



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0066301
(43) 공개일자 2020년06월09일

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 487/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/4985</i> (2006.01)
 <i>A61P 25/28</i> (2006.01) <i>A61P 27/02</i> (2006.01)
 <i>A61P 3/10</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 487/04</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/4985</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7009201
 (22) 출원일자(국제) 2018년08월31일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2020년03월30일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2018/049081
 (87) 국제공개번호 WO 2019/046711
 국제공개일자 2019년03월07일
 (30) 우선권주장
 62/553,320 2017년09월01일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 옵티키라 엘엘씨
 미국, 오하이오 44122, 클리블랜드, 스위트 210,
 20600 차그린 블러바드
 더 리전츠 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
 미국 캘리포니아주 94607 오클랜드 프랭클린 스트리트 1111 12층</p> <p>(72) 발명자
 키난 리처드 엠.
 미국, 펜실베이니아 19333, 데본, 471 스쿨 하우스 레인
 백스 브래들리 제이.
 미국, 캘리포니아 94110, 샌프란시스코, 152 리버티 스트리트
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인한얼</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **IRE1 억제를 위한 화합물 및 조성물**

(57) 요약

본 발명은 IRE1 α 관련 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 신규한 화합물, 조성물 및 방법을 제공한다. 일 실시 양태에서, 상기 질환 또는 장애는 신경 퇴행성 질환, 탈수초화 질환, 암, 눈 질환, 섬유증 질환 및 당뇨병으로 이루어진 군에서 선택된다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 27/02 (2018.01)

A61P 3/10 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

말리 더스틴 제이.

미국, 워싱턴 98117, 시애틀, 7537 18 애비뉴 엔더블유

레이놀즈 찰스

미국, 오하이오 44122, 클리블랜드, 스위트 210, 20600 차그린 블러바드, 바이오모티브 내

휘태커 벤

미국, 오하이오 44122, 클리블랜드, 스위트 210, 20600 차그린 블러바드, 바이오모티브 내

나이트 제이미

미국, 오하이오 44122, 클리블랜드, 스위트 210, 20600 차그린 블러바드, 바이오모티브 내

서턴 존

미국, 오하이오 44122, 클리블랜드, 스위트 210, 20600 차그린 블러바드, 바이오모티브 내

하인드 조지

미국, 오하이오 44122, 클리블랜드, 스위트 210, 20600 차그린 블러바드, 바이오모티브 내

파파 페로즈 알.

미국, 캘리포니아주 94607-5200, 오클랜드 프랭클린 스트리트 1111 12층, 더 리전즈 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아 내

오웬스 스콧 에이.

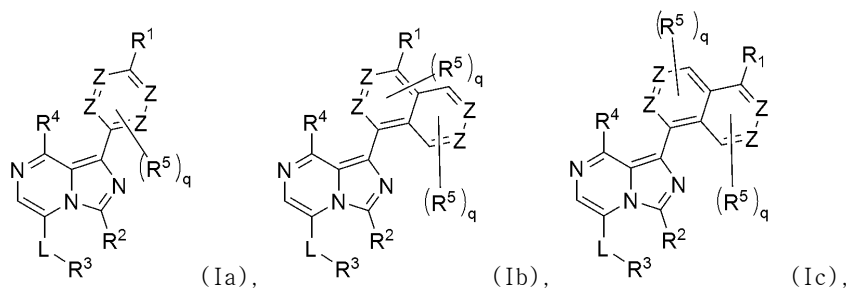
미국, 캘리포니아주 94607-5200, 오클랜드 프랭클린 스트리트 1111 12층, 더 리전즈 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아 내

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 Ia, 화학식 Ib 또는 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 염, 용매화물, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 동위 원소, 또는 이의 토토머 이성질체인, 화합물로서:



상기 R^1 가 으로 이루어진 군에서 선택되고;

상기 R^2 가 H, 메틸, 에틸, 프로필, CF_3 , CHF_2 , 1-메틸사이클로프로필, 이소프로필, tert-부틸, 및 C_3-C_8 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 각각의 비-H 치환기는 R^7 의 하나의 경우로 독립적이고 선택적으로 치환된 것이고, 단 R^7 이 존재하는 경우 R^3 은 H이고;

상기 L이 결합, $-CH_2-$ 및 $-C(=O)-$ 로 이루어진 군에서 선택되고;

상기 R^3 가 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알키닐, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 헤테로알케닐, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 사이클로헤테로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

상기 R^4 가 -H, -OH, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, $-NH_2$, 및 $-NHR^8$ 로 이루어진 군에서 선택되고;

상기 R^5 의 각 경우가 할라이드, -OH, C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

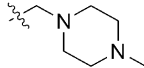
상기 R^6 가 H 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

상기 R^7 가 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알키닐, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 헤테로알케닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 벤질로 이루어진 군에서 선택되고;

상기 R^8 가 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고,

상기 Cy가 아릴, 헤테로아릴, C₃-C₁₀ 사이클로알킬, C₃-C₁₀ 사이클로알케닐, C₃-C₁₀ 헤테로사이클로알킬, C₃-C₁₀ 헤테로사이클로알케닐, 폴리사이클릭 아릴, 폴리사이클릭 헤테로아릴, 폴리사이클릭 C₃-C₁₀ 사이클로알킬, 폴리사이클릭 C₃-C₁₀ 사이클로알케닐, 폴리사이클릭 C₃-C₁₀ 헤테로사이클로알킬 및 폴리사이클릭 C₃-C₁₀ 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

상기 Cy는 0 내지 'n'개의 X로 치환되고, X의 각 경우가 H, OH, 할라이드, 니트릴, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로 아릴,

및  로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

상기 Z의 각 경우가, 존재한다면, CH 및 N으로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

상기 m이 0, 1, 2, 3 및 4로 이루어진 군에서 선택된 정수이며;

상기 n이 0, 1, 2, 3, 4 및 5로 이루어진 군에서 선택된 정수이고; 및

상기 q가 0, 1, 2, 3, 4 및 5로 이루어진 군에서 선택된 정수인 것인, 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로알케닐, 벤질, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬의 각 경우가 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, 할로, -OR^a, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, -N(R^a)C(=O)R^a, -C(=O)NR^aR^a 및 -N(R^a)(R^a)R^a으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환되고,

상기 R^a의 각 경우가 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로 아릴이거나, 또는 2 개의 R_a 기는 헤테로사이클을 형성하기 위해 이들이 결합된 N과 결합한 것인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로 아릴의 각 경우가 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로 알킬, C₁-C₆ 할로 알콕시, 할로, -CN, -OR^b, N(R^b)(R^b), -NO₂, -S(=O)₂N(R^b)(R^b), 아실, 및 C₁-C₆ 알콕시 카보닐로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 치환기로 독립적이고 선택적으로 치환되고,

상기 R^b의 각 경우가 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₃-C₈ 사이클로알킬인 것인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

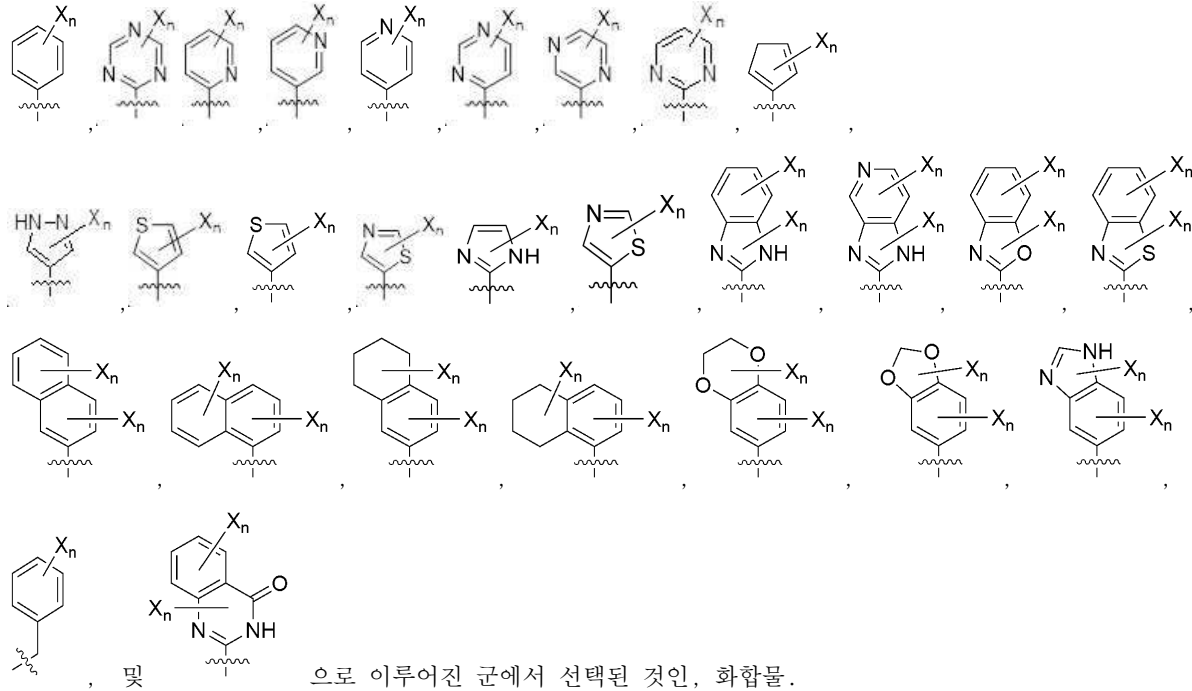
상기 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로 아릴의 각 경우가 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로 알킬, C₁-C₆ 할로 알콕시, 할로, -CN, -OR^c, -N(R^c)(R^c), 및 C₁-C₆ 알콕시 카보닐로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 치환기로 독립적이고 선택적으로 치환되고,

상기 R^c 의 각 경우가 독립적으로 H, C₁-C₆알킬 또는 C₃-C₈ 사이클로알킬인 것인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 Cy가

