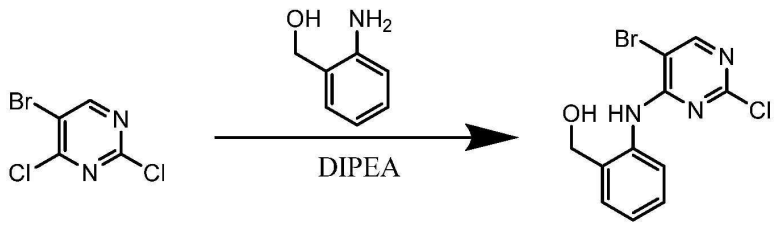


[0634]

[0635] 5-X-2,4-디클로로피리미딘 **300** (0.439 mmol), 치환된 아닐린 **301** (0.439 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.084 ml, 0.483 mmol) 을 아세토니트릴 (2 ml) 중에서 혼합한다. 혼합물을 100℃ 에서 20 분 동안 마이크로파 처리한 후, 농축시켜 조 중간체 **302** 를 수득하고, 이를 그대로 다음 단계에 사용한다.

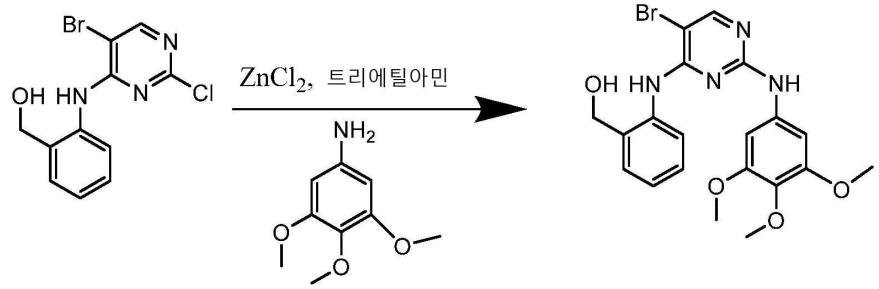
[0636] 중간체 **302** (0.4 mmol) 및 아연(II) 클로라이드 (0.065 g, 0.477 mmol) 를 1,2-디클로로에탄 (2 ml) 중에서 혼합한다. 30 분 후, 트리에틸아민 (0.072 ml, 0.517 mmol) 및 치환된 아닐린 **303** (0.4 mmol) 을 첨가한다. 혼합물을 140℃ 에서 20 분 동안 마이크로파 처리 후 농축시킨다. 물질을 자동화 역상 크로마토그래피 (MeCN 중 물-10% THF) 를 사용하여 정제하여 생성물 **304** 를 산출한다.

[0637] **실시예 6 (2-((5-브로모-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄올의 제조**



[0638]

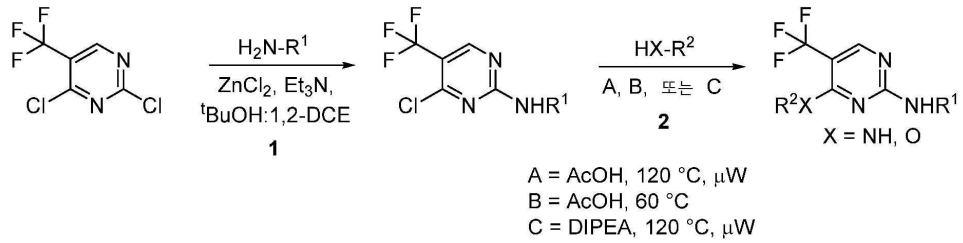
[0639] 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘 (0.100 g, 0.439 mmol), (2-아미노페닐)메탄올 (0.054 g, 0.439 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.084 ml, 0.483 mmol) 을 아세토니트릴 (2 ml) 중에서 혼합하였다. 혼합물을 100℃ 에서 20 분 동안 마이크로파 처리 후 농축시켜 그대로 사용하였다. MS $[C_{11}H_9BrClN_3O+H]^+$ 에 대한 계산치: 313.97, 관측치 313.60.



[0640]

[0641] (2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)페닐)메탄올 (0.125 g, 0.397 mmol) 및 염화아연(II) (0.065 g, 0.477 mmol) 을 1,2-디클로로에탄 (2 ml) 중에서 혼합하였다. 30 분 후, 트리에틸아민 (0.072 ml, 0.517 mmol) 및 3,4,5-트리메톡시아닐린 (0.073 g, 0.397 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 140℃ 에서 20 분 동안 마이크로파 처리 후 농축시켰다. 물질을 자동화 역상 크로마토그래피 (MeCN 중 물-10% THF) 를 사용하여 정제하여 반순수 물질을 산출한다. 이를 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피 (DCM-EtOAc) 에 의해 추가로 정제하여 22 mg 의 생성물을 산출하였다. MS $[C_{20}H_{21}BrN_4O_4+H]^+$ 에 대한 계산치: 461.08, 관측치 460.90.

[0642] **실시예 7 일반 합성 반응식**

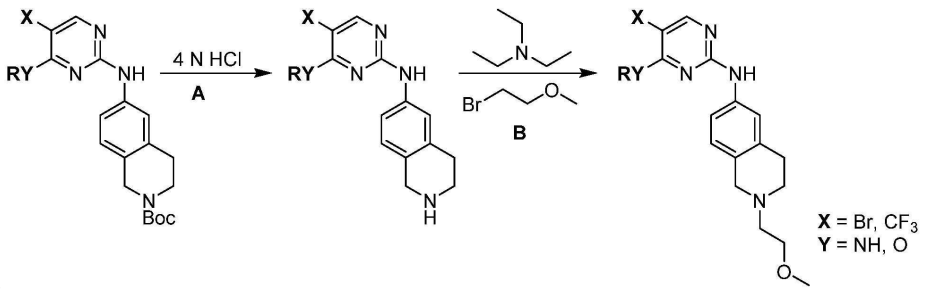


[0643]

[0644] **일반 반응식 1:** N^2,N^4-디아릴-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민 및 N^2-알킬,N^4-아릴-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민 유도체의 합성.

[0645] **방법 1- 4-클로로-5-트리플루오로메틸-N-아릴피리미딘-2-아민 유도체의 합성을 위한 일반적 절차 (일반 반응식 1 에 나타냄).** 1,2-디클로로에탄 : t-부탄올 (1:1) 중 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (1.0 당량) 의 용액에 0℃ 에서 염화아연 (1.2 당량) 을 첨가하였다. 1 시간 후, 1,2-디클로로에탄 : t-부탄올 (1:1, 10 mL) 중 적절한 아닐린 (1.0 당량) 및 트리에틸아민 (1.2 당량) 을 반응 혼합물에 첨가하였다. 3 시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 자동화 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 4-클로로-5-트리플루오로메틸-*N*-아릴피리미딘-2-아민 유도체를 산출하였다.

[0646] **방법 2- N^2,N^4-디아릴-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민 및 N^2-알킬,N^4-아릴-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민 유도체 (반응 조건 A, B 또는 C 를 사용함, 일반 반응식 1 에 나타냄).** 아세트산 (2 mL) 중 4-클로로-5-트리플루오로메틸-*N*-아릴피리미딘-2-아민 유도체 (1.0 당량) 및 적절한 아닐린 또는 페놀 (1.1 당량) 의 용액에 120℃ 에서 10 분 동안 마이크로파 처리하고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 자동화 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (**방법 2a).** 아세트산 중 4-클로로-5-트리플루오로메틸-*N*-아릴피리미딘-2-아민 유도체 (1.0 당량) 및 적절한 아닐린 또는 페놀 (1.1 당량) 의 용액에 60℃ 에서 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 N^2,N^4-디아릴-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민 유도체를 산출하였다 (**방법 2b).** DMF (2 mL) 중 4-클로로-5-트리플루오로메틸-*N*-아릴피리미딘-2-아민 유도체 (1.0 당량), 적절한 아닐린 또는 페놀 (1.2 당량), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.2 당량) 의 용액을 120℃ 에서 마이크로파 처리하고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 자동화 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (**방법 2c**).



[0647]

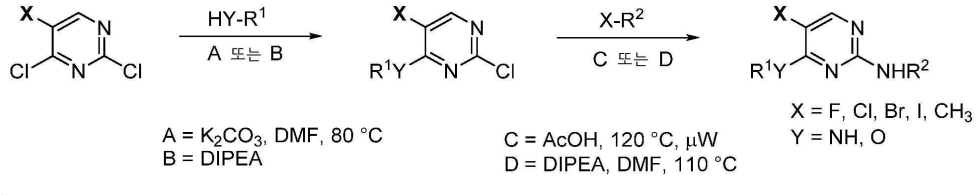
[0648] **일반 반응식 2:** N^2-(2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-Y^4-(아릴/알킬)-5-할로피리미딘-2,4-디아민 및 N^2-(2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로 이소퀴놀린-6-일)-Y^4-(아릴/알킬)-5-(트리플루오로

메틸)피리미딘-2,4-디아민 유도체의 합성.

[0649] **방법 3- N^2-(2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라 히드로이소퀴놀린-6-일)-Y^4-(아릴/알킬)-5-할로피리미딘-2,4-디아민 및 N^2-(2-(2-메톡시 에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-Y^4-(아릴/알킬)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민 유도체의 합성을 위한 일반적 절차 (일반 반응식 2 에 나타낸 반응 조건 A 및 B 를 사용함).**

[0650] 중간체 tert-부틸 6-((N^4-(아릴/알킬)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트 (1.0 당량) 를 유기 용매 (메탄올 또는 디옥산, 1 - 4M) 중 히드로클로라이드 용액으로 2 시간 동안 처리하고, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다 (**방법 3a).** 조 염을 다음 단계에서 후속적으로 사용하거나 HCl 염을 중화하고 정제하여 유리 아민 N^2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-Y^4-(아릴/알킬)-5-(트리플루오로메틸/할로)피리미딘-2,4-디아민을 산출하였다.

[0651] DMF (5 mL) 중 N^2-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-Y^4-(아릴/알킬)-5-(트리플루오로메틸/할로)피리미딘-2,4-디아민 (1.0 당량), 1-브로모-2-메톡시에탄 (1.2 당량) 및 트리에틸아민 (4.0 당량) 의 용액을 60℃ 에서 4 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 피리미딘-2,4-디아민 유도체를 산출하였다 (**방법 3b**).



[0652]

[0653] **일반 반응식 3:** N^2,N^4-디아릴-5-할로피리미딘-2,4-디아민 유도체의 합성.

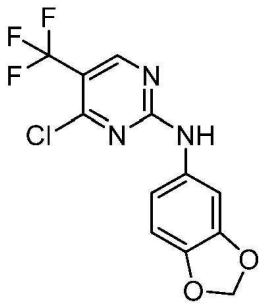
[0654] **방법 4- 2-클로로-5-할로-Y^4-아릴피리미딘-4-아민 및 2-클로로-5-메틸-Y^4-아릴피리미딘-4-아민의 합성을 위한 일반적 절차 (일반 반응식 3 에 나타낸 반응 조건 A 또는 B 를 사용함).**

[0655] DMF 중 적절한 아닐린 또는 페놀 (1.0 당량), 2,4-디클로로-5-(X) 피리미딘 (1.3 당량) 및 탄산칼륨 (1.3 당량) 의 용액에 80℃ 에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시키고, 물에서 적정하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하여 원하는 2-클로로-아릴피리미딘 유도체를 제공하였다. 조 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다 (**방법 4a).** 유기 용매 (DMF, 에탄올, 또는 ^{n}부탄올) 중 적절한 아닐린 또는 페놀 (1.0 당량), 2,4-디클로로-5-(X) 피리미딘 (1.1 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.5 당량) 의 용액에 80℃ 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 고체를 에틸 아세테이트 (20 mL) 에 용해시키고 물 (3 x 5 mL) 로 세척하였다. 유기 분획을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다 (**방법 4b**)

[0656] **방법 5- 5-할로-N^2,Y^4-디아릴피리미딘 2,4-디아민 및 N^2,Y^4-디아릴-5-메틸-피리미딘 2,4-디아민 유도체의 합성을 위한 일반적 절차 (일반 반응식 3 에 나타낸 반응 조건 C 또는 D 를 사용함).**

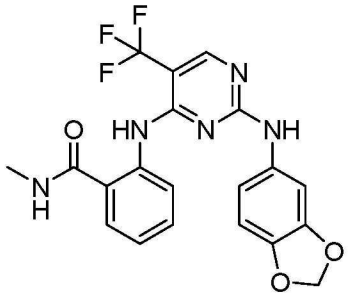
[0657] 아세트산 (2 mL) 중 2-클로로-5-(할로/메틸)-Y^4-아릴피리미딘-4-아민 (1.0 당량) 및 적절한 아닐린 (1.1 당량) 의 용액에 120℃ 에서 10 분 동안 마이크로파 처리하고, 이어서 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 자동화 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (**방법 5a).** DMF 중 2-클로로-5-(할로/메틸)-Y^4-아릴피리미딘-4-아민 (1.0 당량), 적절한 아닐린 (1.1 당량), 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.1 당량) 의 용액에 110℃ 에서 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 피리미딘 2,4-디아민 유도체 유도체를 산출하였다 (**방법 5b**).

[0658] **실시예 8 화합물 E6 의 합성**



[0659]

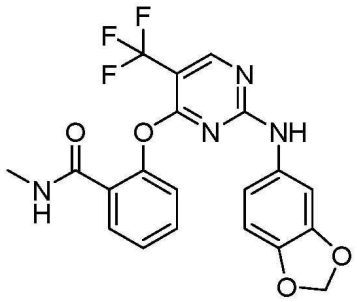
[0660] **N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민. 방법 1** 에 따라 1,2-디클로로에탄:t-부탄올 (1:1, 40 mL) 중 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (1.00 g, 4.61 mmol), 벤조[d][1,3]디옥솔-5-아민 (664 mg, 4.84 mmol), 염화아연 (754 mg, 5.53 mmol), 및 트리에틸아민 (0.77 mL, 5.6 mmol)의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하여, 표제 화합물을 회백색 고체 (1.03 g, 70%) 로서 제공하였다. LC-MS (ESI) $C_{12}H_8ClF_3N_3O_2$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 318.03; 관측치: 317.90.



[0661]

[0662] **2-((2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸 벤즈아미드 (화합물 E6). 방법 2a** 에 따라 N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (250 mg, 0.79 mmol) 및 2-아미노-N-메틸벤즈아미드 (130 mg, 0.87 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (95 mg, 28%)로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{20}H_{17}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 432.13; 관측치: 432.95.

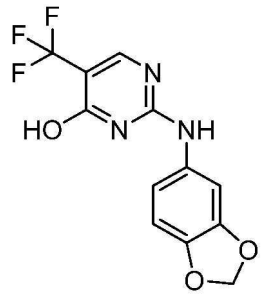
[0663] **실시예 9 화합물 B52 의 합성**



[0664]

[0665] **2-((2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)옥시)-N-메틸 벤즈아미드 (B52). 방법 2c** 에 따라 120℃ 에서 80 분 동안 N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (250 mg, 0.79 mmol), 2-히드록시-N-메틸벤즈아미드 (144 mg, 0.94 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.16 mL, 0.94 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (71 mg, 21%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{20}H_{16}F_3N_4O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 433.11; 관측치: 433.50.