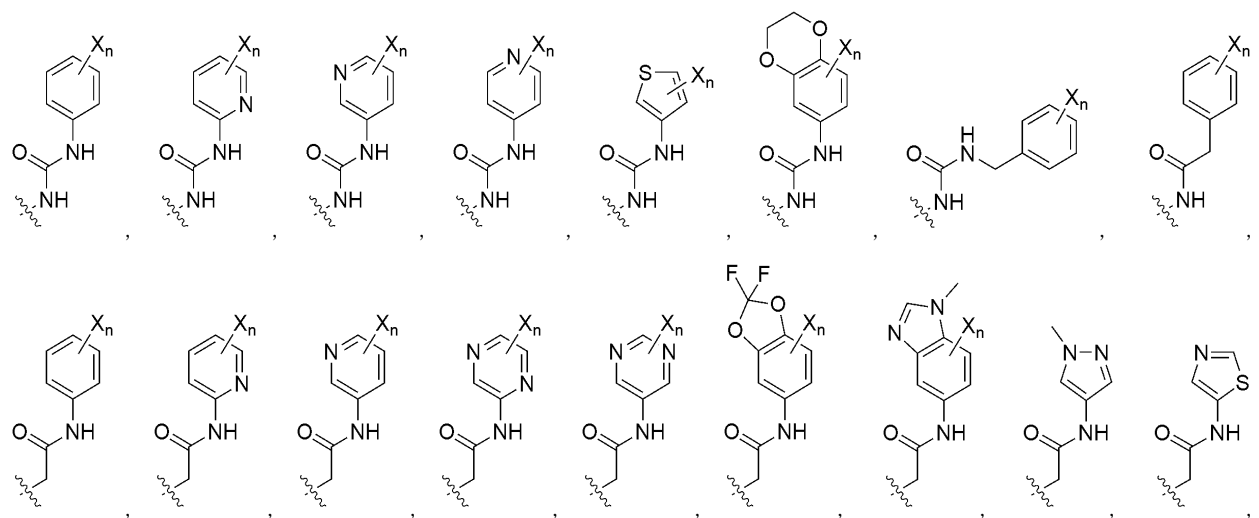


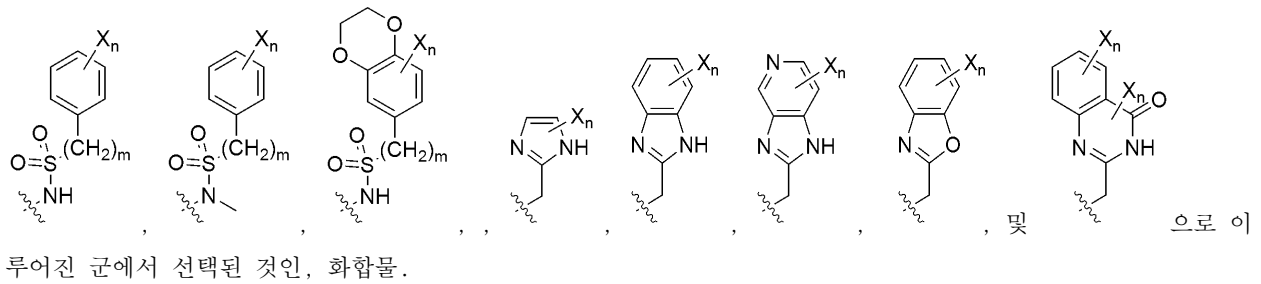
으로 이루어진 군에서 선택된 것인, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 R¹가

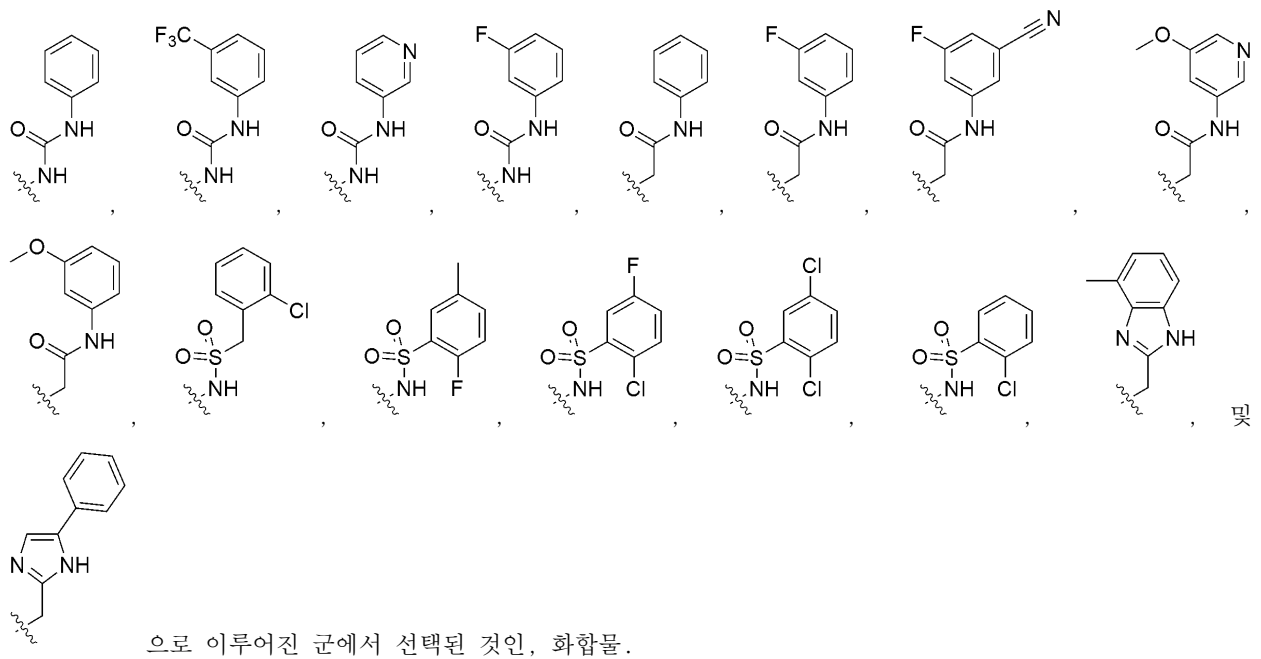




청구항 7

제6항에 있어서,

상기 R¹이



청구항 8

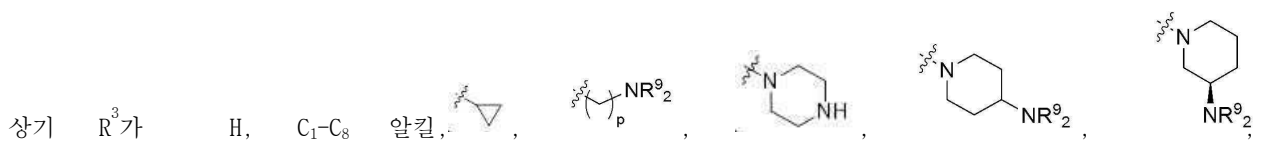
제6항에 있어서,

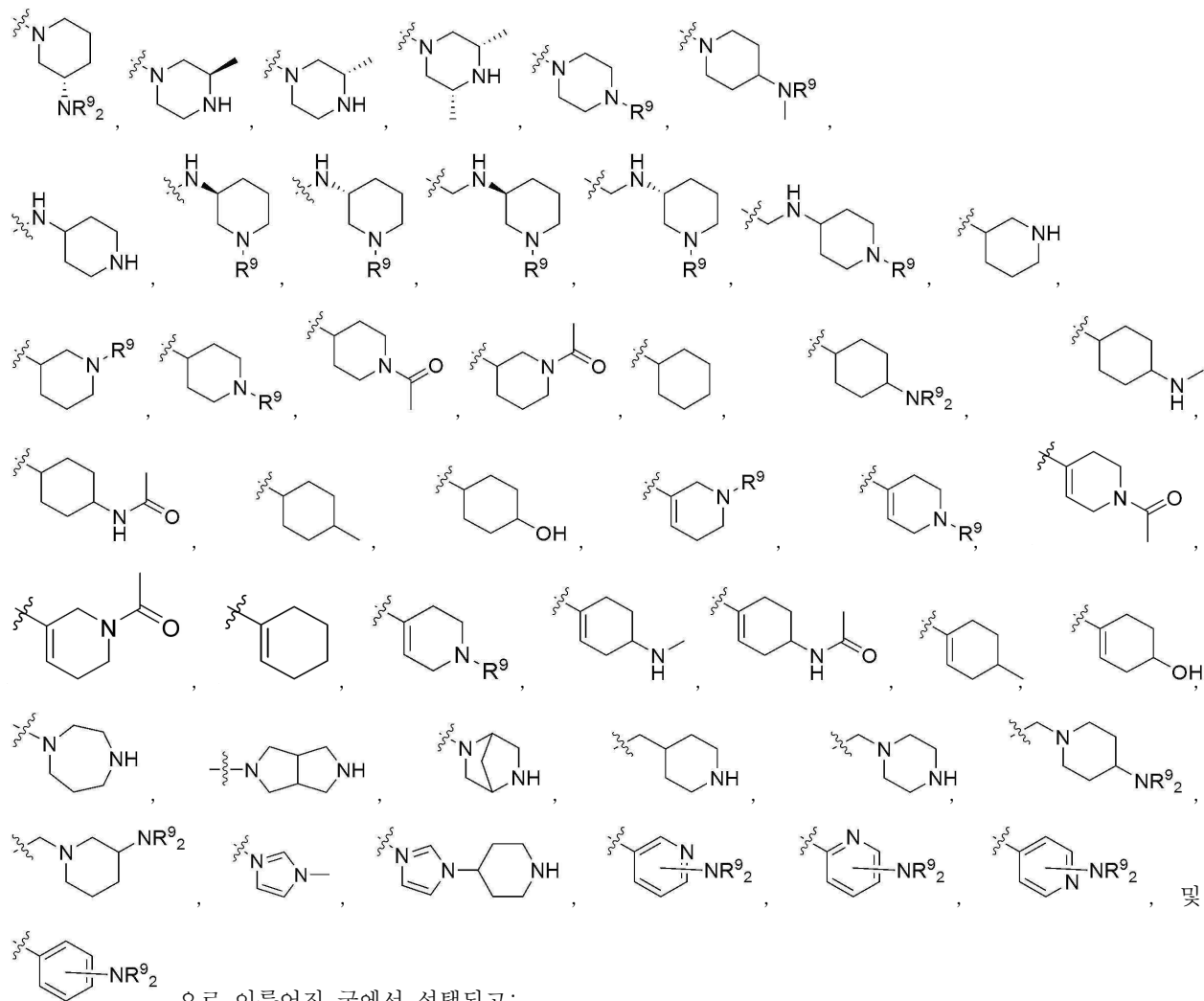
상기 R²가

메틸, 에틸, 및 아이소프로필로 이루어진 군에서 선택된 것인, 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서,





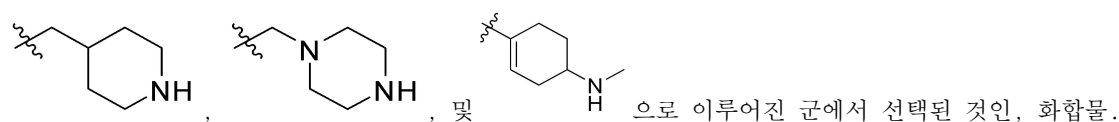
상기 p 가 0 내지 5의 정수이고;

상기 R⁹의 각 경우가 H, 옥세타닐, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 카복사미도 알킬, C₁-C₆ 카복시 알킬, C₁-C₆ 카복시(C₁-C₆)알킬 알킬, 및 C₁-C₆ 시아노 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 것인, 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 R³가



청구항 11

제1항에 있어서,

상기 R⁴가 H 또는 -NH₂ 인 것인, 화합물.

청구항 12

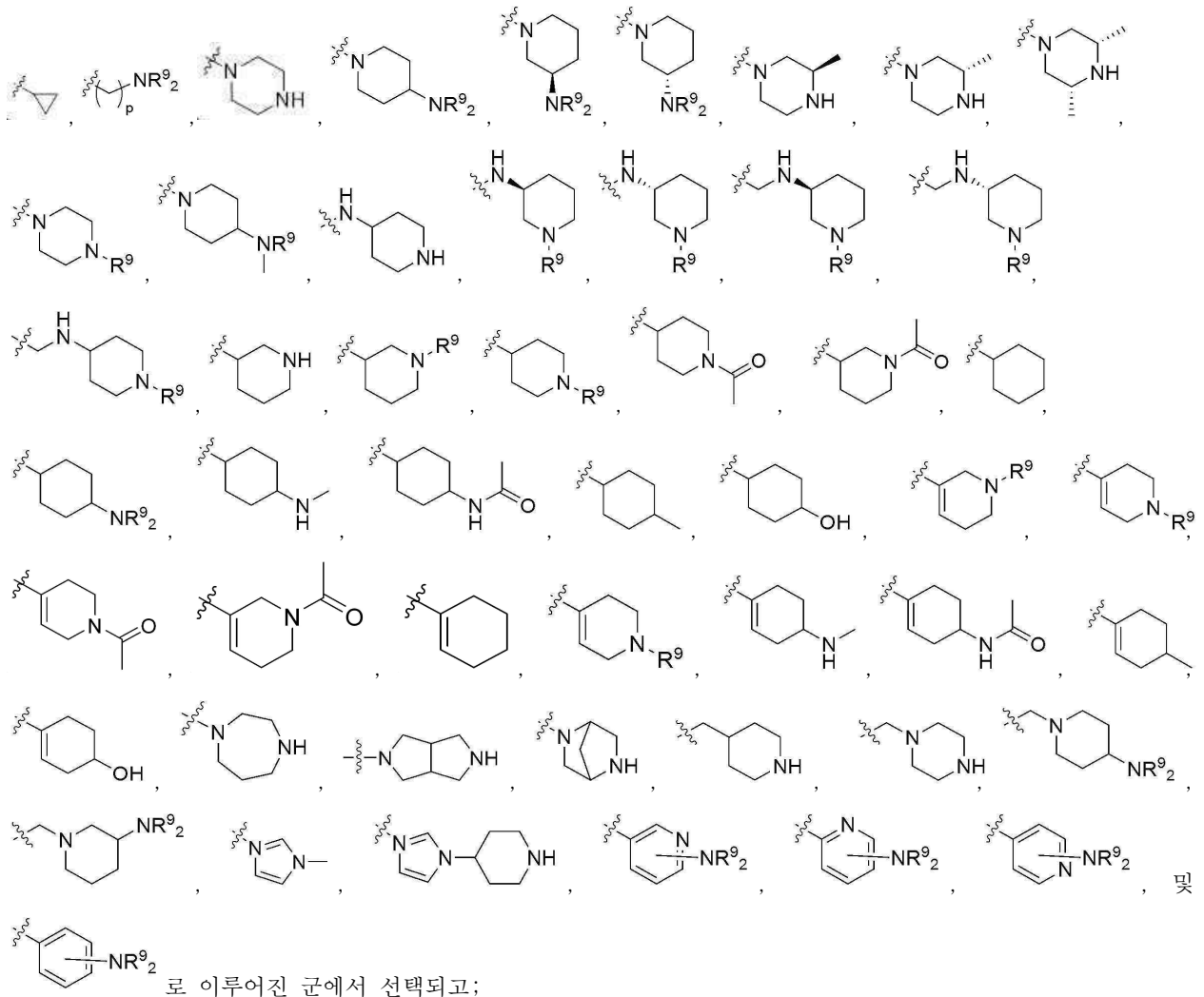
제1항에 있어서,

상기 R⁵가 존재한다면 -F 인 것인, 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 R⁷이 존재한다면



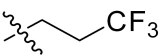
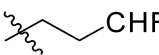
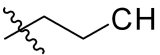
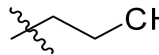
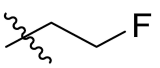
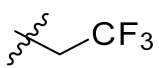
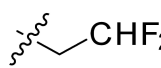
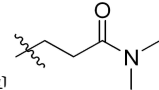
상기 p가 0 내지 5의 정수이고;

상기 R⁹이 H, 옥세타닐, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 카복사미도 알킬, C₁-C₆ 카복시 알킬, C₁-C₆ 카복시(C₁-C₆)알킬 알킬, 및 C₁-C₆ 시아노 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 것인, 화합물.

청구항 14

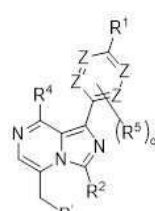
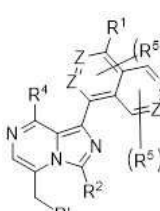
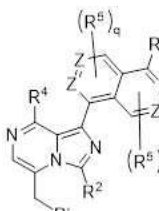
제9항 또는 제13항에 있어서,

상기 R⁹의 각 경우가

H, 옥세타닐, C₁-C₈ 알킬, , , , ,
, , , 및  로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 것
인, 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서,

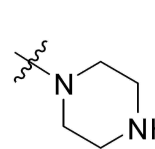
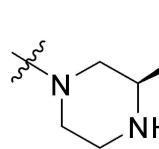
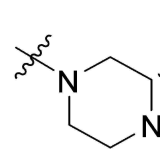
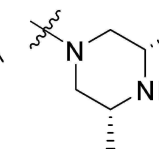
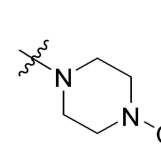
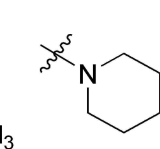
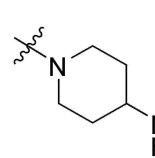
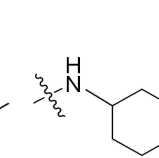
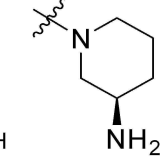
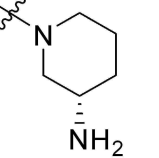
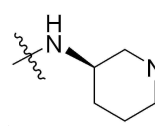
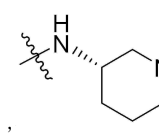
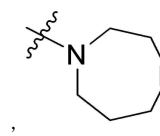
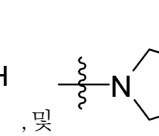
 (Ia'),  (Ib'), 및  (Ic') 로 이루어진 군에서 선택되고,

상기 R¹이 R³인 것인, 화합물.

청구항 16

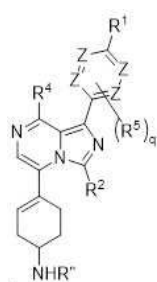
제15항에 있어서,

상기 R¹이

, , , , , ,
, , , ,
, , , 및  으로 이루어진 군에서 선택된
것인, 화합물.

청구항 17

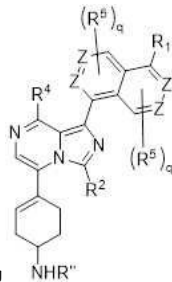
제1항에 있어서,



(Ia'')



(Ib'')



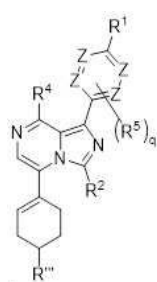
(Ic'')

로 이루어진 군에서 선택되고,

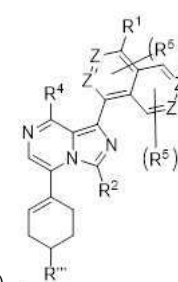
상기 R''의 각 경우가 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬인 것인, 화합물.

청구항 18

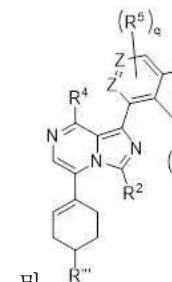
제1항에 있어서,



(Ia''')



(Ib''')



(Ic''')

로 이루어진 군에서 선택되고,

상기 R'''의 각 경우가 -OH, C₁-C₆ 알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)(C₁-C₆ 알킬), 및 -NH(옥세타닐) 이고,

상기 각 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)N(C₁-C₆ 알킬)(C₁-C₆ 알킬), -OH, 및 -C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된 것인, 화합물.

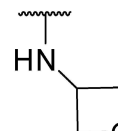
청구항 19

제18항에 있어서,

상기 R'''는 -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂F, -N(Me)CH₂CH₂F, -NHCH₂CHF₂, -N(Me)CH₂CHF₂, -NHCH₂CF₃, -N(Me)CH₂CF₃, -NHCH₂CH₂CF₃, -N(Me)CH₂CH₂CF₃, -NHCH₂CH₂C(=O)NMe₂, -N(Me)CH₂CH₂C(=O)NMe₂, -NHCH₂CH₂C(=O)NH₂,

-N(Me)CH₂CH₂C(=O)NH₂, -NHCH₂CH₂C(=O)NHMe, -N(Me)CH₂CH₂C(=O)NHMe₂, 및

된 것인, 화합물.