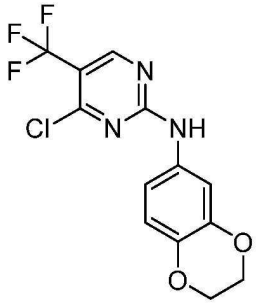
[0666] **실시예 10 화합물 B53 의 합성**



[0667]

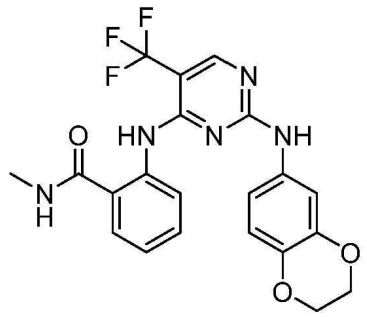
[0668] **2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-올 (B53).** **방법 2a** 에 따라 120℃ 에서 40 분 동안 N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (252 mg, 0.79 mmol) 및 2-히드록시-N-메틸벤즈아미드 (132 mg, 0.87 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (76 mg, 32%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{12}H_9F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 300.06; 관측치: 300.40.

[0669] **실시예 11 화합물 E7 의 합성**



[0670]

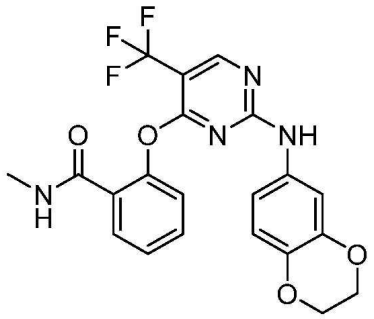
[0671] **4-클로로-N-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민. 방법 1** 에 따라 1,2-디클로로에탄:t-부탄올 (1:1, 20 mL) 중 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (400 mg, 1.84 mmol), 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-아민 (293 mg, 1.94 mmol), 염화아연 (301 mg, 2.21 mmol), 및 트리에틸아민 (0.31 mL, 2.21 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하여, 표제 화합물을 황색 고체 (582 mg, 95%) 로서 제공하였다. LC-MS (ESI) $C_{13}H_{10}ClF_3N_3O_2$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 332.04; 관측치: 331.95.



[0672]

[0673] **2-((2-((2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (E7).** **방법 2a** 에 따라 4-클로로-N-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (250 mg, 0.75 mmol) 및 2-아미노-N-메틸벤즈아미드 (125 mg, 0.83 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체 (153 mg, 46%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{21}H_{19}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 446.14; 관측치: 447.65.

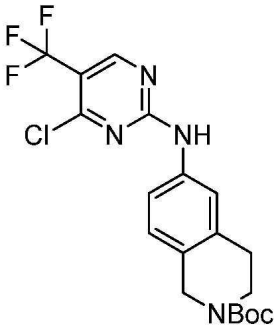
[0674] **실시예 12 화합물 B51 의 합성**



[0675]

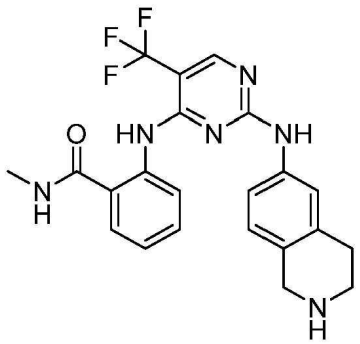
[0676] **2-((2-((2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)옥시)-N-메틸벤즈아미드 (B51).** **방법 2c** 에 따라 120℃ 에서 30 분 동안 4-클로로-N-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (200 mg, 0.60 mmol), 2-히드록시-N-메틸벤즈아미드 (110 mg, 0.73 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.73 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (79 mg, 29%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{21}H_{18}F_3N_4O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 447.13; 관측치: 447.90.

[0677] **실시예 13 화합물 A120 의 합성**



[0678]

[0679] ***tert*-부틸 6-((4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트.** **방법 1** 에 따라 1,2-디클로로에탄:t-부탄올 (1:1, 90 mL) 중 2,4-디클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘 (2.00 g, 9.22 mmol), tert-부틸 6-아미노-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (2.29 g, 9.22 mmol), 염화아연 (1.51 g, 11 mmol), 및 트리에틸아민 (1.5 mL, 11 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하여, 표제 화합물을 백색 고체 (3.86 g, 98%) 로서 제공하였다. LC-MS (ESI) $C_{19}H_{21}ClF_3N_4O_2$ $[M-C_4H_7]^+$ 에 대한 계산치: 373.07; 관측치: 373.40.

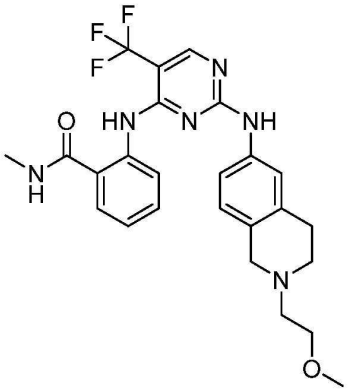


[0680]

[0681] **N-메틸-2-((2-((1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)벤즈아미드 (A120).** **방법 2a** 에 따라 tert-부틸 6-((4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (320 mg, 0.75 mmol) 및 2-아미노-N-메틸벤즈아미드 (123 mg,

0.82 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (156 mg, 47%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{22}H_{22}F_3N_6O$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 443.18; 관측치: 443.65.

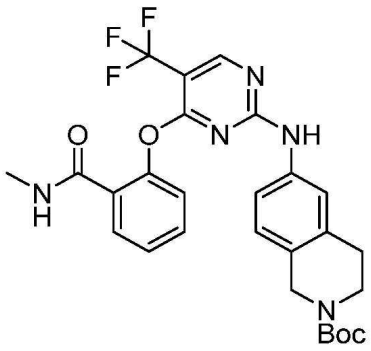
[0682] **실시예 14 화합물 A119 의 합성**



[0683]

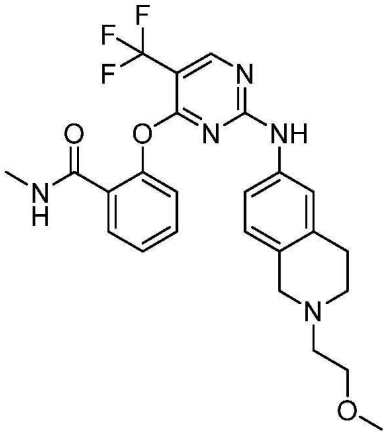
[0684] **2-((2-((2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (A119). 방법 3b** 에 따라 N-메틸-2-((2-((1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)벤즈아미드 (154 mg, 0.349 mmol), 1-브로모-2-메톡시에탄 (40 μL, 0.43 mmol), 및 트리에틸아민 (0.19 mL, 1.40 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (36 mg, 21%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{25}H_{28}F_3N_6O_2$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 501.22; 관측치: 501.30.

[0685] **실시예 15 화합물 A121 의 합성**



[0686]

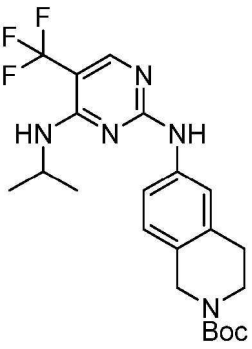
[0687] ***tert*-부틸 6-((4-(2-(메틸카르바모일)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트. 방법 2c** 에 따라 120℃ 에서 60 분 동안 tert-부틸 6-((4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (320 mg, 0.746 mmol), 2-히드록시-N-메틸벤즈아미드 (124 mg, 0.73 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.16 mL, 0.895 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. LC-MS (ESI) $C_{27}H_{29}F_3N_5O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 544.22; 관측치: 544.70.



[0688]

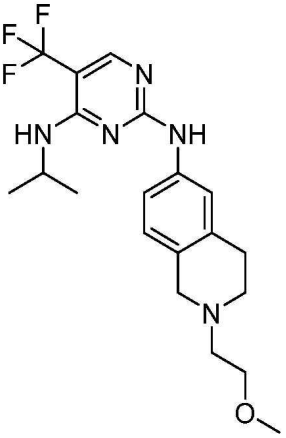
[0689] **2-((2-((2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드.** **방법 3b** 와 유사하게 tert-부틸 6-((4-(2-(메틸카르바모일)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (310 mg, 0.57 mmol), 1-브로모-2-메톡시에탄 (64 μL, 0.68 mmol), 및 트리에틸아민 (0.32 mL, 2.28 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하고 80℃ 에서 18 시간 동안 가열하였다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (132 mg, 46%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{25}H_{27}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 502.21; 관측치: 502.60.

[0690] **실시예 16 화합물 A122 의 합성**



[0691]

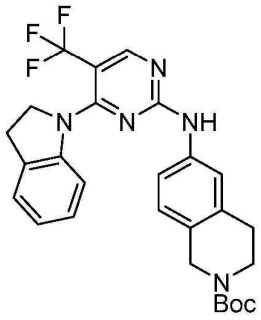
[0692] ***tert*-부틸 6-((4-이소프로필아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트.** **방법 2c** 에 따라 120℃ 에서 10 분 동안 tert-부틸 6-((4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (300 mg, 0.70 mmol), 프로판-2-아민 (72 μL, 0.84 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.15 mL, 0.84 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체 (309 mg, 98%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{22}H_{29}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 452.23; 관측치: 453.05.



[0693]

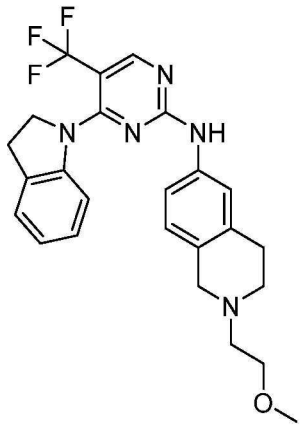
[0694] **N^4-이소프로필-N^2-(2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민 (A122).** tert-부틸 6-((4-(이소프로필아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (309 mg, 0.68 mmol) 를 **방법 3a** 에 따라 메탄올 (1 M, 3 mL, 3.4 mmol) 중 염산으로 처리하여 다음 단계에서 미정제물로 사용된 상응하는 HCl 염을 산출하였다. **방법 3b** 와 유사하게 60℃ 에서 8 시간 동안 가열된 미정제 염, 1-브로모-2-메톡시에탄 (77 μL, 0.82 mmol), 및 트리에틸아민 (0.38 mL, 2.74 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (22 mg, 8%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{20}H_{27}F_3N_5O$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 410.22; 관측치: 410.25.

[0695] **실시예 17 화합물 A123 의 합성**



[0696]

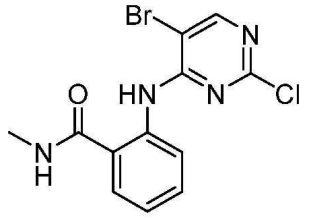
[0697] ***tert*-부틸 6-((4-인돌린-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트.** **방법 2c** 에 따라 120℃ 에서 20 분 동안 tert-부틸 6-((4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (320 mg, 0.75 mmol), 인돌린 (0.10 mL, 0.89 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.16 mL, 0.90 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체 (371 mg, 97%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{27}H_{29}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 512.23; 관측치: 512.75.



[0698]

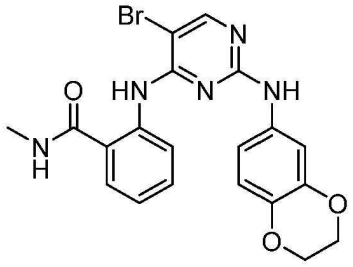
[0699] **N-(4-(인돌린-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라-히드로이소퀴놀린-6-아민 (A123).** tert-부틸 6-((4-(인돌린-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (371 mg, 0.73 mmol) 를 **방법 3a** 에 따라 디옥산 (4 M, 2 mL, 7.3 mmol) 중 염산으로 처리하여 다음 단계에서 미정제물로 사용된 상응하는 HCl 염을 산출하였다. **방법 3b** 와 유사하게 80℃ 에서 18 시간 동안 가열된 미정제 염, 1-브로모-2-메톡시에탄 (82 μL, 0.87 mmol), 및 트리에틸아민 (0.40 mL, 2.9 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 고체 (224 mg, 66%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{25}H_{27}F_3N_5O$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 470.22; 관측치: 470.65.

[0700] **실시예 18 화합물 E4 의 합성**



[0701]

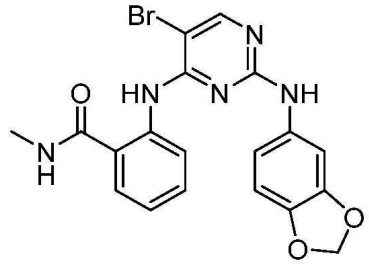
[0702] **2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드.** **방법 4a** 에 따라 80℃ 에서 4 시간 동안 가열된 DMF (60 mL) 중 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘 (5.88 g, 25.8 mmol), 2-아미노-N-메틸벤즈아미드 (3.10 g, 20.6 mmol), 및 탄산칼륨 (3.71 g, 26.8 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하여, 표제 화합물을 황색 고체 (6.66 g, 95%) 로서 제공하였다. LC-MS (ESI) $C_{12}H_{11}BrClN_4O$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 340.98; 관측치: 340.95.



[0703]

[0704] **2-((5-브로모-2-((2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (E4).** **방법 5b** 에 따라 110℃ 에서 18 시간 동안 가열된 DMF (5 mL) 중 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (252 mg, 0.74 mmol), 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-아민 (123 mg, 0.81 mmol), 및 DIPEA (0.14 mL, 0.81 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체 (29 mg, 9%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{20}H_{19}BrN_5O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 456.07; 관측치: 458.05.

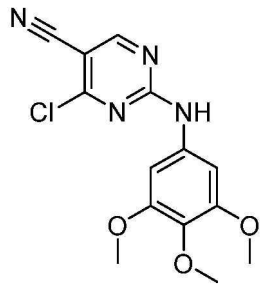
[0705] **실시예 19 화합물 E5 의 합성**



[0706]

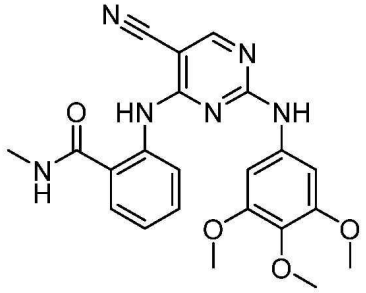
[0707] **2-((2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)-5-브로모피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (E5).** **방법 5a** 에 따라 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (252 mg, 0.74 mmol) 및 벤조[d][1,3]디옥솔-5-아민 (111 mg, 0.81 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체 (32 mg, 10%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{19}H_{17}BrN_5O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 442.05; 관측치: 443.45.

[0708] **실시예 20 화합물 E9 의 합성**



[0709]

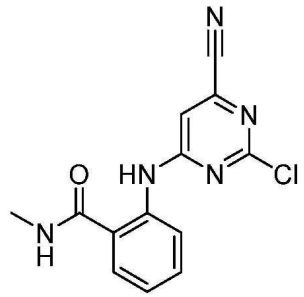
[0710] **4-클로로-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-5-카르보니트릴.** **방법 1** 에 따라 4 시간 동안 1,2-디클로로에탄:t-부탄올 (1:1, 20 mL) 중 2,4-디클로로피리미딘-5-카르보니트릴 (400 mg, 2.30 mmol), 3,4,5-트리메톡시아닐린 (421 mg, 2.30 mmol), 염화아연 (376 mg, 2.76 mmol), 및 트리에틸아민 (0.38 mL, 2.76 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하여, 표제 화합물을 황색 고체 (493 mg, 67%) 로서 제공하였다. LC-MS (ESI) $C_{14}H_{14}ClN_4O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 321.08; 관측치: 321.35.



[0711]

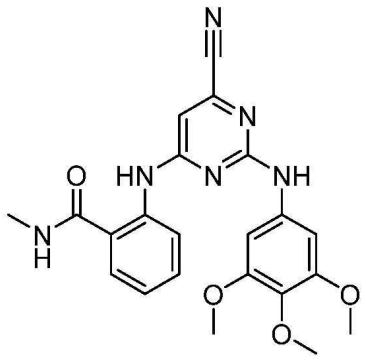
[0712] **2-((5-시아노-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 화합물 E9.** DMF (10 mL) 중 4-클로로-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-5-카르보니트릴 (492 mg, 1.53 mmol), 2-아미노-N-메틸벤즈아미드 (277 mg, 1.84 mmol), 및 DIPEA (0.32 mL, 1.84 mmol) 의 용액에 120℃ 에서 6 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (89 mg, 13%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{22}H_{23}N_6O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 435.18; 관측치: 435.60.