으로 이루어진 군에서 선택

청구항 20

제1항에 있어서,

다음으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물:

실시예 1: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-카보닐)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 2: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노피페리딘-1-카보닐)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 3: 8-아미노-3-메틸-N-(피페리딘-4-일)-1-[4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)나프탈렌-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-5-카복사마이드;

실시예 4: 3-(4-{8-아미노-5-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-카보닐]-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 5: 3-(4-{8-아미노-5-[(3S)-3-아미노피페리딘-1-카보닐]-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아);

실시예 6: 8-아미노-3-메틸-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-1-[4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)나프탈렌-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-5-카복사마이드;

실시예 7: 8-아미노-3-메틸-N-(피페리딘-3-일)-1-[4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)나프탈렌-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-5-카복사마이드;

실시예 8: 8-아미노-3-메틸-N-[(3S)-1-메틸피페리딘-3-일]-1-[4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)나프탈렌-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-5-카복사마이드;

실시예 9: 8-아미노-3-메틸-N-[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]-1-[4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)나프탈렌-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-5-카복사마이드;

실시예 10: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 11: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페리딘-4-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 12: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 13: 3-(4-{8-아미노-5-[(4-아미노피페리딘-1-일)메틸]-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 14: 3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-[(피페리딘-4-일)아미노]메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 15: 3-[4-(8-아미노-5-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-일]메틸)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 16: 3-[4-(8-아미노-5-[(3S)-3-아미노피페리딘-1-일]메틸)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 17: 3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-[(피페리딘-3-일)아미노]메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 18: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-[(3S)-피페리딘-3-일]아미노}메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 19: 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 20: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 21: 3-{4-[8-아미노-5-(피페라진-1-일메틸)-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-

일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 22: 3-(4-{8-아미노-3-에틸-5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 23: 3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-{[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 24: 3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-{[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 25: 3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-{[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 26: 3-[4-(8-아미노-5-{[(3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일]메틸}-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 27: 3-[4-(8-아미노-3-에틸-5-{[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 28: 3-[4-(8-아미노-3-에틸-5-{[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 29: 3-{4-[8-아미노-5-(1,4-디아제판-1-일메틸)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 30: 3-[4-(8-아미노-5-{2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일메틸}-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 31: 3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-{옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 32: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(3-플루오로페닐)우레아;

실시예 33: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(3-메틸페닐)우레아;

실시예 34: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오로페닐}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 35: 3-{4-[8-아미노-3-에틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오로페닐}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 36: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

실시예 37: 3-이소프로필-1-(4-((7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 38: 2-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아마이드;

실시예 39: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 40: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페리딘-3-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 41: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 42: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루

오로페닐}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 43: 3-{4-[5-(1-아세틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-8-아미노-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 44: 3-{4-[5-(1-아세틸피페리딘-3-일)-8-아미노-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 45: 3-{4-[5-(1-아세틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-8-아미노-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오로페닐}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 46: 3-{4-[8-아미노-5-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 47: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 48: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피리딘-3-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 49: 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[1-(프로프-2-엔오일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 50: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노페닐)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 51: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 52: 3-{4-[8-아미노-5-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 53: 3-{4-[8-아미노-5-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 54: 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 55: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 56: 3-{4-[8-아미노-5-(2-아미노피리딘-4-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 57: 2-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아마이드;

실시예 58: 2-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아마이드;

실시예 59: 2-(4-{8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아마이드;

실시예 60: 2-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아마이드;

실시예 61: 2-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-3-플루오로페닐)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아마이드;

실시예 62: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-

1-일)나프탈렌-1-일)-N-페닐아세트아마이드;

실시예 63: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드;

실시예 64: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드;

실시예 65: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-플루오로-5-메톡시페닐)아세트아마이드;

실시예 66: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-N-페닐아세트아마이드;

실시예 67: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-시아노-5-플루오로페닐)아세트아마이드;

실시예 68: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(피리딘-2-일)아세트아마이드;

실시예 69: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(5-메톡시피리딘-3-일)아세트아마이드;

실시예 70: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-시아노페닐)아세트아마이드;

실시예 71: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-메톡시페닐)아세트아마이드;

실시예 72: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(피리딘-3-일)아세트아마이드;

실시예 73: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(피라진-2-일)아세트아마이드;

실시예 74: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(티아졸-5-일)아세트아마이드;

실시예 75: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아세트아마이드;

실시예 76: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아세트아마이드;

실시예 77: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아세트아마이드;

실시예 78: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3,4-디메톡시페닐)아세트아마이드;

실시예 79: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(피리미딘-5-일)아세트아마이드;

실시예 80: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(5-플루오로피리딘-3-일)아세트아마이드;

실시예 81: 2-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드;

실시예 82: 2-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-페닐아세트아마이드;

실시예 83: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-

1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 84: 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]}이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 85: 1-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-에틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

실시예 86: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-(프로판-2-일)}이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 87: 1-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아;

실시예 88: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 89: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(3,5-디메틸페닐)우레아;

실시예 90: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 91: 1-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-벤질우레아;

실시예 92: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[(4-메틸페닐)메틸]우레아;

실시예 93: 1-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

실시예 94: 1-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-3-(5-클로로-2-메톡시페닐)우레아;

실시예 95: 1-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-3-(2-메톡시-5-메틸페닐)우레아;

실시예 96: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(5-클로로-2-메틸페닐)우레아;

실시예 97: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(3-플루오로페닐)우레아;

실시예 98: 1-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(m-톨릴)우레아;

실시예 99: 1-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-3-(2-메톡시페닐)우레아;

실시예 100: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 101: N-(4-{8-아미노-3-메틸-1-[4-({3-(트리플루오로메틸)페닐}카바모일)아미노]나프탈렌-1-일}이미다조[1,5-a]피라진-5-일}사이클로헥스-3-엔-1-일)아세트아마이드;

실시예 102: 1-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-3-{4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}우레아;

실시예 103: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)우레아;

실시예 104: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오

로페닐}-1-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)우레아;

실시예 105: 1-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오로페닐}-3-{4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}우레아;

실시예 106: 3-(4-{8-아미노-3-에틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 107: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

실시예 108: 3-(4-{8-아미노-3-에틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-3-플루오로페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 109: 3-(4-{8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-3-플루오로페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 110: 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-3-플루오로페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 111: 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-3-메틸페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 112: 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-2-메틸페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 113: 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-5-플루오로-2-메틸페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 114: 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

실시예 115: 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-메틸페닐)우레아;

실시예 116: 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-플루오로페닐)우레아;

실시예 117: 3-(4-{8-아미노-3-에틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-플루오로페닐)우레아;

실시예 118: 3-(4-{8-아미노-3-에틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-메틸페닐)우레아;

실시예 119: 3-(4-{8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-메틸페닐)우레아;

실시예 120: 3-(4-{8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-플루오로페닐)우레아;

실시예 121: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a] 피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아;

실시예 122: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(피리딘-3-일)우레아;

실시예 123: 1-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-플루오로페닐)우레아;

실시예 124: 1-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

실시예 125: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-

일)-3-플루오로페닐)-3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)우레아;

실시예 126: 1-(4-(8-아미노-3-에틸-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(3-플루오로페닐)우레아;

실시예 127: 1-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아;

실시예 128: 1-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)우레아;

실시예 129: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(3-플루오로페닐)우레아;

실시예 130: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-페닐우레아;

실시예 131: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(피리딘-2-일)우레아;

실시예 132: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-메톡시페닐)-3-(3-플루오로페닐)우레아;

실시예 133: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-3-페닐우레아;

실시예 134: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-3-(3-플루오로페닐)우레아;

실시예 135: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;

실시예 136: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-시아노-5-플루오로페닐)우레아;

실시예 137: 1-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)이소퀴놀린-8-일)-3-(3-플루오로페닐)우레아;

실시예 138: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;

실시예 139: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-벤질우레아;

실시예 140: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)우레아;

실시예 141: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-메톡시페닐)우레아;

실시예 142: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-시아노페닐)우레아;

실시예 143: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3,4-디메톡시페닐)우레아;

실시예 144: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(피리딘-4-일)우레아;

실시예 145: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(4-플루오로페닐)우레아;

실시예 146: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-

일)-3-플루오로페닐)-3-(3-플루오로-5-메톡시페닐)우레아;

실시예 147: 1-(4-(8-아미노-3-메틸-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(피리딘-3-일)우레아;

실시예 148: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(5-메톡시피리딘-3-일)우레아;

실시예 149: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(5-플루오로피리딘-3-일)우레아;

실시예 150: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(싸이오펜-3-일)우레아;

실시예 151: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3,5-디플루오로페닐)우레아;

실시예 152: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(2-플루오로페닐)우레아;

실시예 153: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-메틸페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;

실시예 154: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-클로로페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;

실시예 155: 1-(4-(3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아;

실시예 156: 3-이소프로필-1-(4-((7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 157: 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-메틸-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 158: 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-2-플루오로페닐)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 159: 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 160: 1-(5-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 161: 1-(4-((4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 162: 1-(4-((4,6-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 163: 3-이소프로필-1-(4-((5-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 164: 2-((4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카보나이트릴;

실시예 165: 1-(4-((7-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 166: 1-(4-((1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 167: 1-(4-((7-클로로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사

이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 168: 3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-(4-((5-페닐-1H-이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 169: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

실시예 170: N-(4-(8-아미노-3-메틸-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-클로로벤젠설폰아마이드;

실시예 171: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)벤젠설폰아마이드;

실시예 172: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-플루오로벤젠설폰아마이드;

실시예 173: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

실시예 174: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설폰아마이드;

실시예 175: N-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-클로로벤젠설폰아마이드;

실시예 176: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-플루오로벤젠설폰아마이드;

실시예 177: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-설폰아마이드;

실시예 178: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-설폰아마이드;

실시예 179: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설폰아마이드;

실시예 180: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

실시예 181: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-클로로벤젠설폰아마이드;

실시예 182: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(3-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

실시예 183: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-페닐메탄설폰아마이드;

실시예 184: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2,5-디플루오로벤젠설폰아마이드;

실시예 185: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-플루오로-5-메틸벤젠설폰아마이드;

실시예 186: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-클로로-5-플루오로벤젠설폰아마이드;

실시예 187: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(2-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

실시예 188: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-

일)나프탈렌-1-일)-1-(2,5-디플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

실시예 189: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-(2-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

실시예 190: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-(2,5-디플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

실시예 191: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-(3,5-디플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

실시예 192: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아마이드;

실시예 193: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아마이드;

실시예 194: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아마이드;

실시예 195: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-2,5-di 클로로벤젠설폰아마이드;

실시예 196: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2,5-디플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

실시예 197: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2,3-디플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

실시예 198: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-(피리딘-3-일)메탄설폰아마이드;

실시예 199: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(피리딘-3-일)메탄설폰아마이드;

실시예 200: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(3-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;

실시예 201: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-(3-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;

실시예 202: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(3,5-디플루오로페닐)메탄설폰아마이드;

실시예 203: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(2-클로로페닐)-N-메틸메탄설폰아마이드;

실시예 204: 1-[(8-아미노-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)메틸]피페리딘-4-아민;

실시예 205: (3S)-1-[(8-아미노-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)메틸]피페리딘-3-아민;

실시예 206: 1-{4-[(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 207: 4-(8-아미노-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-올;

실시예 208: 5-[4-(디메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-1-{4-[(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 209: 5-{4-[(2,2-디플루오로에틸)(메틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디

아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 210: 5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 211: 5-{4-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 212: 5-{4-[(2,2-디플루오로에틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 213: 5-{4-[(2-플루오로에틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 214: 1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)-5-{4-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 215: 5-{4-[(2-플루오로에틸)(메틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 216: 5-{4-[(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

실시예 217: 3-((4-(8-아미노-3-이소프로필-1-(4-((7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)아미노)-N,N-디메틸프로판아마이드;

실시예 218: N-(4-(8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-플루오로-5-메틸벤젠-1-설포나마이드;

실시예 219: N-(4-(8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-클로로-5-메틸벤젠-1-설포나마이드;

실시예 220: N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설포나마이드;

실시예 221: 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-8-클로로-3-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진;

실시예 222: 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-8-클로로-3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이미다조[1,5-a]피라진;

실시예 223: N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설포나마이드;

실시예 224: N-(4-(8-아미노-5-(4-히드록시사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설포나마이드;

실시예 225: N-(4-(8-아미노-5-(4-히드록시사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설포나마이드;

실시예 226: N-(4-(8-아미노-5-(4-((2,2-디플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설포나마이드;

실시예 227: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(옥세탄-3-일아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설포나마이드;

실시예 228: N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2,5-디플루오로페닐)-2-클로로벤젠설포나마이드;

실시예 229: N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-플루오로벤젠설포나마이드;

실시예 230: N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)(메틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다

조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설포아마이드;

실시예 231: N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설포아마이드;

실시예 232: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(옥세탄-3-일아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설포아마이드;

또는 이의 염, 용매화물, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 동위 원소 또는 이의 토포머 이성질체인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 적어도 하나 포함하는 약학 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 또는 이의 토포머 이성질체를 개체에게 치료적으로 유효한 양을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 IRE1 α 관련 질환을 치료하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 질환이 신경 퇴행성 질환, 탈수초화 질환, 암, 눈 질환, 섬유증 질환 및 당뇨병으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 신경 퇴행성 질환이 망막염 색소증, 근 위축성 측삭 경화증, 망막 변성, 황반 변성, 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 프리온병, 크로이츠펔트-야콥병 및 구루병으로 이루어진 군에서 선택된 것인, 방법.

청구항 25

제23항에 있어서,

상기 탈수초화 질환이 볼프람 증후군, 펠리제우스-메르츠바하병, 횡단 골수염, 샤르코 마리 투스병 및 다발성 경화증으로 이루어진 군에서 선택된 것인, 방법.

청구항 26

제23항에 있어서,

상기 암은 다발성 골수종인 것인, 방법.

청구항 27

제23항에 있어서,

상기 당뇨병이 I 형 당뇨병 및 II 형 당뇨병으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 방법.

청구항 28

제23항에 있어서,

상기 눈 질환이 망막염 색소증, 망막 변성, 황반 변성 및 볼프람 증후군으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 방법.

청구항 29

제23항에 있어서,

상기 섬유성 질환이 특발성 폐 섬유증 (IPF), 심근 경색, 심근 비대, 심부전, 간경변, 아세토미노펜 (타이레놀) 간 독성, C 형 간염 간 질환, 간염 (지방간 질환) 또는 간 섬유증으로 구성된 군에서 선택되는 것인, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로

허용되는 염의 유효량과 IRE1 단백질을 접촉시키는 단계를 포함하는, IRE1 단백질의 활성을 억제하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서,

상기 활성이 키나제 활성, 올리고머화 활성 및 RNase 활성으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 방법.

청구항 32

제30항에 있어서,

상기 IRE1 단백질이 세포 내인 것인, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서,

상기 세포의 사멸은 예방되거나 최소화되는 것인, 방법

청구항 34

제32항에 있어서,

상기 세포가 IRE1 α 관련 질환 또는 장애를 가지는 유기체 내인 것인, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서,

상기 질환 또는 장애가 신경 퇴행성 질환, 탈수초화 질환, 암, 눈 질환, 섬유증 또는 당뇨병인 것인, 방법.

청구항 36

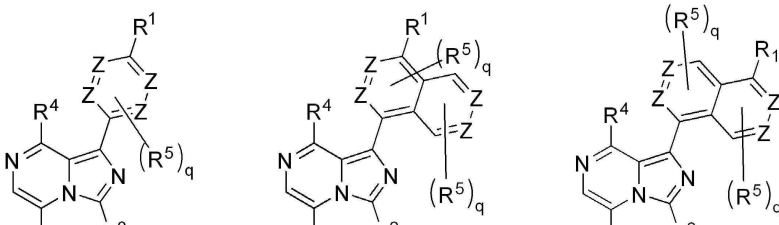
제22항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 개체가 치료를 필요로 하는 것인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 부분적으로 신규한 IRE1 α 억제제가 올리고머화를 예방하고/하거나 그의 RNase 활성을 다른자리 입체성으로 억제한다는 예상치 못한 발견에 관한 것이다. 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 Ia, Ib 또는 Ic의 화합물 또는 이의 염, 용매화물, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 동위 원소 또는 이의 토포머 이성질체이다.

[0002]  (Ia), (Ib), (Ic)

[0003] 이들 화합물은 신경 퇴행성 질환, 탈수초성 질환, 암, 안과 질환, 섬유성 질환 및 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 것과 같은 ER 스트레스와 관련된 질환 또는 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 특정 실시예에서, 질환 또는 장애는 신경 퇴행성 질환이다. 다른 실시예에서, 질환 또는 장애는 탈수초성 질환이다. 또 다른 실시예에서, 질환 또는 장애는 암이다. 또 다른 실시예에서, 질환 또는 장애는 눈 질환이다. 또 다른 실시예에서, 질환 또는 장애는 섬유성 질환이다. 또 다른 실시예에서, 질환 또는 장애는 당뇨병이다.

[0004] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0005] 본 출원은 35 U.S.C. § 119 (e)에서 제 62 / 553,320 호 의 2017 년 9 월 1 일자로 출원된 미국 가출원 하에서 우선권을 주장한다. 상기 가출원의 모든 내용은 본원에 전체적으로 참조로 포함된다.

[0006] 연방 정부 후원 연구 또는 개발에 관한 진술

[0007] 본 발명은 국립 보건원 (National Institutes of Health)에 의해 수여된 보조금 번호 R41 DK108377 및 R41 EY026370 하에서 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에서 특정 권리를 가진다.

배경 기술

[0008] 세포들은 엔도플라스믹 레티큘럼(endoplasmic reticulum "ER") 단백질의 접힘 기구가 그것의 능력 초과로 인하여 작업부하가 발생할 때, ER 스트레스를 유발하는 상황을 종종 경험한다. ER 스트레스는 분비 작업의 과부하, 접힘-결함 분비 단백질의 발현, 영양소 또는 산소의 결핍, 루미날 칼슘 농도의 변화, 그리고 여분의 레독스 상태의 편차로 발생할 수 있다.

[0009] ER 스트레스 하에서, 분비 단백질은 소기관 내의 접히지 않은 단백질 반응(unfolded protein response; UPR)으로 불리는 세포 내 신호 경로의 세트를 유발하기 위해 접히지 않은 단백질을 축적한다. UPR 신호는 샤페론, 산화환원 효소, 지질-생합성 효소 및 ER 연관 분해 성분들의 유전자 전사를 증가시킨다.

[0010] 어떤 경우에는, ER의 스트레스 상태가 매우 높아, UPR 항상성 물질을 이용하여 치료할 수 없다. 이러한 경우, UPR은 전략을 바꾸어 활발하게 세포사멸을 유발한다.

[0011] 치료가 불가능한 스트레스를 받은 세포들의 세포사멸은 다세포 유기체들을 미성숙하고 손상된 분비 단백질에 노출되는 것으로부터 막는 제어 전략이다. 많은 치명적인 인간 질병들은 너무 많은 수의 세포가 상기의 과정으로

사멸함으로서 발병된다. 역으로, 당뇨병이나 망막변증과 같은 많은 인간 질병들은 ER 스트레스 하에서 확인되지 않은 세포 분해(억제되지 않은 세포 퇴화)로부터 진행된다.

[0012] IRE1 α 와 IRE1 β 은 ER-통과막 단백질로서 접하지 않은 단백질이 소기관 내에 축적될 때 활성화된다. IRE1 α 는 보다 넓게 발현된 패밀리 멤버이다. 이중기능을 갖는 키나아제/엔도리보뉴클레아제 IRE1 α 은 UPR 말단으로의 진입을 조절한다. IRE1 α 는 스트레스를 받는 ER 루멘의 도메인을 통해 올리고머화 되는 접하지 않은 단백질을 감지한다.

[0013] 치료 불가능한 ER 스트레스 하에서, 세포사멸을 유발하기 위해 양성 피드백 신호는 UPR 로부터 발생하고 핵심 노드(key node)에서 통합되고 증폭된다. IRE1 α 는 세포사멸 유도 신호들의 핵심 개시체이다. IRE1 α 타이머로 자동 인산화를 이용한다. 치료 가능한 ER 스트레스는 RNase 활성을 XBP1 mRNA 스플라이싱으로 제한하는 낮은 수준의 일시적 자동 인산화를 유발한다. 그러나, 지속적인 자동 인산화 키나아제는 IRE1 α 의 RNase가 이완된 특이성을 갖도록 하여 IRE1 α 에 근접한 수천개의 ER에 국소화된 mRNA들을 내핵산 용해소로(endonucleolytically) 분해시킨다. 이 mRNA 들은 공변역적으로 전위되는 분비 단백질 (예를 들어, β 세포의 인슐린)을 암호화한다. mRNA 분해가 계속되면, ER-상주 효소를 암호화하는 전사체도 고갈되어 ER 단백질의 접힘 기구 전체가 불안정하게 된다. 일단 IRE1 α 의 RNase가 과잉 활성화 되면, XBP1 스플라이싱을 통한 적응 신호는 ER mRNA 파괴에 의해 가려지고, 이는 세포가 사멸 되도록 한다.