[0713] **실시예 21 화합물 E8 의 합성**



[0714]

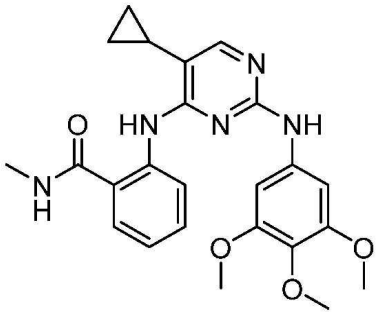
[0715] **2-((2-클로로-6-시아노피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드.** **방법 4a** 에 따라 80℃ 에서 2 시간 동안 가열된 DMF (5 mL) 중 2,6-디클로로피리미딘-4-카르보니트릴 (280 mg, 1.61 mmol), 2-아미노-N-메틸벤즈아미드 (220 mg, 1.46 mmol), 및 탄산칼륨 (263 mg, 1.90 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하고, 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 고체 (147 mg, 35%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{13}H_{11}ClN_5O$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 288.07; 관측치: 288.00.



[0716]

[0717] **2-((6-시아노-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (화합물 E8).** **방법 5b** 에 따라 120℃ 에서 5 시간 동안 DMF (5 mL) 중 2-((2-클로로-6-시아노피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (147 mg, 510 mmol), 3,4,5-트리메톡시아닐린 (140 mg, 765 mmol), 및 DIPEA (0.13 mL, 765 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 고체 (27 mg, 12%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{22}H_{23}N_6O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 435.18; 관측치: 435.55.

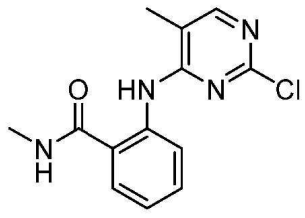
[0718] **실시예 22 화합물 E10 의 합성**



[0719]

[0720] **2-((5-시클로프로필-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸-벤즈아미드 (화합물 E10).** DME (5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 2-((5-브로모-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (250 mg, 0.51 mmol), 시클로프로필보론산 (66 mg, 0.77 mmol), 인산칼륨 (312 mg, 1.79 mmol), 및 트리시클로헥실포스핀 (14 mg, 0.05 mmol) 의 용액에 팔라듐(II) 아세테이트 (12 mg, 0.05 mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃ 에서 48 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 메탄올에 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 자동화 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 회색 고체 (55 mg, 24%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{24}H_{28}N_5O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 450.21; 관측치: 450.25.

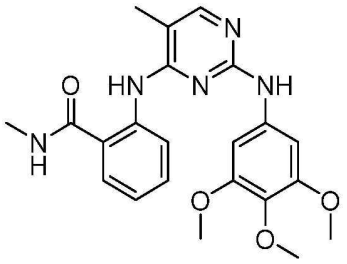
[0721] **실시예 23 화합물 E11 의 합성**



[0722]

[0723] **2-((2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드.** **방법 4b** 에 따라 80℃ 에서 5 시간 동안 가열된 DMF (20 mL) 중 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘 (501 mg, 3.08 mmol), 2-아미노-N-메틸벤즈아미드 (420 mg, 2.80 mmol), 및 DIPEA (0.73 mL, 4.19 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 아세톤 중에서 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체 (411 mg, 53%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI)

$C_{13}H_{14}ClN_4O$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 277.09; 관측치: 277.05.

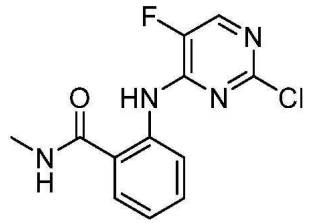


[0724]

[0725] ***N*-메틸-2-((5-메틸-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)벤즈아미드 (화합물 E11).** n-부탄올 (5 mL) 및 아세트산 (1 mL) 중 2-((2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸-벤즈아미드 (190 mg, 0.69 mmol), 및 3,4,5-트리메톡시아닐린 (252 mg, 1.37 mmol) 의 용액에 120℃ 에서 3 시간 동안 가열하였다.

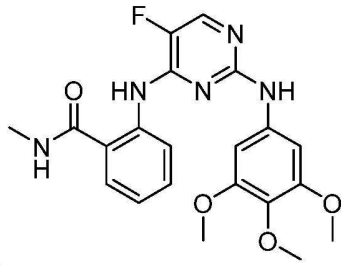
이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황갈색 고체 (88 mg, 30%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{22}H_{26}N_5O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 424.20; 관측치: 424.20.

[0726] **실시예 24 화합물 E12 의 합성**



[0727]

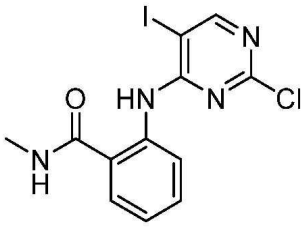
[0728] **2-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드. 방법 4b** 에 따라 60℃ 에서 6 시간 동안 에탄올 (10 mL) 중 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘 (550 mg, 3.30 mmol), 2-아미노-N-메틸벤즈아미드 (450 mg, 3.00 mmol), 및 DIPEA (1.0 mL, 5.99 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하여, 표제 화합물을 연황색 고체 (359 mg, 43%) 로서 제공하였다. LC-MS (ESI) $C_{12}H_{11}ClFN_4O$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 281.06; 관측치: 281.35.



[0729]

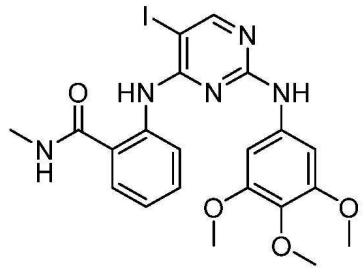
[0730] **2-((5-플루오로-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (화합물 E12).** 150℃ 에서 5 시간 동안 마이크로파 처리된 에탄올 (2 mL) 중 2-((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (250 mg, 0.89 mmol) 및 3,4,5-트리메톡시아닐린 (196 mg, 1.07 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 회색 고체 (80 mg, 21%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{21}H_{23}FN_5O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 428.17; 관측치: 428.55.

[0731] **실시예 25 화합물 E13 의 합성**



[0732]

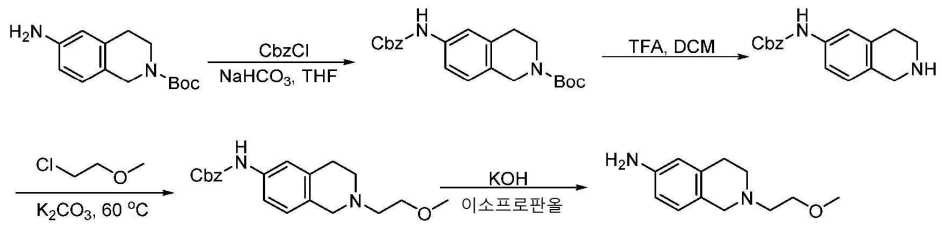
[0733] **2-((2-클로로-5-요오도피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드.** **방법 4b** 에 따라 120℃ 에서 7 시간 동안 ^{n}부탄올 (15 mL) 중 2,4-디클로로-5-요오도피리미딘 (554 mg, 2.01 mmol), 2-아미노-N-메틸벤즈아미드 (275 mg, 1.83 mmol), 및 DIPEA (0.35 mL, 2.01 mmol) 의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하여, 표제 화합물을 황색 고체 (566 mg, 80%) 로서 제공하였다. LC-MS (ESI) $C_{12}H_{11}ClIN_4O$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 388.97; 관측치: 389.30.



[0734]

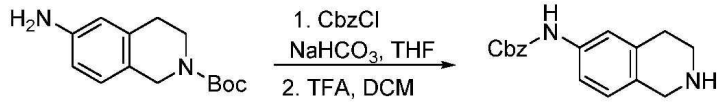
[0735] **2-((5-요오도-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (화합물 E13).** n-부탄올 (5 mL) 중 2-((2-클로로-5-요오도피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (200 mg, 0.52 mmol), 3,4,5-트리메톡시아닐린 (189 mg, 1.03 mmol), 및 트리플루오르아세트산 (0.20 mL, 2.57 mmol) 의 용액에 80℃ 에서 4 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황갈색 고체 (178 mg, 65%) 로서 산출하였다. LC-MS (ESI) $C_{21}H_{23}IN_5O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 536.08; 관측치: 536.15.

[0736] **실시예 26 핵심 중간체의 합성**



[0737]

[0738] **공통 중간체 1 의 반응식.**

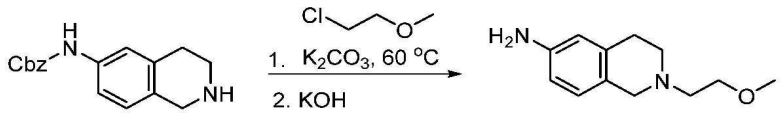


[0739]

[0740] **벤질 (1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)카르바메이트.** THF (50 mL) 중 tert-부틸 6-아미노-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (2.0 g, 8.06 mmol) 의 용액에 Cbz-Cl (4.5 mL, 32.2 mmol) 및 포화 중탄산나트륨 용액 (16 mL, 16.1 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL) 로 켄칭한 다음, EA (50 mL × 3) 로 추출하였다. 유기 분획을 수합하고, 이어서 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL) 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축하고 플래시

컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 5% EA/PE 로 용출) 에 의해 정제하여 tert-부틸 6-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (2.8 g, 91%) 를 갈색 오일로서 수득하였다. HPLC/UV 순도: 90%; LC-MS (ESI): 383.2 $[M+H]^+$.

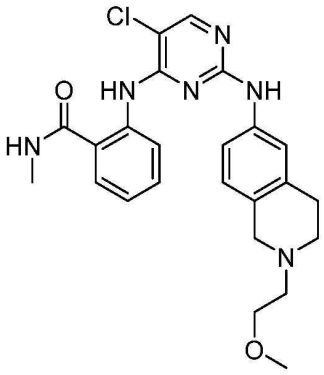
[0741] DCM (40 mL) 중 tert-부틸 6-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (2.8 g, 7.3 mmol) 의 용액에 트리플루오로아세트산 (5 mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 물 (10 mL) 로 희석하였다. 혼합물의 pH 를 1 N 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH = 8 로 조정한 다음, DCM (30 mL × 3) 으로 추출하였다. 수합된 유기 층을 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL) 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시켜 벤질 (1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)카르바메이트 (1.7 g, 82%) 를 백색 고체로서 수득하였다. 미정제물을 추가의 정제 없이 직접 다음 단계에 사용하였다.

[0742] 

[0743] **2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-아민.** DMF (35 mL) 중 벤질 (1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)카르바메이트 (1.7 g, 6.0 mmol) 의 용액에 1-클로로-2-메톡시에탄 (2.2 mL, 24.1 mmol) 및 탄산칼륨 (2.5 g, 18.1 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 60℃ 에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL) 로 켄칭한 다음, DCM (50 mL × 3) 로 추출하였다. 수합된 유기 층을 물 (50 mL × 3) 및 염수 (150 mL) 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 50% EA/DCM 으로 용출) 에 의해 정제하여 벤질 (2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)카르바메이트 (1.6 g, 78%) 를 갈색 오일로서 수득하였다. HPLC/UV 순도: 90%; LC-MS (ESI): 341.2 $[M+H]^+$.

[0744] 이소프로판올 (10 mL) 중 벤질 (2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)카르바메이트 (1.6 g, 4.7 mmol) 의 용액에 수산화칼륨 수용액 (2 N, 9.4 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 83℃ 에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 5% 메탄올/DCM 으로 용출) 에 의해 정제하여 2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-아민 (600 mg, 62%) 를 오일로서 수득하였다. HPLC/UV 순도: 92%; LC-MS (ESI): 207.2 $[M+H]^+$.

[0745] **실시예 27 A117 의 합성**

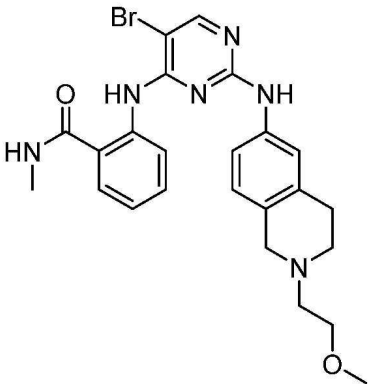
[0746] 

[0747] **2-((5-클로로-2-((2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (A117).** DMF (5 mL) 중 2,4,5-트리클로로피리미딘 (500 mg, 2.7 mmol) 의 용액에 2-아미노-N-메틸벤즈아미드 (315 mg, 2.1 mmol) 및 탄산칼륨 (442 mg, 3.2 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 75℃ 에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL) 로 켄칭한 다음, EA (10 mL × 3) 로 추출하였다. 수합된 유기 층을 물 (30 mL × 3) 및 염수 (30 mL) 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 20% EA/PE 로 용출) 에 의해 정제하여 2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (400 mg, 64%) 를 황색 고체로서 수득하였다. HPLC/UV 순

도: 92%; LC-MS (ESI): 297.0 $[M+H]^+$.

[0748] 에탄올 (5 mL) 중 2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (104 mg, 0.35 mmol) 의 용액에 2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-아민 (80 mg, 0.39 mmol) 및 몇 방울의 염산을 첨가하였다. 혼합물을 60℃ 에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 물 (10 mL) 로 희석하였다. 혼합물을 1 N 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH = 8 로 염기성화한 다음, EA (10 mL × 3) 로 추출하였다. 수합된 유기 층을 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL) 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC 에 의해 정제하여 2-((5-클로로-2-((2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (37 mg, 20%) 를 황색 고체로서 수득하였다. HPLC/UV 순도: 100%; LC-MS (ESI): 467.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.34 (d, J =6.8 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.52-3.54 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.71-2.64 (m, 6H).

[0749] **실시예 28 화합물 A118 의 합성**

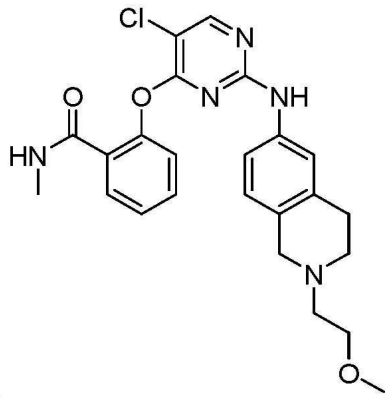


[0750]

[0751] **2-((5-브로모-2-((2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (A118).** DMF (5 mL) 중 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘 (200 mg, 0.88 mmol) 의 용액에 2-아미노-N-메틸벤즈아미드 (102 mg, 0.68 mmol) 및 탄산칼륨 (182 mg, 1.32 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 75℃ 에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL) 로 켄칭한 다음, EA (10 mL × 3) 로 추출하였다. 수합된 유기 층을 물 (30 mL × 3) 및 염수 (30 mL) 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 25% EA/PE 로 용출) 에 의해 정제하여 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (200 mg, 86%) 를 황색 고체로서 수득하였다. HPLC/UV 순도: 95%; LC-MS (ESI): 341.1 $[M+H]^+$.

[0752] 에탄올 (10 mL) 중 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (106 mg, 0.31 mmol) 의 용액에 2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-아민 (50 mg, 0.24 mmol) 및 몇 방울의 염산을 첨가하였다. 혼합물을 60℃ 에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 물 (10 mL) 로 희석하였다. 혼합물을 1 N 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH = 8 로 염기성화한 다음, DCM (10 mL × 3) 로 추출하였다. 수합된 유기 층을 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL) 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC 에 의해 정제하여 2-((5-브로모-2-((2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (37 mg, 30%) 를 황색 고체로서 수득하였다. HPLC/UV 순도: 98.8%, LC-MS (ESI): 511.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.65-2.71 (m, 6H).

[0753] **실시예 29 화합물 A124 의 합성**

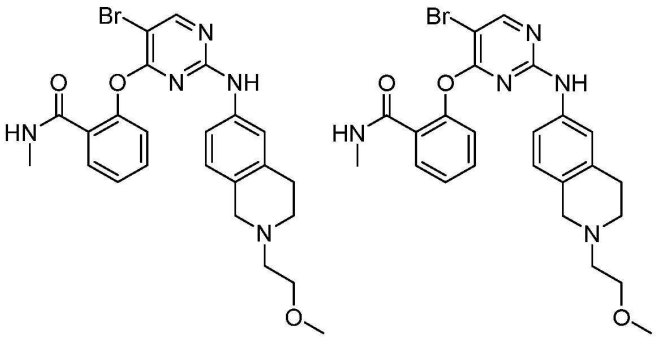


[0754]

[0755] **2-((5-클로로-2-((2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)옥시)-N-메틸벤즈아미드 (A124).** n-BuOH (10 mL) 중 2,4,5-트리클로로피리미딘 (242 mg, 1.32 mmol) 의 용액에 2-히드록시-N-메틸벤즈아미드 (200 mg, 1.32 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (187 mg, 1.45 mmol) 을 0℃ 에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 실온 에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 25% EA/PE 로 용출) 에 의해 정제하여 2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)옥시)-N-메틸벤즈아미드 (140 mg, 36%) 를 백색 고체로서 수득하였다. HPLC/UV 순도: 90%, LC-MS (ESI): 298.1 $[M+H]^+$.

[0756] 밀폐된 튜브에서, n-BuOH (2 mL) 중 2-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)옥시)-N-메틸벤즈아미드 (140 mg, 0.47 mmol) 및 2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-아민 (194 mg, 0.94 mmol) 의 혼합물을 110℃ 에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 prep-HPLC 에 의해 정제하여 2-((5-클로로-2-((2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)옥시)-N-메틸벤즈아미드 (20 mg, 9%) 를 황색 오일로서 수득하였다. HPLC/UV 순도: 97%; LC-MS (ESI): 468.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29(s, 1H), 8.08 (dd, J = 7.6 Hz ,1.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.02-7.03 (m, 2H), 6.91 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.77 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 2.91-2.88 (m, 7H), 2.74 - 2.76 (m, 2H).

[0757] **실시예 30 화합물 A125 의 합성**

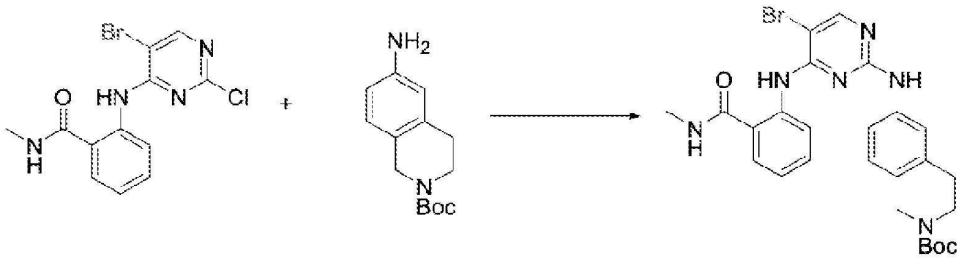


[0758]

[0759] **2-((5-브로모-2-((2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)옥시)-N-메틸벤즈아미드 (A125).** n-BuOH (10 mL) 중 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘 (480 mg, 2.1 mmol) 의 용액에 2-히드록시-N-메틸벤즈아미드 (400 mg, 2.6 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (323 mg, 2.5 mmol) 을 0℃ 에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 25% EA/PE 로 용출) 에 의해 정제하여 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)옥시)-N-메틸벤즈아미드 (280 mg, 39%) 를 백색 고체로서 수득하였다. HPLC/UV 순도: 90%, LC-MS (ESI): 341.9 $[M+H]^+$.

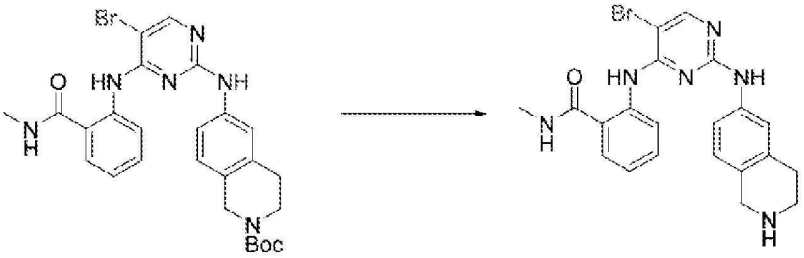
[0760] 밀폐된 튜브에서, n-BuOH (5 mL) 중 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)옥시)-N-메틸벤즈아미드 (180 mg, 0.52 mmol) 및 2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-아민 (215 mg, 1.04 mmol) 의 혼합물을 110℃ 에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, prep-HPLC 에 의해 정제하여 2-((5-브로모-2-((2-(2-메톡시에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일)아미노)피리미딘-4-일)옥시)-N-메틸벤즈아미드 (20 mg, 7%) 를 황색 오일로서 수득하였다. HPLC/UV 순도: 98.6%, LC-MS (ESI): 512.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.83-3.85 (m, 2H), 3.74 - 3.75 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.96 - 3.00 (s, 2H), 2.92 - 2.90 (m, 5H), 2.77 - 2.79 (m, 2H).

[0761] **실시예 31 화합물 A126 의 합성**



[0762]

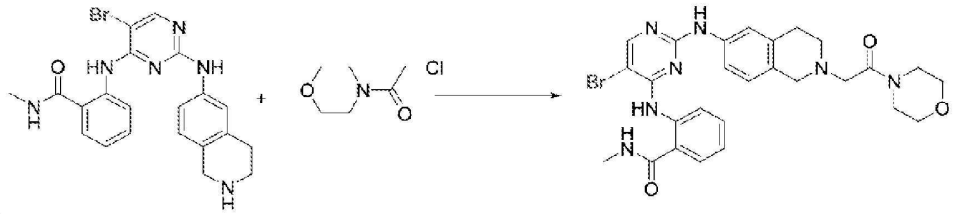
[0763] **6-[5-브로모-4-(2-메틸카르바모일-페닐아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르.** 표제 화합물을 다음과 같이 제조하였다. DMF 중 2-(5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일아미노)-N-메틸-벤즈아미드 (0.5 g, 1.47 mmol) 및 6-아미노-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.5 당량) 의 용액을 120℃ 에서 6 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 제거하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 디클로로메탄 내로 추출하였다 (3 회). 수합된 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (SiO_2, MeOH/DCM 구배, 0 에서 10%) 에 의해 정제하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (0.55 g, 68%) 로서 수득하였다.



[0764]

[0765] **2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 (A126).** 디옥산 중 6-[5-브로모-4-(2-메틸카르바모일-페닐아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.55 g, 1 mmol) 에 디옥산 중 4N HCl (4 당량) 을 첨가하고, 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 포화 (sat.) $NaHCO_3$ 로 중화시켰다. 생성물을 DCM 으로 2 회 추출하고, 수합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 원하는 생성물 (0.42 g, 93%) 을 수득하였다. ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.36 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.20-3.23 (m, 2H), 2.69-2.85 (m, 6H). 관찰치 $[M+1]^+$: 453.32.

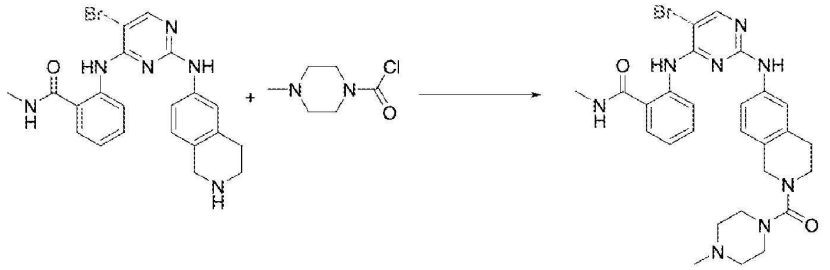
[0766] **실시예 32 화합물 A127 의 합성**



[0767]

[0768] **2-{5-브로모-2-[2-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노]-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A127).** DMF 중 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 (0.05 g, 0.11 mmol) 및 2-클로로-1-모르폴린-4-일-에타논 (1.2 당량) 의 용액에 디이소프로필에틸아민 (3.0 당량) 을 첨가하고, 90℃ 에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 디클로로메탄 내로 추출하였다 (3 회). 수합된 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (SiO_2, MeOH/DCM 구배, 0 에서 10%) 에 의해 정제하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (26 mg, 41%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.31 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.42-3.53 (m), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.45-2.47 (m). 관찰치 [M+1]+: 580.8.

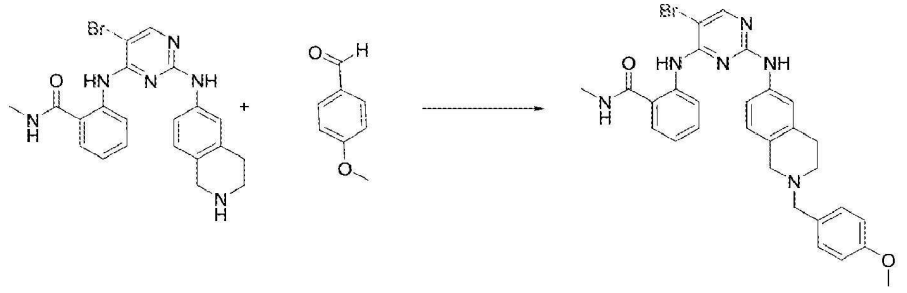
[0769] **실시예 33 화합물 A128 의 합성**



[0770]

[0771] **2-{5-브로모-2-[2-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노]-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A128).** DMF 중 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 (0.05 g, 0.11 mmol) 및 4-메틸-피페라진-1-카르보닐 클로라이드 (1.2 당량) 의 용액에 디이소프로필에틸아민 (4.0 당량) 을 0℃ 에서 첨가하였다. 반응을 0℃ 에서 1 시간 동안 교반하고 용매를 제거하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 디클로로메탄 내로 추출하였다 (3 회). 수합된 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 NaSO4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (SiO_2, MeOH/DCM 구배, 0 에서 10%) 에 의해 정제하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (30 mg, 47%) 로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.37 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.76 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.41 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 3H), 2.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.77 - 2.70 (m, 2H), 2.35 (s, 4H), 1.31 - 1.20 (m, 4H). 관찰치 [M+1]+: 579.55.

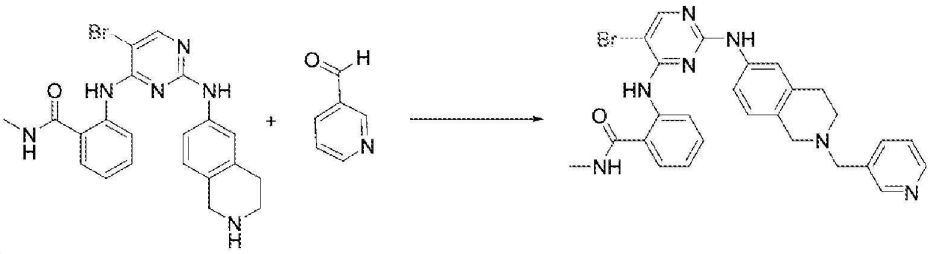
[0772] **실시예 34 화합물 A129 의 합성**



[0773]

[0774] **2-{5-브로모-2-[2-(4-메톡시-벤질)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노]-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A129).** 메탄올 중 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸벤즈아미드 (0.05 g, 0.11 mmol), 4-메톡시-벤즈알데히드 (4 당량) 및 나트륨 시아노보로히드라이드 (2.0 equiv.) 의 용액을 80℃ 에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 농축하고, 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (SiO_2, MeOH/DCM 구배, 0 에서 10%) 에 의해 정제하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (31 mg, 49%) 로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.33 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.74 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.71 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H). 관찰치 [M+1]+: 573.47.

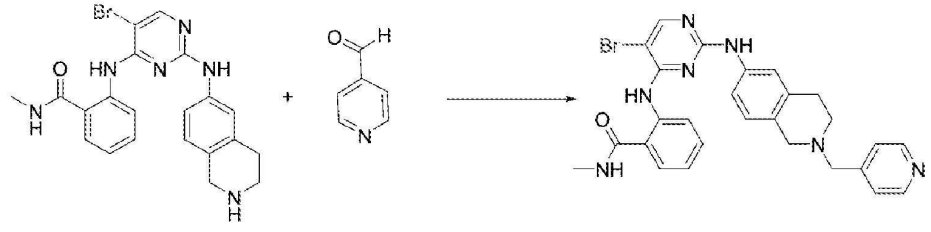
[0775] **실시예 35 화합물 A130 의 합성**



[0776]

[0777] **2-[5-브로모-2-(2-피리딘-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 (A130).** 합성 절차는 **화합물 A129** 의 합성과 유사하나 단, 4-메톡시-벤즈알데히드 대신 피리딘-3-카르브알데히드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (22 mg, 37%) 로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.33 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.80 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.73 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H). 관찰치 $[M+1]^+$: 544.45.

[0778] **실시예 36 화합물 A131 의 합성**

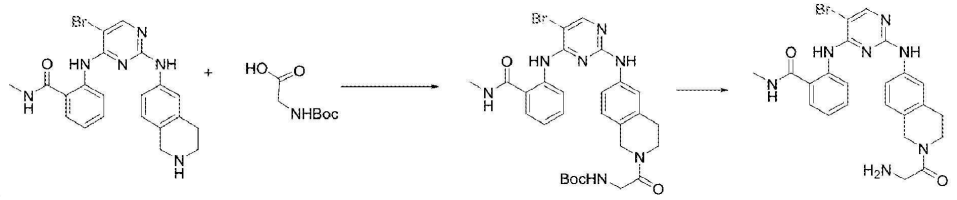


[0779]

[0780] **2-[5-브로모-2-(2-피리딘-4-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸**

-벤즈아미드 (A131). 합성 절차는 **화합물 A129** 의 합성과 유사하나 단, 4-메톡시-벤즈알데히드 대신 피리딘-4-카르브알데히드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (35 mg, 58%) 로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.34 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.66 - 8.60 (m, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.80 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.75 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 5.8 Hz, 2H). 관찰치 $[M+1]^+$: 544.49.

[0781] **실시예 37 화합물 A132 의 합성**

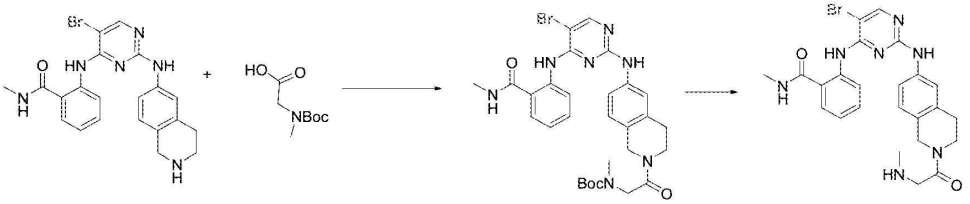


[0782]

[0783] **2-{2-[2-(2-아미노-아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노]-5-브로모-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A132).** DMF 중 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 (0.1 g, 0.22 mmol), 트리에틸아민 (2.2 당량) 및 tert-부톡시카르보닐아미노-아세트산 (1.2 당량) 의 용액을 0℃ 로 냉각시키고, HATU (1.2 당량) 를 첨가하였다. 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 물로 세척하고, 디클로로메탄 내로 추출하였다 (3 회). 수합된 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 $NaSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (SiO_2, MeOH/DCM 구배, 0 에서 10%) 에 의해 정제하여 중간체 (2-{6-[5-브로모-4-(2-메틸카르바모일-페닐아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일}-2-옥소-에틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 회백색 고체 (55 mg, 41%) 로서 수득하였다.