[0014] IRE1 α 의 과잉 활성화된 RNase 활성화로 인해 엄격하게 조절되는 말단 UPR 신호는 (1) 미토콘드리아 세포사멸을 유도하는 ER 맴브레인에서 광범위한 mRNA 분해를 야기하고, (2) 인터루킨-1 β 의 성숙과 분비를 만들어내고 최종적으로 당뇨병을 일으키는 췌장섬의 염증을 소독하는 NLRP3인플라마솜을 활성화시키는 친산화성 티오레독신-상호 작용 단백질의 유도를 야기하며, 그리고 (3) 전-미토콘드리아성 카스파제 2 (pre-mitochondrial caspase 2)의 상향조절 및 절단과 TXNIP를 암호화하는 mRNA 의 안정화를 일으키는pre-miRNA 17의 분해를 야기한다.

[0015] 색소성 망막염(Retinitis pigmentosa; RP)은 임상적으로 유전적으로 확산 진행성 기능 장애 및 원추(rod) 및 간상(cone) 광수용체의 손실 및 망막 색소 상피를 특징으로 하는 유전적 망막질환의 이종 그룹이다. 불가역적인 시력 손상으로 고통받는 RP 환자를 치료할 수 있는 승인된 치료법이 없다. ER 내에 잘못 접힌 단백질의 축적이 다양한 형태의 RP 의 핵심적인 원인 메커니즘으로 보인다. 로돕신의 변형은 ER 스트레스를 유발시키는 ER 내에 잘못접히고 축적된 로돕신 단백질의 결함을 일으킨다.

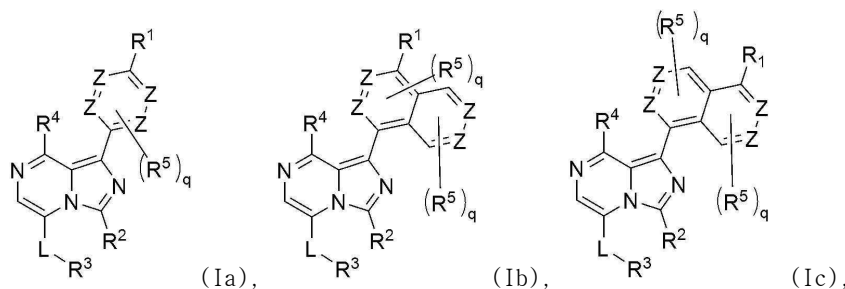
[0016] UPR 기반 세포사멸에 의존하지 않고 ER 스트레스를 치료할 수 있으며 이에 따라 ER 스트레스에 의해 유발되는 광범위한 장애나 질병을 치료할 수 있는 새로운 작은 분자 화합물이 필요하다. 이러한 질병은 예를 들어 신경 퇴행성 질환, 탈수초화 질환, 암, 안과 질환, 섬유성 질환 및 / 또는 당뇨병을 포함한다. 본 발명은 이러한 요구를 충족시킨다.

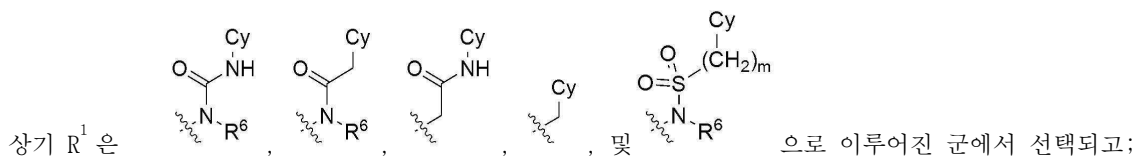
발명의 내용

[0017] 본 발명의 간략한 요약

[0018] 본 발명은 본 발명의 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물 뿐만 아니라, 특정 화합물을 제공한다. 또한 본 발명은 개체에서 IRE1 α 관련 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 또한 본 발명은 IRE1 단백질의 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0019] 특정 실시예에서, 상기 화합물은 화학식 Ia, 화학식 Ib 또는 화학식 Ic의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 동위 원소, 또는 그의 토포머 이성질체이고,





상기 R^2 가 H, 메틸, 에틸, 프로필, CF_3 , CHF_2 , 1-메틸사이클로프로필, 이소프로필, tert-부틸, 및 C_3-C_8 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 각각의 비-H 치환기는 R^7 의 하나의 경우로 독립적이고 선택적으로 치환된 것이고, 단 R^7 이 존재하는 경우 R^3 은 H이고;

상기 L이 결합, $-CH_2-$ 및 $-C(=O)-$ 로 이루어진 군에서 선택되고;

상기 R^3 가 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알키닐, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 헤테로알케닐, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 사이클로헤테로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

상기 R^4 가 $-H$, $-OH$, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, $-NH_2$, 및 $-NHR^8$ 로 이루어진 군에서 선택되고;

상기 R^5 의 각 경우가 할라이드, $-OH$, C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

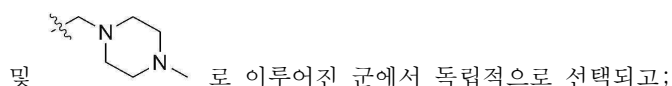
상기 R^6 가 H 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

상기 R^7 가 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알키닐, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 헤테로알케닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 벤질로 이루어진 군에서 선택되고;

상기 R^8 가 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고;

상기 Cy가 아릴, 헤테로아릴, C_3-C_{10} 사이클로알킬, C_3-C_{10} 사이클로알케닐, C_3-C_{10} 헤테로사이클로알킬, C_3-C_{10} 헤테로사이클로알케닐, 폴리사이클릭 아릴, 폴리사이클릭 헤테로아릴, 폴리사이클릭 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 폴리사이클릭 C_3-C_{10} 사이클로알케닐, 폴리사이클릭 C_3-C_{10} 헤테로사이클로알킬 및 폴리사이클릭 C_3-C_{10} 헤테로사이클로알케닐로부터 선택되고;

상기 Cy는 0 내지 'n'개의 X로 치환되고, X의 각 경우가 H, OH, 할라이드, 니트릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴,



상기 Z의 각 경우가, 존재한다면, CH 및 N으로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

상기 m이 0, 1, 2, 3 및 4로 이루어진 군에서 선택된 정수이며;

상기 n이 0, 1, 2, 3, 4 및 5로 이루어진 군에서 선택된 정수이고; 및

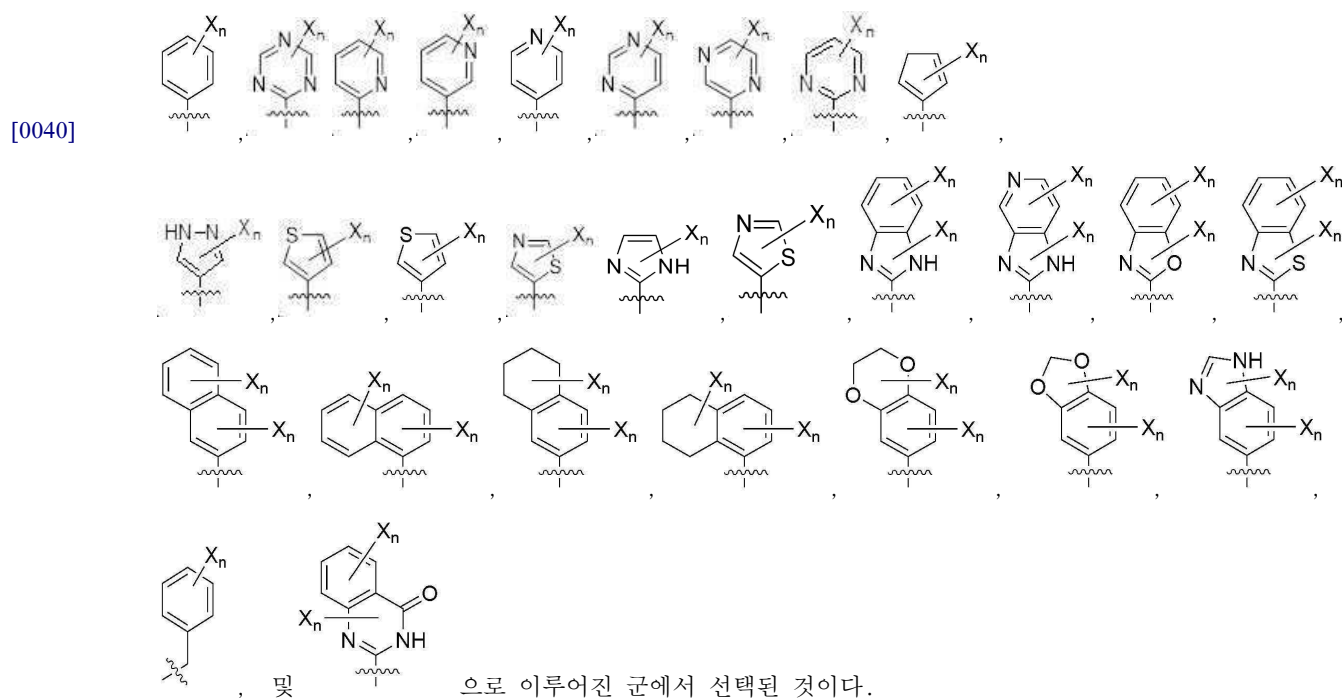
상기 q가 0, 1, 2, 3, 4 및 5로 이루어진 군에서 선택된 정수이다.

[0036] 특정 실시예에서, 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로알케닐, 벤질, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬의 각 경우는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 할로, $-OR^a$, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$ 및 $-N(R^a)(R^a)R^a$ 으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된 화합물로서, 상기 R^a 의 각 경우가 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 2 개의 R_a 기는 헤테로사이클을 형성하기 위해 이들이 결합된 N과 결합한 것이다.