[0784] (2-{6-[5-브로모-4-(2-메틸카르바모일-페닐아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일}-2-옥소-에틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 THF 에 용해시키고, 디옥산 (5 당량) 중 4N HCl 로 4 시간 동안 처리하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ 로 중화시키고, DCM 으로 추출하였다 (3 회). 수합된 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 원하는 생성물을 회백색 고체 (29 mg, 71%) 로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.35 (s, 1H), 9.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.76 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.66 - 8.60 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.08 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 2H), 3.75 - 3.62 (m, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 2.81 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.76 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H). 관찰치 $[M+1]^+$: 510.35.

[0785] **실시예 38 화합물 A133 의 합성**

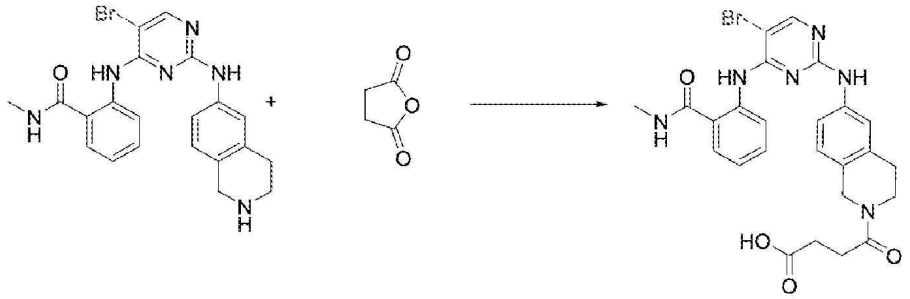


[0786]

[0787] **2-{5-브로모-2-[2-(2-메틸아미노-아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노]-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A133).** 합성 절차는 **화합물 A132** 의 합성과 유사하나 단, tert-부톡시카르보닐아미노-아세트산 대신 (tert-부톡시카르보닐-메틸-아미노)-아세트산을 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (27 mg, 46%) 로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.35 (s, 1H), 9.44 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 1H), 8.64 - 8.60 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 4H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.61 (t, J =

6.0 Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.76 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H). 관찰치 [M+1]+: 524.47.

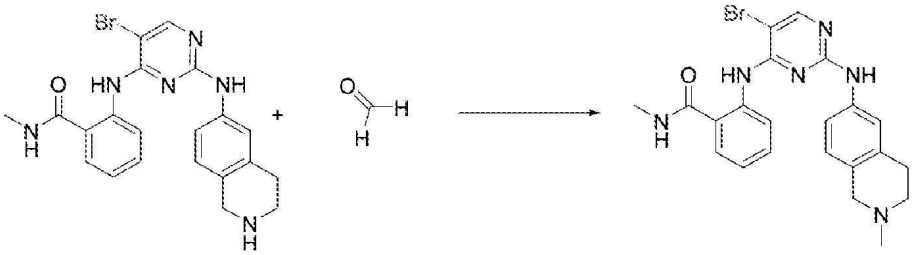
[0788] **실시예 39 화합물 A134 의 합성**



[0789]

[0790] **4-{6-[5-브로모-4-(2-메틸카르바모일-페닐아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일}-4-옥소-부티르산 (A134).** 합성 절차는 **화합물 A127** 의 합성과 유사하나 단, 2-클로로-1-모르폴린-4-일-에타논 대신 디히드로-푸란-2,5-디온을 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (25 mg, 41%) 로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.04 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 9.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.75 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.36 (m, 3H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.65 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 3H), 2.50 - 2.39 (m, 2H). 관찰치 [M+1]+: 553.48.

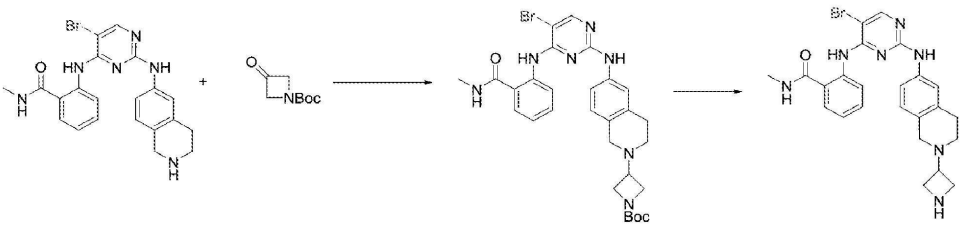
[0791] **실시예 40 화합물 A135 의 합성**



[0792]

[0793] **2-[5-브로모-2-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 (A135).** 합성 절차는 **화합물 A129** 의 합성과 유사하나 단, 4-메톡시-벤즈알데히드 대신 포름알데히드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (22 mg, 43%) 로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.34 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.74 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.72 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H). 관찰치 [M+1]+: 467.44.

[0794] **실시예 41 화합물 A137 의 합성**

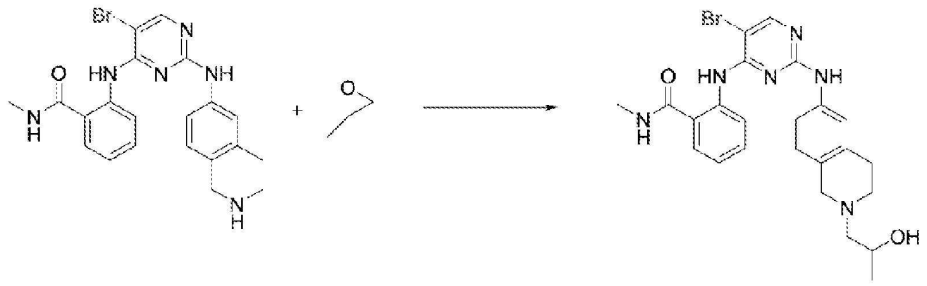


[0795]

[0796] **2-{2-[2-(3-아미노-프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노]-5-브로모-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A137).** 합성 절차는 **화합물 A129** 의 합성과 유사하나 단, 4-메톡시-벤즈알데히드 대신 3-옥소-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용하였다. Boc 보호된 중간체를 THF 에 용해시키고, 디옥산 중 4N HCl (4 당량) 로 4 시간 동안 처리하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ 로 중화시

키고, DCM 으로 추출하였다 (3 회). 수합된 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 원하는 생성물을 회백색 고체 (90 mg, 27%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.51 (s, 1H), 9.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 4H), 9.00 (s, 1H), 8.56-8.75 (m), 8.44 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 8.19 (s, OH), 7.69-7.79 (m), 7.36-7.50 (m), 7.05-7.18 (m, 8H), 6.93 (t, *J* = 4.4 Hz, 5H), 3.86-4.10 (m, 21H), 1.79 (d, *J* = 61.8 Hz, 5H). 관찰치 [M+1]+: 510.51.

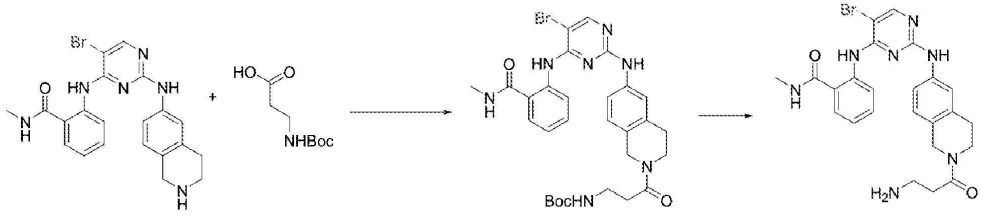
[0797] **실시예 42 화합물 A138 의 합성**



[0798]

[0799] **2-{5-브로모-2-[2-(2-히드록시-프로필)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노]-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A138).** 합성 절차는 **화합물 A127** 의 합성과 유사하나 단, 2-클로로-1-모르폴린-4-일-에타논 대신 2-메틸-옥시란을 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (17 mg, 30%) 로서 수득하였다. 관찰치 [M+1]+: 511.52.

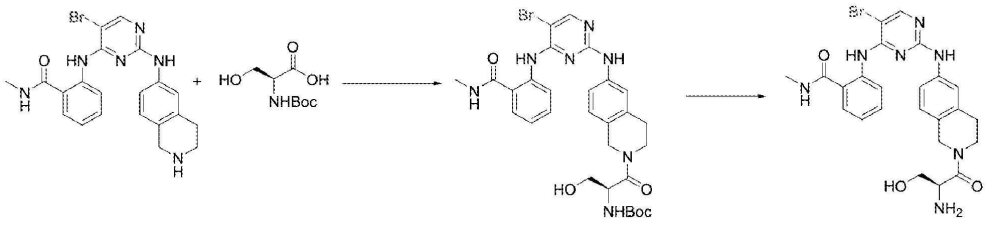
[0800] **실시예 43 화합물 A136 의 합성**



[0801]

[0802] **2-{2-[2-(3-아미노-프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노]-5-브로모-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A136).** 합성 절차는 **화합물 A132** 의 합성과 유사하나 단, tert-부톡시카르보닐아미노-아세트산 대신 3-tert-부톡시카르보닐아미노-프로피온산을 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (10 mg, 24%) 로서 수득하였다. 관찰치 [M+1]+: 524.38.

[0803] **실시예 44 화합물 A139 의 합성**

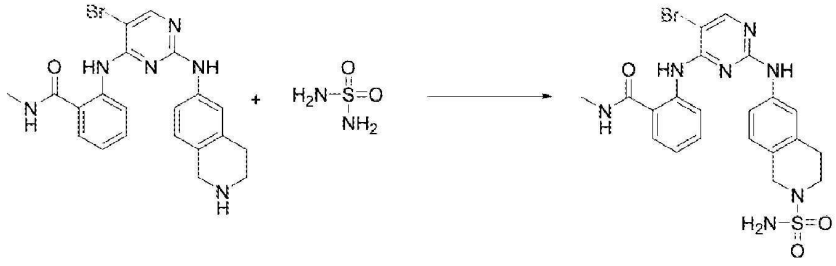


[0804]

[0805] **2-{2-[2-(2-아미노-3-히드록시-프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노]-5-브로모-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A139).** 합성 절차는 **화합물 A132** 의 합성과 유사하나 단, tert-부톡시카르보닐아미노-아세트산 대신 2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-히드록시-프로피온산을 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (25 mg, 41%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.32 (s, 1H), 9.40 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.37-7.49 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.49-4.72 (m, 2H), 3.92 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.55-3.75 (m, 1H), 2.76-2.80 (m, 3H), 2.45-2.47 (m), 1.71-1.86 (m, 1H).

관찰치 [M+1]+: 540.51.

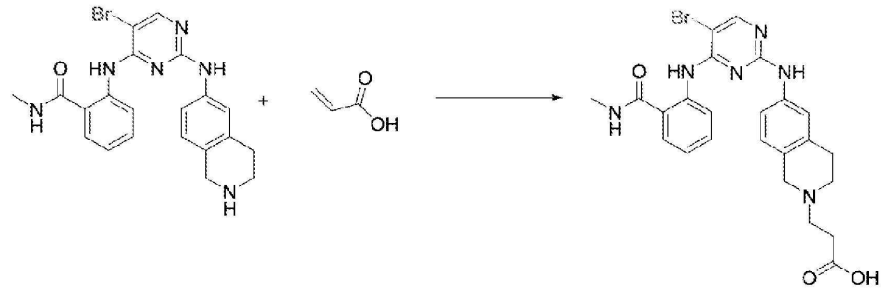
[0806] **실시예 45 화합물 A140 의 합성**



[0807]

[0808] **2-[5-브로모-2-(2-술파모일-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 (A140).** 합성 절차는 **화합물 A127** 의 합성과 유사하나 단, 2-클로로-1-모르폴린-4-일-에타논 대신 술파미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (31 mg, 53%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.31 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.63-8.54 (1H), 8.25 (s, 1H), 8.21-8.17 (OH), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.20 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.84 (s, OH), 2.77 (d, *J* = 3.7 Hz, 6H). 관찰치 [M+1]+: 532.23.

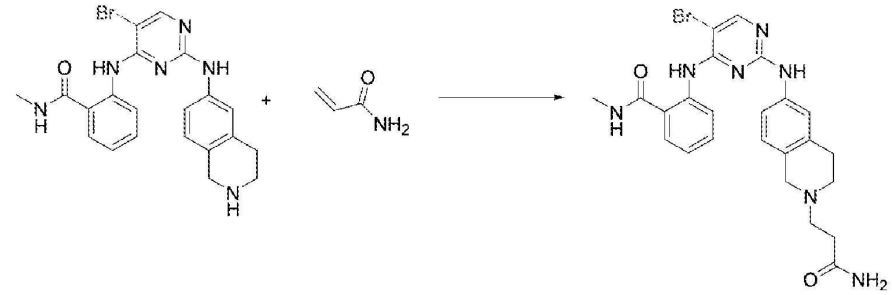
[0809] **실시예 46 화합물 A141 의 합성**



[0810]

[0811] **3-{6-[5-브로모-4-(2-메틸카르바모일-페닐아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일}-4-프로피온산 (A141).** 합성 절차는 **화합물 A127** 의 합성과 유사하나 단, 2-클로로-1-모르폴린-4-일-에타논 대신 아크릴산을 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (21 mg, 36%) 로서 수득하였다. 관찰치 [M+1]+: 525.48.

[0812] **실시예 47 화합물 A142 의 합성**

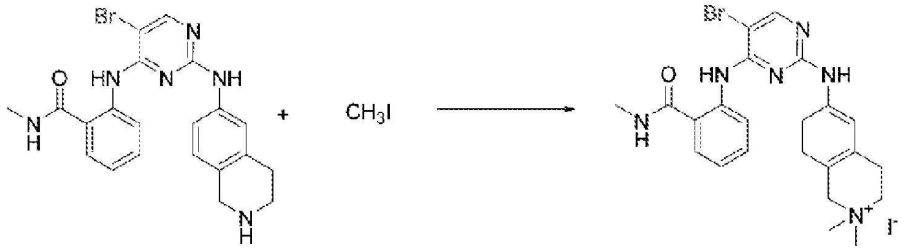


[0813]

[0814] **2-{5-브로모-2-[2-(2-카르바모일-에틸)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노]-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A142).** 합성 절차는 **화합물 A127** 의 합성과 유사하나 단, 2-클로로-1-모르폴린-4-일-에타논 대신 아크릴아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (28 mg, 48%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.38 (s, 1H), 9.86-9.73 (1H), 9.53 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.63-

8.55 (1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.09-7.13 (m), 6.947(s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.28-4.15 (1H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.45-2.47 (m). 관찰치 [M+1]+: 524.44.

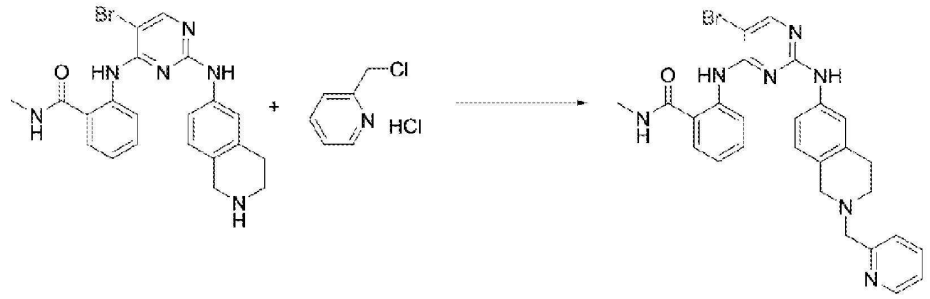
[0815] **실시예 48 화합물 A143 의 합성**



[0816]

[0817] **6-[5-브로모-4-(2-메틸카르바모일-페닐아미노)-피리미딘-2-일아미노]-2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀리늄; 요오다이드 (A143).** 합성 절차는 **화합물 A127** 의 합성과 유사하나 단, 2-클로로-1-모르폴린-4-일-에타논 대신 요오도메탄을 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (12 mg, 15%) 로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.48 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.83 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.68 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.15 (s, 6H), 3.07 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d6): δ 168.7, 158.0, 157.6, 156.8, 155.9, 140.0, 139.0, 131.4, 129.6, 128.1, 127.1, 122.3, 121.6, 121.4, 120.2, 118.6, 94.7, 62.2, 58.3, 50.6, 26.3, 23.7. 관찰치 [M+1]+: 481.36.

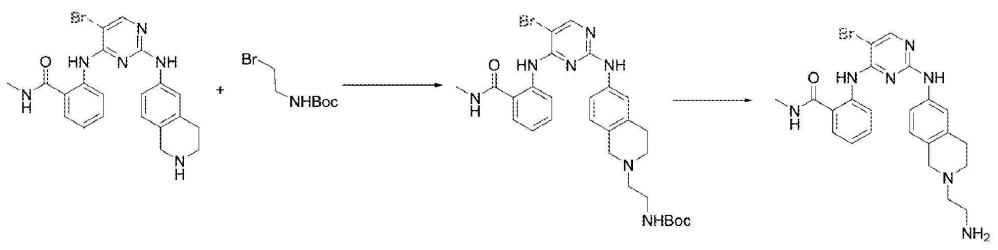
[0818] **실시예 49 화합물 A144 의 합성**



[0819]

[0820] **2-[5-브로모-2-(2-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 (A144).** 합성 절차는 **화합물 A127** 의 합성과 유사하나 단, 2-클로로-1-모르폴린-4-일-에타논 대신 2-클로로메틸피리딘 HCl 염을 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (24 mg, 40%) 로서 수득하였다. 관찰치 [M+1]+: 544.38.

[0821] **실시예 50 화합물 A145 의 합성**

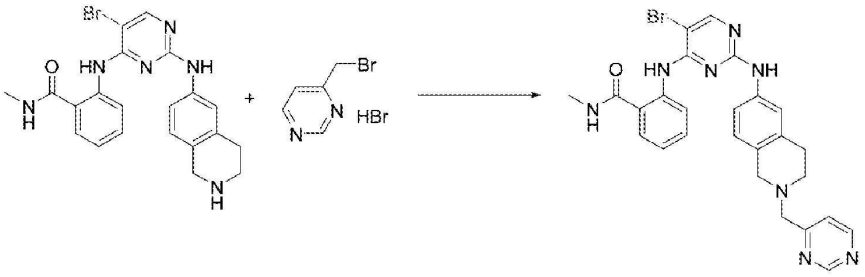


[0822]

[0823] **2-{2-[2-(2-아미노-에틸)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노]-5-브로모-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A145).** 합성 절차는 **화합물 A127** 의 합성과 유사하나 단, 2-클로로-1-모르폴린-4-일-에타논 대신 (2-브로모에틸)-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 사용하였다. Boc 보호된 중간체를 THF 에 용해시키고,

디옥산 중 4N HCl (4 당량) 로 4 시간 동안 처리하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ 로 중화시키고, DCM 으로 추출하였다 (3 회). 수합된 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키켜, 원하는 생성물을 회백색 고체 (20 mg, 44%) 로서 수득하였다. 관찰치 [M+1]+: 496.32.

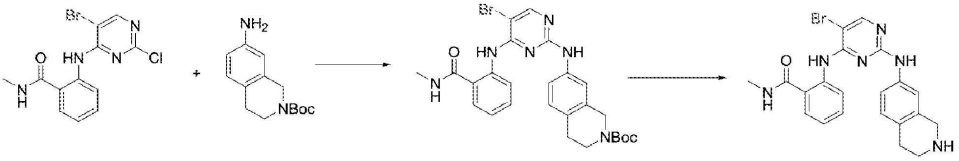
[0824] **실시예 51 화합물 A146 의 합성**



[0825]

[0826] **2-[5-브로모-2-(2-피리미딘-4-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 (A146).** 합성 절차는 **화합물 A127** 의 합성과 유사하나 단, 2-클로로-1-모르폴린-4-일-에타논 대신 4-브로모메틸-피리미딘 HBr 염을 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (28 mg, 47%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.33 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.10 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.59-7.72 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.79 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.47-2.49 (m). 관찰치 [M+1]+: 545.40.

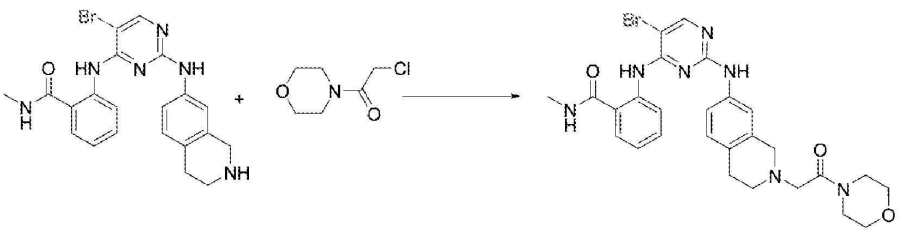
[0827] **실시예 52 화합물 A147 의 합성**



[0828]

[0829] **2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 (A147).** 합성 절차는 **화합물 A126** 의 합성과 유사하나 단, 6-아미노-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신 7-아미노-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (0.40 g, 68%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.36 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.10 (q, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.03 (m, 6H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H). 관찰치 [M+1]+: 453.45.

[0830] **실시예 53 화합물 A148 의 합성**

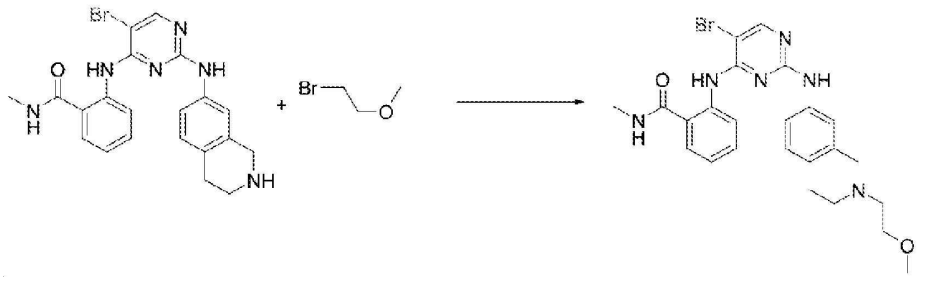


[0831]

[0832] **2-{5-브로모-2-[2-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노]-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A148).** 합성 절차는 **화합물 A127** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는

생성물을 회백색 고체 (26 mg, 41%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.27 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.37-3.53 (m), 2.77 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 2.45-2.47 (m). 관찰치 [M+1]+: 580.51.

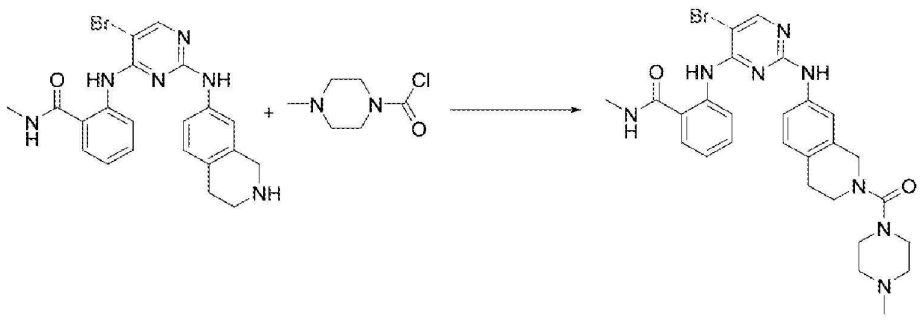
[0833] **실시예 54 화합물 A149 의 합성**



[0834]

[0835] **2-{5-브로모-2-[2-(2-메톡시-에틸)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노]-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A149).** 합성 절차는 **화합물 A127** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 및 2-클로로-1-모르폴린-4-일-에타논 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 및 1-브로모-2-메톡시-에탄을 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (34 mg, 52%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.41 (s, 1H), 9.97-9.82 (1H), 9.52 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 3H), 7.13 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.31 (d, *J* = 27.0 Hz, 2H), 3.71 (t, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.46-2.50 (m). 관찰치 [M+1]+: 511.38.

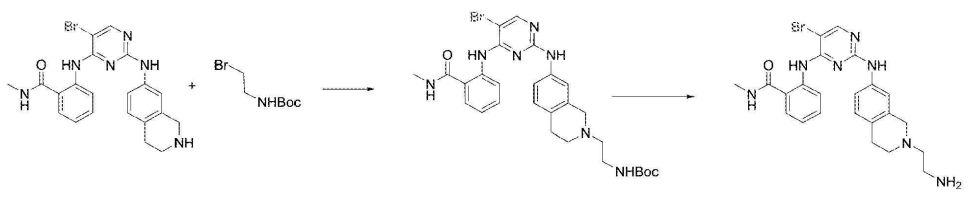
[0836] **실시예 55 화합물 A150 의 합성**



[0837]

[0838] **2-{5-브로모-2-[2-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노]-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A150).** 합성 절차는 **화합물 A128** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (23 mg, 36%) 로서 수득하였다. 관찰치 [M+1]+: 579.54.

[0839] **실시예 56 화합물 A151 의 합성**

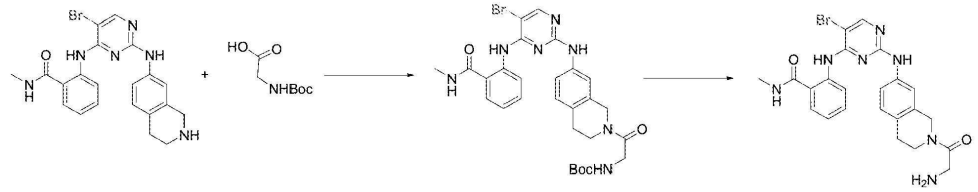


[0840]

[0841] **2-{2-[2-(2-아미노-에틸)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노]-5-브로모-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸**

-벤즈아미드 (A151). 합성 절차는 **화합물 A145** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (21 mg, 39%) 로서 수득하였다. 관찰치 [M+1]+: 496.40.

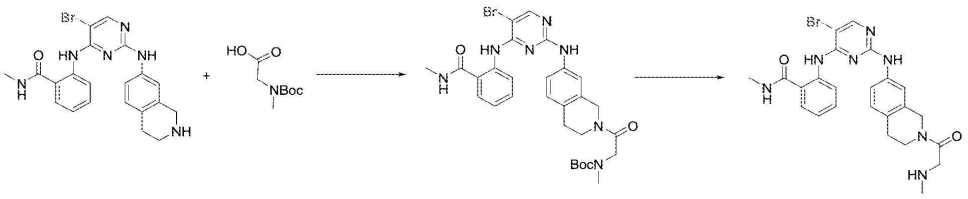
[0842] **실시예 57 화합물 A152 의 합성**



[0843]

[0844] **2-{2-[2-(2-아미노-아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노]-5-브로모-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A152).** 합성 절차는 **화합물 A132** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (21 mg, 38%) 로서 수득하였다. 관찰치 [M+1]+: 510.39.

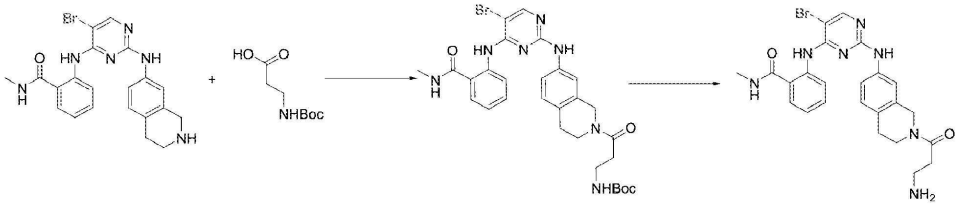
[0845] **실시예 58 화합물 A153 의 합성**



[0846]

[0847] **2-{5-브로모-2-[2-(2-메틸아미노-아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노]-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A153).** 합성 절차는 **화합물 A133** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (32 mg, 41%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.29(s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.64-8.50 (1H), 8.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.40-7.26 (1H), 7.11 (s, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 4.46-4.64 (m, 2H), 3.55-3.71 (m, 2H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.40-2.55 (m), 2.16-2.28 (m, 2H). 관찰치 [M+1]+: 524.31.

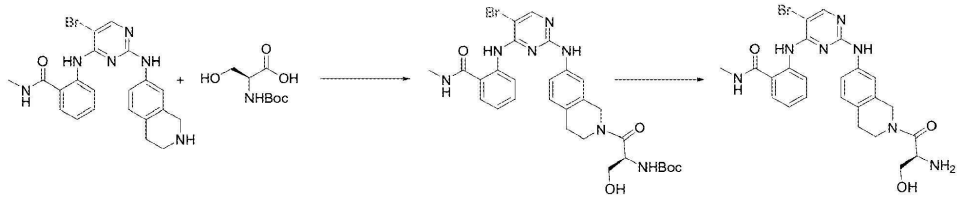
[0848] **실시예 59 화합물 A155 의 합성**



[0849]

[0850] **2-{2-[2-(3-아미노-프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노]-5-브로모-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A155).** 합성 절차는 **화합물 A136** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (24 mg, 42%) 로서 수득하였다. 관찰치 [M+1]+: 524.42.

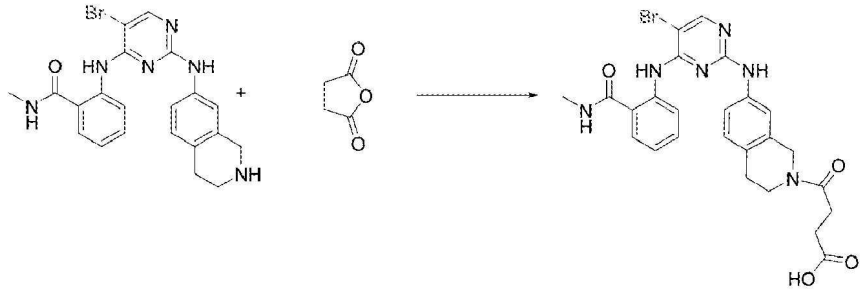
[0851] **실시예 60 화합물 A154 의 합성**



[0852]

[0853] **2-{2-[2-(2-아미노-3-히드록시-프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노]-5-브로모-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A154).** 합성 절차는 **화합물 A139** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (29 mg, 49%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.30 (s, 1H), 9.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.46-4.67 (m, 2H), 3.59-3.74 (m, 2H), 3.37-3.47 (m, 1H), 2.77 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 2.45-2.47 (m, 3H). 관찰치 [M+1]+: 540.57.