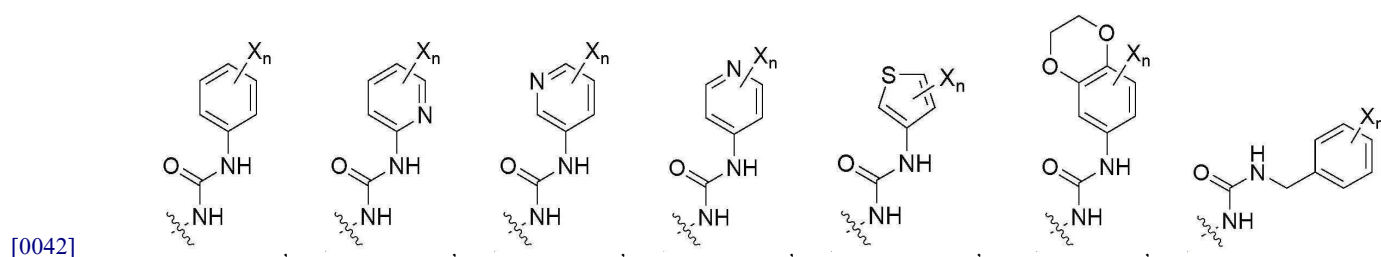
[0037] 특정 실시예에서, 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴의 각 경우가 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로 알킬, C_1-C_6 할로 알콕시, 할로, $-CN$, $-OR^b$, $N(R^b)(R^b)$, $-NO_2$, $-S(=O)_2N(R^b)(R^b)$, 아실, 및 C_1-C_6 알콕시 카보닐로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 치환기로 독립적이고 선택적으로 치환된 것인 화합물로서, 상기 R^b 의 각 경우가 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_8 사이클로알킬인 것이다.

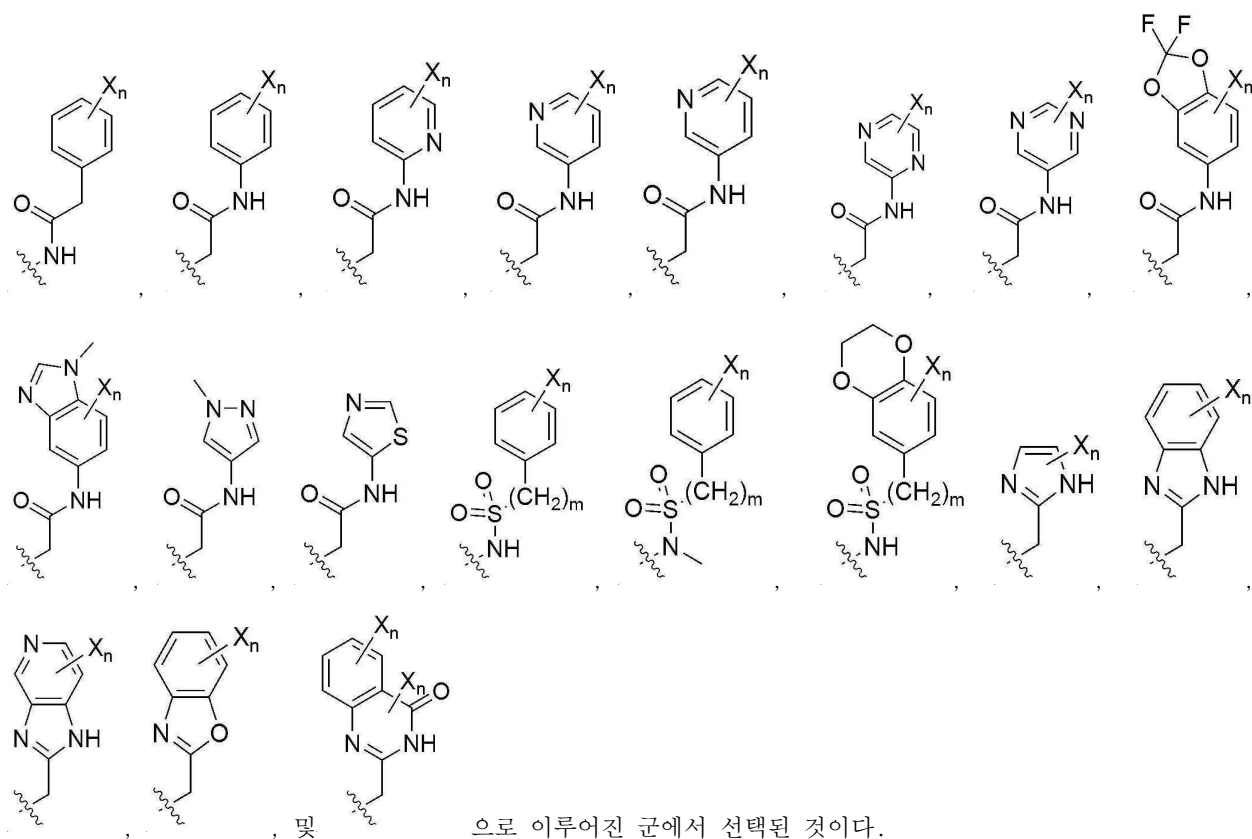
[0038] 특정 실시예에서, 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로 아릴의 각 경우가 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로 알킬, C_1-C_6 할로 알콕시, 할로, $-CN$, $-OR^c$, $-N(R^c)(R^c)$, 및 C_1-C_6 알콕시 카보닐로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 치환기로 독립적이고 선택적으로 치환된 것인 화합물로서, 상기 R^c 의 각 경우가 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_8 사이클로알킬인 것이다.