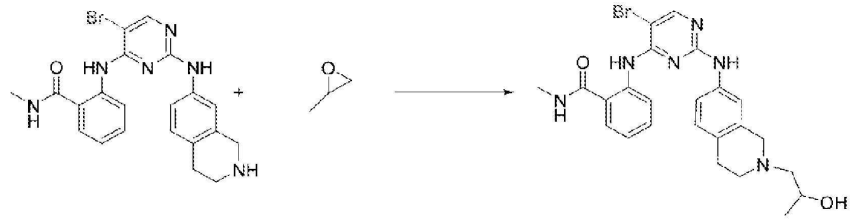
[0854] **실시예 61 화합물 A156 의 합성**



[0855]

[0856] **4-{7-[5-브로모-4-(2-메틸카르바모일-페닐아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일}-4-옥소-부티르산 (A156).** 합성 절차는 **화합물 A134** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (26 mg, 43%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.10(s, 1H), 11.30 (s, 1H), 9.44 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 3.63 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 2.65(m), 2.38-2.50 (m). 관찰치 [M+1]+: 553.41.

[0857] **실시예 62 화합물 A157 의 합성**

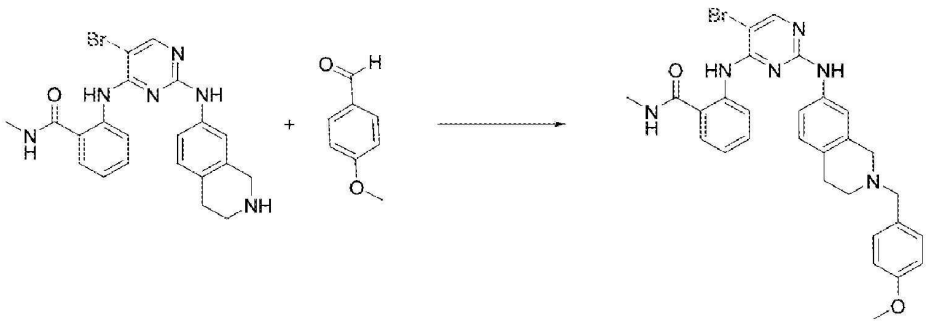


[0858]

[0859] **2-{5-브로모-2-[2-(2-히드록시-프로필)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노]-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A157).** 합성 절차는 **화합물 A138** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생

성물을 회백색 고체 (24 mg, 43%) 로서 수득하였다. 관찰치 [M+1]+: 511.41.

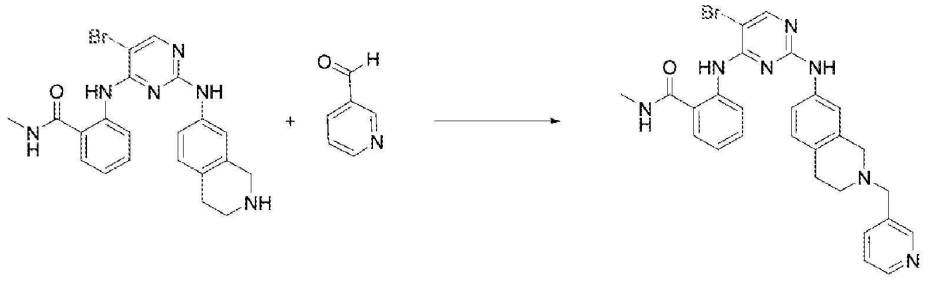
[0860] **실시예 63 화합물 A158 의 합성**



[0861]

[0862] **2-{5-브로모-2-[2-(4-메톡시-벤질)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노]-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A158).** 합성 절차는 **화합물 A129** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (23 mg, 36%) 로서 수득하였다. 관찰치 [M+1]+: 573.34.

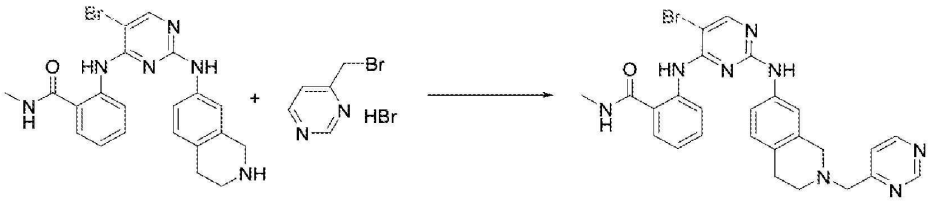
[0863] **실시예 64 화합물 A159 의 합성**



[0864]

[0865] **2-[5-브로모-2-(2-피리딘-3-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 (A159).** 합성 절차는 **화합물 A130** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (24 mg, 40%) 로서 수득하였다. 관찰치 [M+1]+: 544.30.

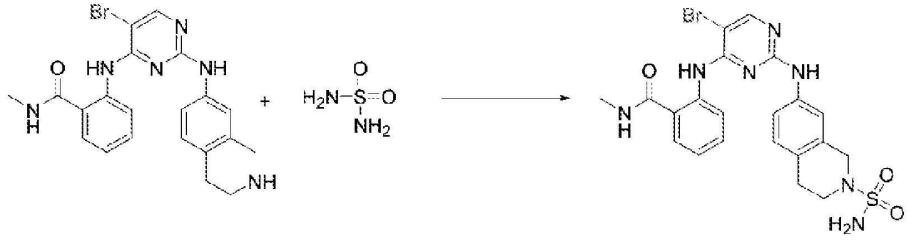
[0866] **실시예 65 화합물 A160 의 합성**



[0867]

[0868] **2-[5-브로모-2-(2-피리미딘-4-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 (A160).** 합성 절차는 **화합물 A146** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (42 mg, 58%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 11.27 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.23-8.27 (m), 7.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.28-7.37 (m), 6.97-7.00 (m), 3.77 (s, 2H), 3.52-3.57 (m), 2.75 (q, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.47 (q, *J* = 1.8 Hz, 4H), 1.15-1.23 (m, 4H). 관찰치 [M+1]+: 545.54.

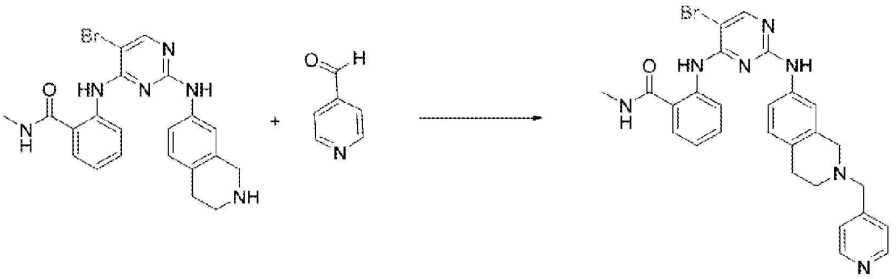
[0869] **실시예 66 화합물 A161 의 합성**



[0870]

[0871] **2-[5-브로모-2-(2-술파모일-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 (A161).** 합성 절차는 **화합물 A140** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (23 mg, 39%) 로서 수득하였다. 관찰치 [M+1]+: 532.20.

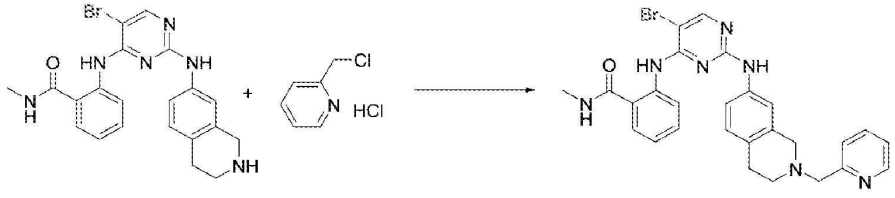
[0872] **실시예 67 화합물 A162 의 합성**



[0873]

[0874] **2-[5-브로모-2-(2-피리딘-4-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 (A162).** 합성 절차는 **화합물 A131** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (29 mg, 48%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.31 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.44-8.51 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.73-2.76 (m, 3H), 2.46 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H). 관찰치 [M+1]+: 544.42.

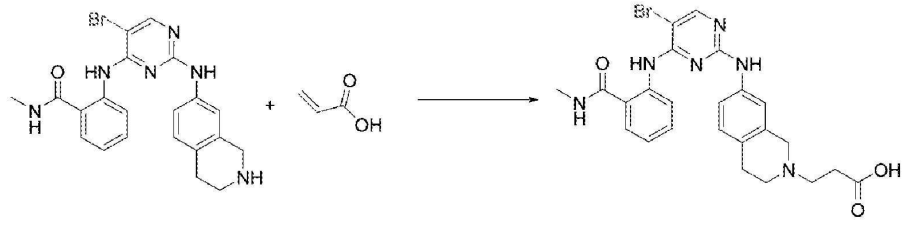
[0875] **실시예 68 화합물 A163 의 합성**



[0876]

[0877] **2-[5-브로모-2-(2-피리딘-2-일메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 (A163).** 합성 절차는 **화합물 A144** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (25 mg, 42%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.26 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.49-8.53 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.75 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H), 6.95-7.02 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.69-2.77 (m, 9H), 2.45-2.47 (m, 4H). 관찰치 [M+1]+: 544.44.

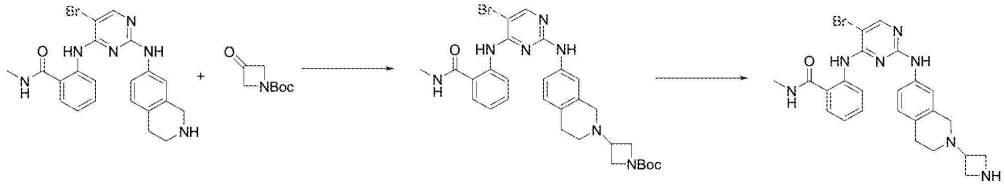
[0878] **실시예 69 화합물 A164 의 합성**



[0879]

[0880] **3-{7-[5-브로모-4-(2-메틸카르바모일-페닐아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일}-프로피온산 (A164).** 합성 절차는 **화합물 A141** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (27 mg, 47%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.34 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.52 (m, 4H), 7.03-7.14 (m, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.09-3.16 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 16.0 Hz), 2.68-2.77 (m), 2.45-2.47 (m). 관찰치 [M+1]+: 525.35.

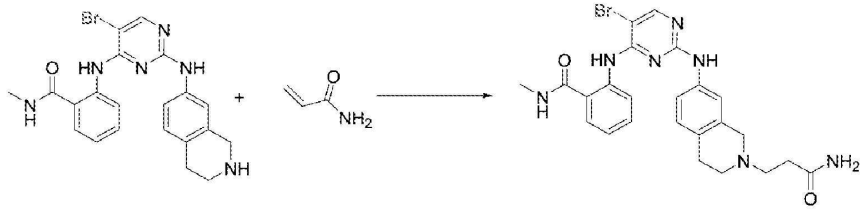
[0881] **실시예 70 실시예 A165 의 합성**



[0882]

[0883] **3-{7-[5-브로모-4-(2-메틸카르바모일-페닐아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일}-프로피온산 (A165).** 합성 절차는 **화합물 A137** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (24 mg, 42%) 로서 수득하였다. 관찰치 [M+1]+: 508.33.

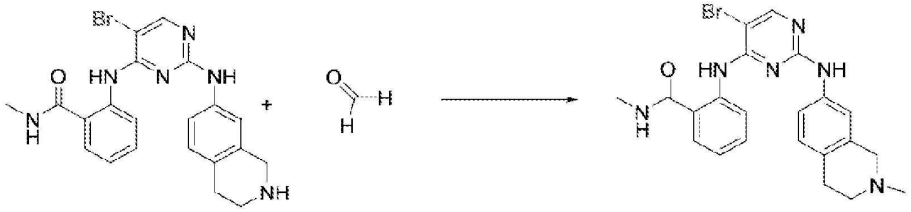
[0884] **실시예 71 화합물 A166 의 합성**



[0885]

[0886] **2-{5-브로모-2-[2-(2-카르바모일-에틸)-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노]-피리미딘-4-일아미노}-N-메틸-벤즈아미드 (A166).** 합성 절차는 **화합물 A142** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (28 mg, 48%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.36 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 3H), 2.74-2.78 (d, 3H), 2.45-2.47 (m). 관찰치 [M+1]+: 524.26.

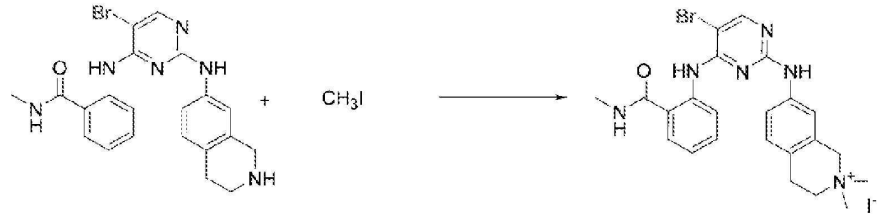
[0887] **실시예 72 화합물 A167 의 합성**



[0888]

[0889] **2-[5-브로모-2-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 (A167).** 합성 절차는 **화합물 A135** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (24 mg, 47%) 로서 수득하였다. 관찰치 [M+1]+: 467.25.

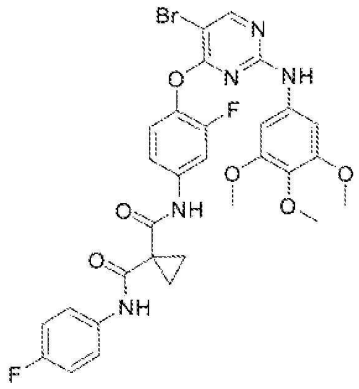
[0890] **실시예 73 화합물 A168 의 합성**



[0891]

[0892] **7-[5-브로모-4-(2-메틸카르바모일-페닐아미노)-피리미딘-2-일아미노]-2,2-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀리늄; 요오다이드 (A168).** 합성 절차는 **화합물 A143** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신에 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드를 사용하여 원하는 생성물을 회백색 고체 (14 mg, 27%) 로서 수득하였다. 관찰치 [M+1]+: 481.29.

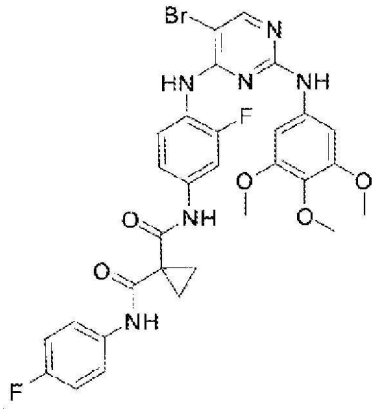
[0893] **실시예 74 화합물 C28 의 합성**



[0894]

[0895] **N-(4-((5-브로모-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카르복사미드 (C28).** N-(4-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카르복사미드 (0.220 g, 0.420 mmol) 및 3,4,5-트리메톡시아닐린 (115 mg, 0.630 mmol) 을 n-부탄올 (4 mL) 에 용해시키고 LCMS 에 의해 완료될 때까지 120℃ 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 고체 (125 mg, 44%). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.31 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 12.8, 2.3 Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 2H), 6.81 (s, 2H), 3.47-3.55 (m, 9H), 1.39-1.46 (m, 4H). 관찰치 [M+1]+: 670.10

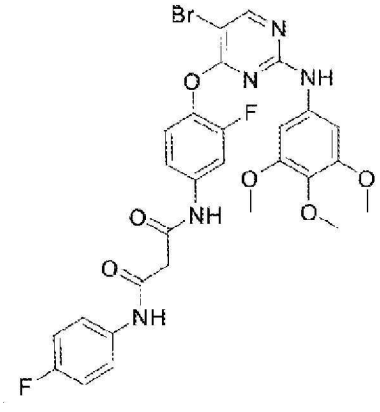
[0896] **실시예 75 화합물 E28 의 합성**



[0897]

[0898] ***N*-(4-((5-브로모-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카르복사미드 (E28).** N-(4-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-3-플루오로페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카르복사미드 (97.1 mg, 0.186 mmol) 및 3,4,5-트리메톡시아닐린 (68.1 mg, 0.372 mmol) 을 n-부탄올 (4 mL) 에 용해시키고 LCMS 에 의해 완료될 때까지 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 고체 (89 mg, 72%). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.25 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.32-7.43 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.86 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 3.45-3.71 (m, 9H), 1.44 (m, 4H). 관찰치 $[M+1]^+$: 669.12.

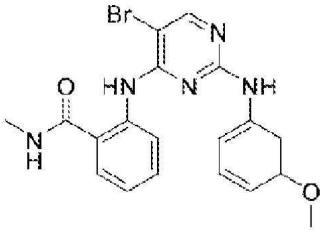
[0899] **실시예 76 화합물 C29 의 합성**



[0900]

[0901] ***N*^{1}-(4-((5-브로모-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-*N*^{3}-(4-플루오로페닐)말론아미드 (C29).** N1-(4-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-N3-(4-플루오로페닐)말론아미드 (135 mg, 0.271 mmol) 및 3,4,5-트리메톡시아닐린 (99.4 mg, 0.543 mmol) 을 n-부탄올 (4 mL) 에 용해시키고 LCMS 에 의해 완료될 때까지 120℃ 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 고체 (68 mg, 39%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.80 (s, 2H), 3.47-3.55 (m, 12H). 관찰치 $[M+1]^+$: 644.11.

[0902] **실시예 77 화합물 E14 의 합성**

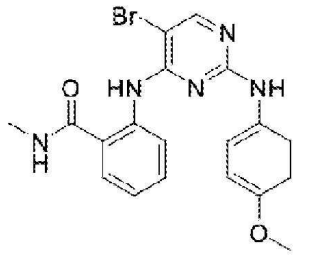


[0903]

[0904] **2-((5-브로모-2-((3-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (E14).** 1:1 부탄올/아세트산 (2 mL) 중 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤즈아미드 (256 mg, 0.749 mmol) 및 3-메톡시아닐린 (143 mg, 1.16 mmol) 의 용액을 방법 5a 와 유사하게 120℃ 에서 10 분 동안 마이크로파 처리하였다.

반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체 (38 mg, 11%) 로서 산출하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.64-8.72 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 6.51 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H). 관찰치 $[M+1]^+$: 428.06.

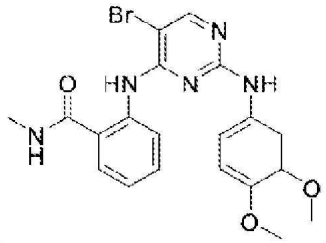
[0905] **실시예 78 화합물 E15 의 합성**



[0906]

[0907] **2-((5-브로모-2-((4-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (E15).** n-부탄올:AcOH (1:1, 6 mL) 중 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤즈아미드 (250 mg, 0.732 mmol), 및 4-메톡시아닐린 (135 mg, 1.10 mmol) 의 용액을 방법 5a 와 유사하게 120℃ 에서 10 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체 (54 mg, 17%) 로서 산출하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.30 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.62-8.70 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.07-7.11 (m, 1H), 6.82 (td, *J* = 6.2, 3.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H). 관찰치 $[M+1]^+$: 428.06.

[0908] **실시예 79 화합물 E16 의 합성**

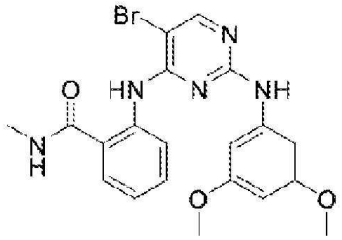


[0909]

[0910] **2-((5-브로모-2-((3,4-디메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (E16).** n-부탄올:AcOH (1:1, 6 mL) 중 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (300 mg, 0.878 mmol) 및 3,4-디메톡시아닐린 (202 mg, 1.32 mmol) 의 용액을 120℃ 에서 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황갈색 고체 (53 mg, 13%) 로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.36 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.64-8.71

(m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07-7.19 (m, 3H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.66-3.71 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.77 (d, J = 4.6 Hz, 3H). 관찰치 [M+1]+: 458.07.

[0911] **실시예 80 화합물 E17 의 합성**

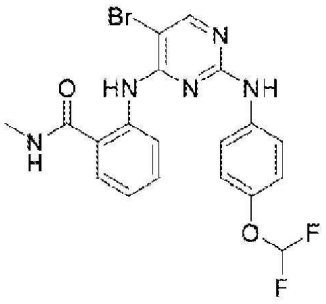


[0912]

[0913] **2-((5-브로모-2-((3,5-디메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (E17).** n-부탄올/AcOH (1:1, 6 mL) 중 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (300 mg, 0.878 mmol), 및 3,5-디메톡시아닐린 (202 mg, 1.32 mmol) 의 용액을 방법 5a 와 유사하게 120℃ 에서 2 시간 동안 가열하였다.

이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황갈색 고체 (53 mg, 13%) 로서 산출하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.40 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.67-8.72 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.10 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.63-3.68 (m, 6H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H). 관찰치 [M+1]+: 458.07.

[0914] **실시예 81 화합물 E18 의 합성**

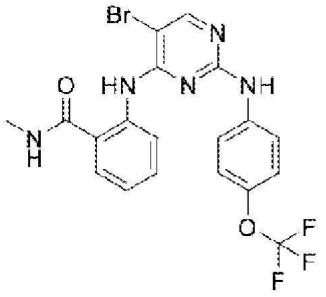


[0915]

[0916] **2-((5-브로모-2-((4-디플루오로메톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (E18).** n-부탄올/AcOH (1:1, 6 mL) 중 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (300 mg, 0.878 mmol), 및 4-(디플루오로메톡시)아닐린 (0.16 mL, 1.32 mmol) 의 용액을 120℃ 에서 2 시간 동안 가열하였다.

이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체 (82 mg, 20%) 로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.51 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.07-7.16 (m, 3H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H). 관찰치 [M+1]+: 464.05.

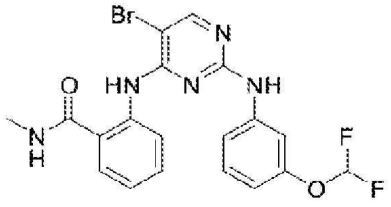
[0917] **실시예 82 화합물 E19 의 합성**



[0918]

[0919] **2-((5-브로모-2-((4-트리플루오로메톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (E19).** n-부탄올/AcOH (1:1, 6 mL) 중 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (300 mg, 0.878 mmol), 및 4-(트리플루오로메톡시)아닐린 (0.18 mL, 1.34 mmol) 의 용액을 120℃ 에서 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체 (82 mg, 19%) 로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.34 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.69-7.73 (m, 3H), 7.44-7.53 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H). 관찰치 [M+1]+: 482.04.

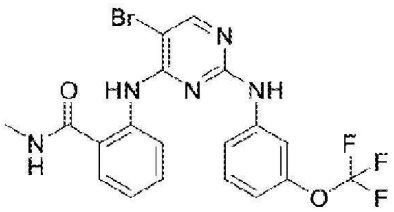
[0920] **실시예 83 화합물 E20 의 합성**



[0921]

[0922] **2-((5-브로모-2-((3-디플루오로메톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (E20).** n-부탄올/AcOH (1:1, 6 mL) 중 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (300 mg, 0.878 mmol), 및 3-(디플루오로메톡시)아닐린 (210 mg, 1.32 mmol) 의 용액을 120℃ 에서 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (217 mg, 53%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.36 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 6.71 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H). 관찰치 [M+1]+: 464.05.

[0923] **실시예 84 화합물 E21 의 합성**

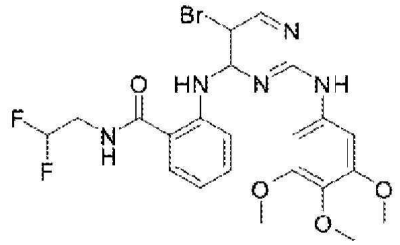


[0924]

[0925] **2-((5-브로모-2-((3-트리플루오로메톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (E21).** n-부탄올/AcOH (1:1, 6 mL) 중 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (300 mg, 0.878 mmol), 및 3-(트리플루오로메톡시)아닐린 (233 mg, 1.32 mmol) 의 용액을 120℃ 에서 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (154 mg, 36%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.34 (s, 1H),

9.73 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.52-8.57 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H). 관찰치 [M+1]+: 482.04.

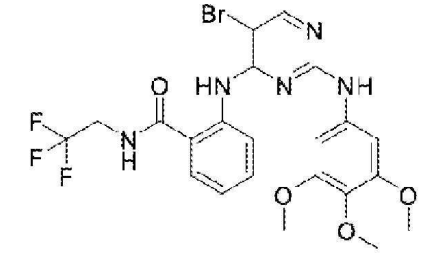
[0926] **실시예 85 화합물 E22 의 합성**



[0927]

[0928] **2-((5-브로모-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-(2,2-디플루오로에틸)벤즈아미드 (E22).** n-부탄올/AcOH (1:1, 6 mL) 중 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2,2-디플루오로에틸)벤즈아미드 (260 mg, 0.664 mmol) 및 3,4,5-트리메톡시아닐린 (243 mg, 1.33 mmol) 의 용액에 120℃ 에서 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체 (183 mg, 51%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.09 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.11 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 3.53-3.72 (m, 12H). 관찰치 [M+1]+: 538.08.

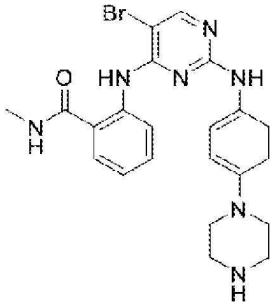
[0929] **실시예 86 화합물 E23 의 합성**



[0930]

[0931] **2-((5-브로모-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드 (E23).** n-부탄올/AcOH (1:1, 6 mL) 중 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드 (325 mg, 0.793 mmol) 및 3,4,5-트리메톡시아닐린 (291 mg, 1.59 mmol) 의 용액에 120℃ 에서 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (152 mg, 34%). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.92 (s, 1H), 9.37 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 6.97 (s, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 3.53-3.67 (m, 9H). 관찰치 [M+1]+: 556.07.

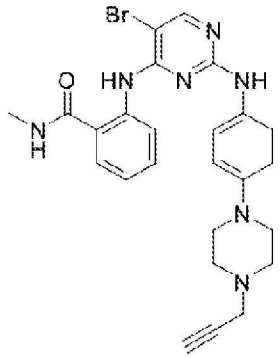
[0932] **실시예 87 화합물 E24 의 합성**



[0933]

[0934] **2-((5-브로모-2-((4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (E24).** 2-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤즈아미드 (0.700 g, 2.05 mmol) 및 *tert*-부틸 4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카복실레이트 (710 mg, 2.56 mmol) 를 n-부탄올/아세트산 (3:1, 8 mL) 에 용해시켰다. 반응 혼합물을 LCMS 에 의해 완료될 때까지 85℃ 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 정상 크로마토그래피에 의해 정제하여 Boc 보호된 중간체를 황갈색 고체 (547 mg, 46%) 로서 수득하였다. Boc 보호된 중간체를 디옥산 중 4 N HCl 로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다. (54 mg, 46%). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.31 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 21.5 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 7.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.34 (d, *J* = 49.9 Hz, 3H), 2.92-3.00 (m), 2.76-2.79 (m, 4H). 관찰치 $[M+1]^+$: 482.18.

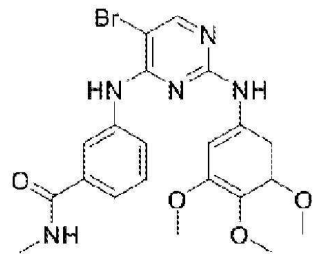
[0935] **실시예 88 화합물 E25 의 합성**



[0936]

[0937] **2-((5-브로모-2-((4-(4-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (E25).** 합성 절차는 **화합물 A127** 의 합성과 유사하나 단, 2-[5-브로모-2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-6-일아미노)-피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-벤즈아미드 대신 2-((5-브로모-2-((4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-*N*-메틸벤즈아미드 (315 mg, 607 μmol, 1 당량) 를 사용하고, 2-클로로-1-모르폴린-4-일-에타논 대신 3-브로모프로프-1-인 (107 mg, 718 μmol, 1.18 당량) 을 사용하고, 디이소프로필에틸아민 대신 탄산칼륨 (252 mg, 1.82 mmol, 3 당량) 을 사용하였다. 반응 혼합물을 DMF (5 mL) 중 80℃ 에서 가열하여 워크-업 및 정제 후에 생성물 (152 mg, 48%) 을 제공하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.31 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.65-8.70 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.07-7.11 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.15 (m), 3.05 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.77 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 2.56 (t, J = 4.8 Hz, 4H). 관찰치 [M+1]+: 521.14.

[0938] **실시예 89 화합물 E26 의 합성**

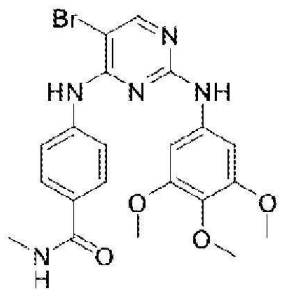


[0939]

[0940] **3-((5-브로모-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (E26).** **방법 4a** 에 따라 80℃ 에서 4 시간 동안 DMF (16 mL) 중 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘 (1.14 g, 4.99 mmol), 3-아미노-N-메틸벤즈아미드 (600 mg, 4.0 mmol), 및 탄산칼륨 (718 mg, 5.19 mmol) 의 반응에 의해 3-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드를 제조하여, 중간체 화합물을 황색 고체 (1.265 g, 93%) 로서 제공하였다. n-부탄올/AcOH (3:1, 4 mL) 중 3-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (300 mg, 0.878 mmol) 및 3,4,5-트리메톡시아닐린 (241 mg, 1.32 mmol) 의 용액을 120℃ 에서 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 액체 크로마토그래피에 의해

정제하여 표제 화합물을 보라색 고체 (203 mg, 47%) 로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.23 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 15.1, 8.7 Hz, 4H), 6.95 (s, 2H), 3.51-3.59 (m, 9H), 2.72-2.75 (m, 3H). 관찰치 [M+1]+: 488.09.

[0941] **실시예 90 화합물 E27 의 합성**



[0942]

[0943] **4-((5-브로모-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (E27). 방법 4a** 에 따라 80℃ 에서 4 시간 동안 DMF (16 mL) 중 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘 (1.14 g, 4.99 mmol), 4-아미노-N-메틸벤즈아미드 (600 mg, 4.0 mmol), 및 탄산칼륨 (718 mg, 5.19 mmol) 의 반응에 의해 4-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드를 제조하여, 중간체 화합물을 갈색 고체 (1.239 g, 91%) 로서 제공하였다.

[0944] n-부탄올/AcOH (3:1, 4 mL) 중 4-((5-브로모-2-클로로피리미딘-4-일)아미노)-N-메틸벤즈아미드 (300 mg, 878 μmol) 및 3,4,5-트리메톡시아닐린 (241 mg, 1.32 mmol) 의 용액에 120℃ 에서 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 자동화 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 보라색 고체 (285 mg, 67%) 로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.15 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 2.72 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H). 관찰치 [M+1]+: 488.09.

[0945] 합성 프로토콜이 제공되지 않은 화합물을 상기 제공된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0946] 본 발명의 바람직한 구현예가 본 명세서에 나타내어져 있고 기재되었지만, 이러한 구현예가 단지 예로서 제공된 것임이 당업자에게 자명할 것이다. 이제 본 발명을 벗어나지 않으면서 수많은 변형, 변경, 및 치환이 당업자에게 일어날 것이다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 구현예에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시함에 있어서 이용될 수 있음이 이해되어야 한다. 하기 청구항이 본 발명의 범주를 규정하고, 이들 청구항의 범주 내의 방법 및 구조 및 이들의 균등물은 이에 의해 포괄되로 의도된다.