[0039] 특정 실시예에서, Cy가

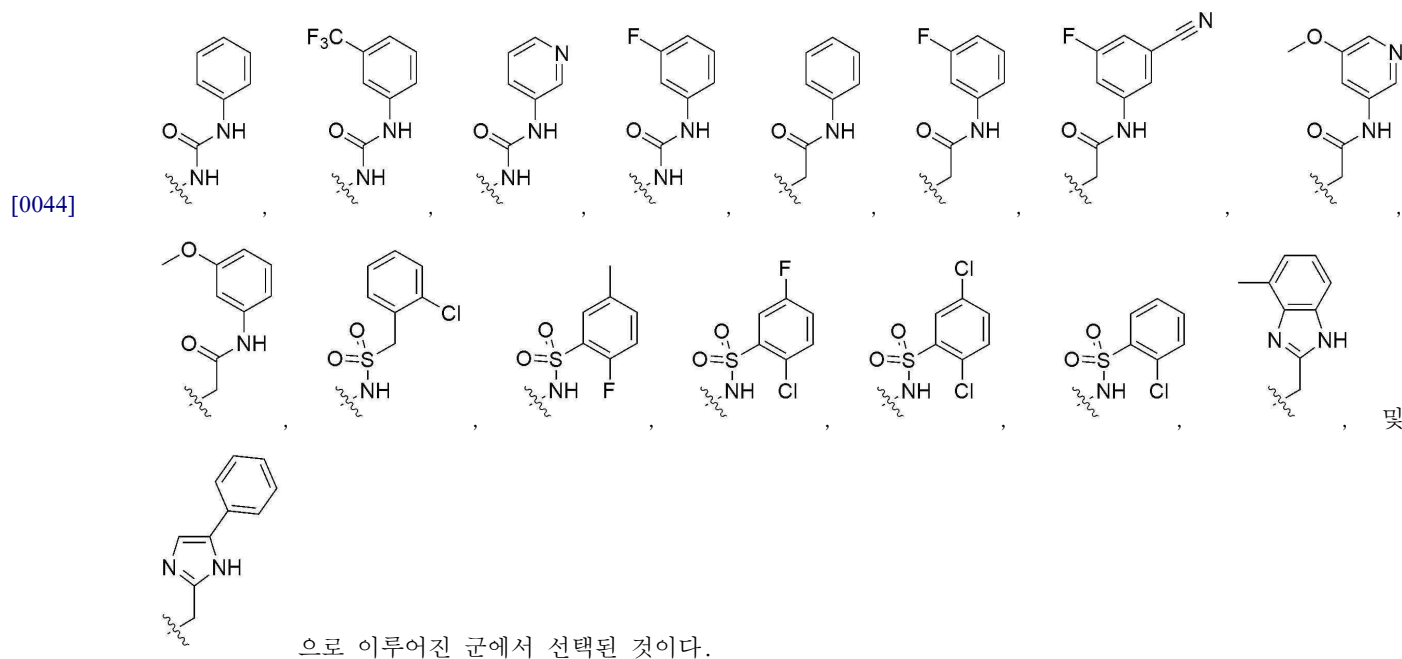


[0041] 특정 실시예에서, 상기 R^1 가



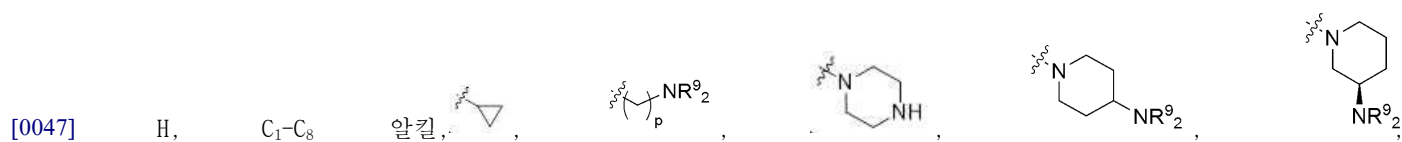


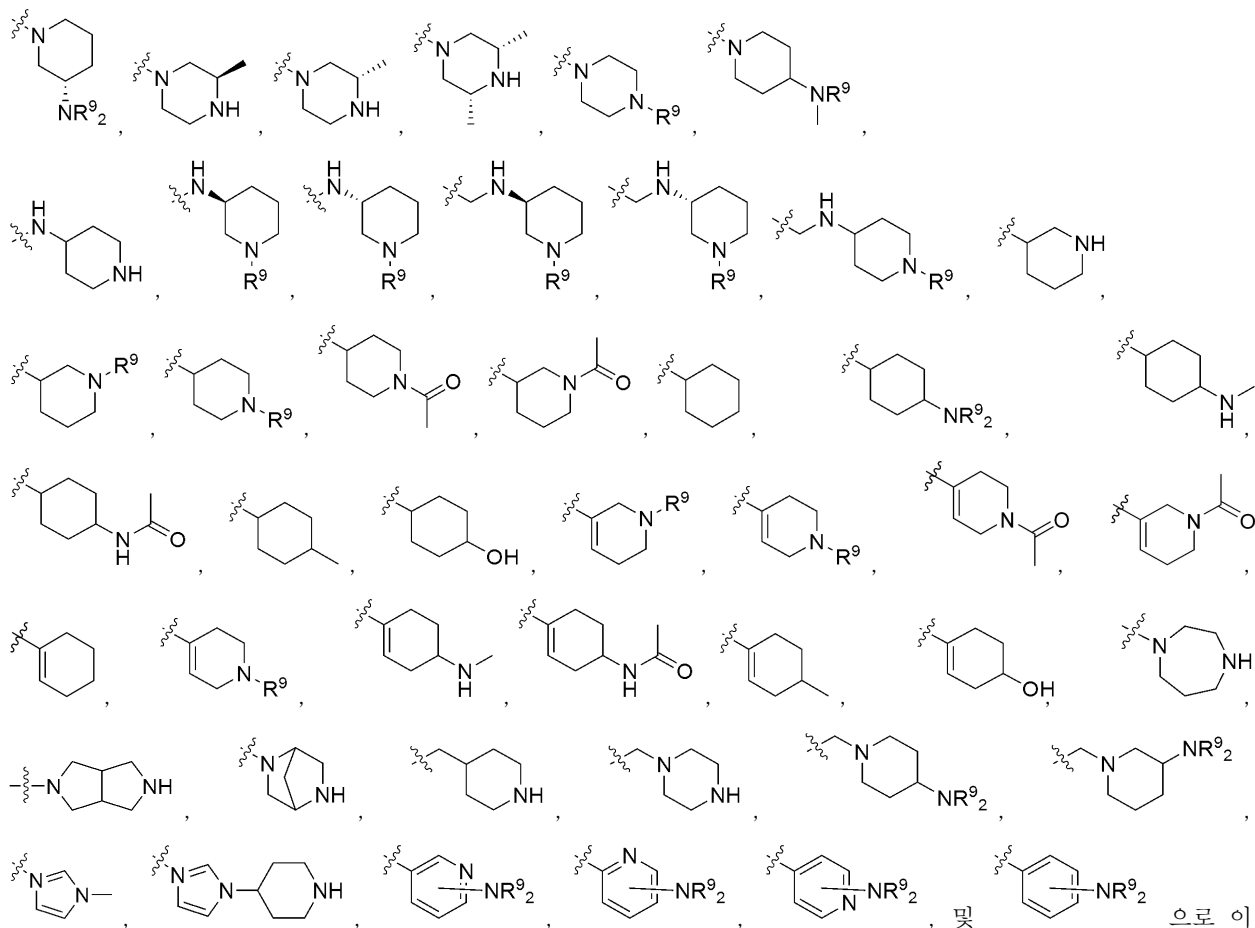
[0043] 특정 실시예에서, R^1 이



[0045] 특정 실시예에서, R² 가 메틸, 에틸, 및 아이소프로필로 이루어진 군에서 선택된 것이다.

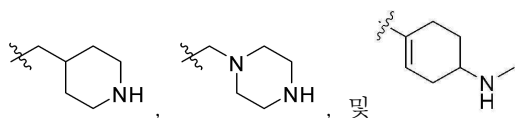
[0046] 특정 실시예에서, R^3 가





루어진 군에서 선택되고; 상기 p 가 0 내지 5의 정수인 것이고; 상기 R^9 의 각 경우가 H, 옥세타닐, C₁-C₆ 하이드록시알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 카복사미도 알킬, C₁-C₆ 카복시 알킬, C₁-C₆ 카복시(C₁-C₆)알킬 알킬, 및 C₁-C₆ 시아노 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 것이다.

[0048] 특정 실시예에서, R^3 가

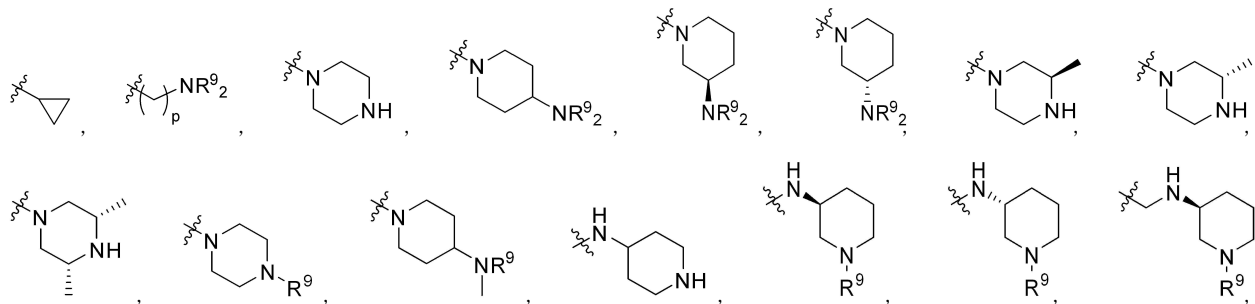


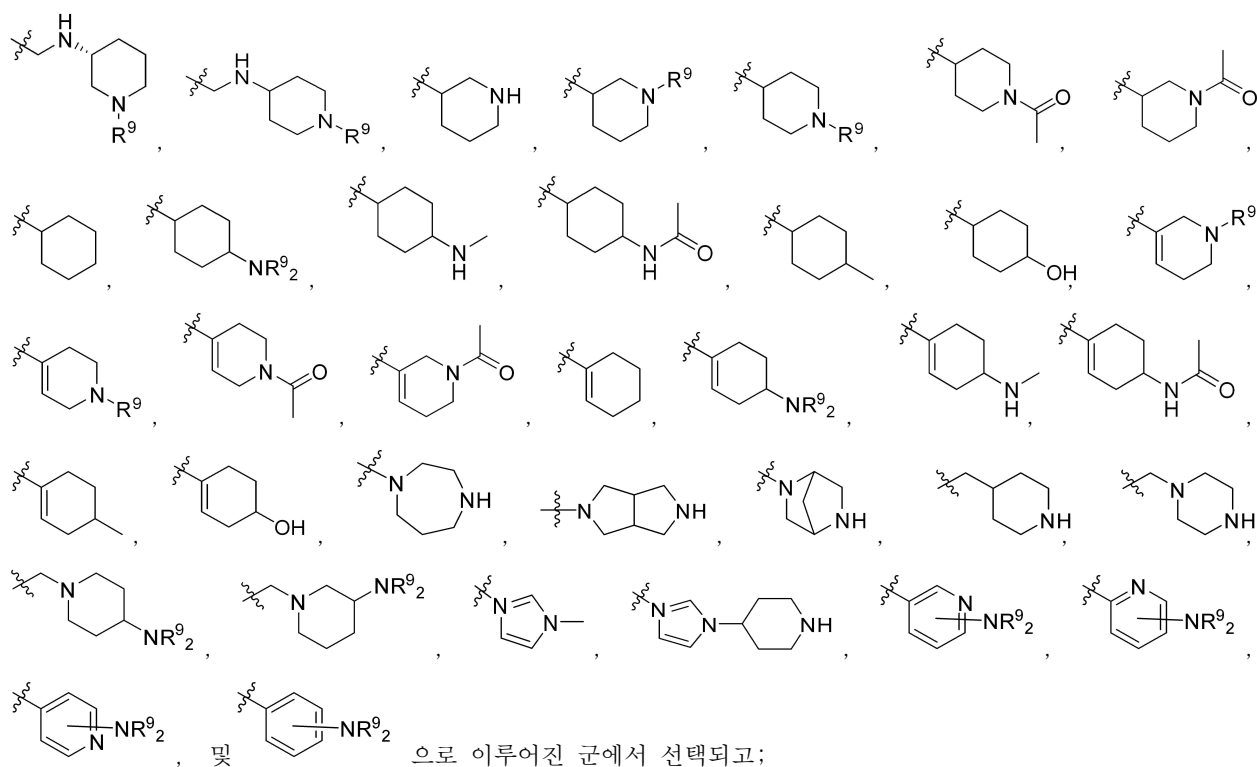
[0049] , , 및 으로 이루어진 군에서 선택된 것이다.

[0050] 특정 실시예에서, R⁴가 H 또는 -NH₂이다.

[0051] 특정 실시예에서, 상기 R^5 가 존재한다면 -F 이다.

[0052] 특정 실시예에서, R^7 이 존재한다면,

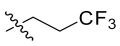
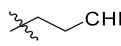
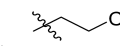
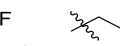
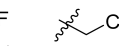
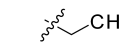
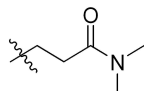




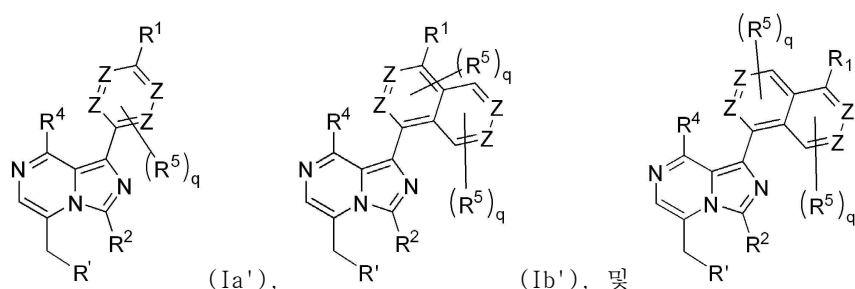
[0054] 상기 p 가 0 내지 5의 정수이고;

[0055] 상기 R^9 이 H, 옥세타닐, C_1 - C_6 하이드록시 알킬, C_1 - C_6 할로 알킬, C_1 - C_6 카복사미도 알킬, C_1 - C_6 카복시 알킬, C_1 - C_6 카복시(C_1 - C_6)알킬 알킬, 및 C_1 - C_6 시아노 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 것이다.

[0056] 특정 실시예에서, R^9 의 각 경우가

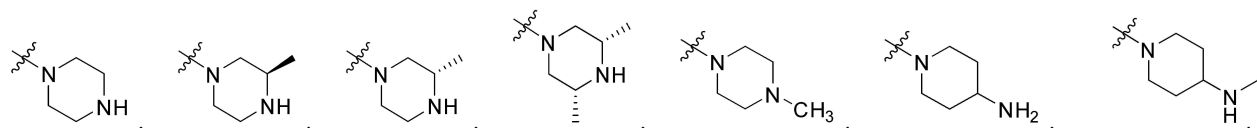
[0057] H, 옥세타닐, C_1 - C_8 알킬, , , , , , , 및  으로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 것이다.

[0058] 특정 실시예에서, 화합물은

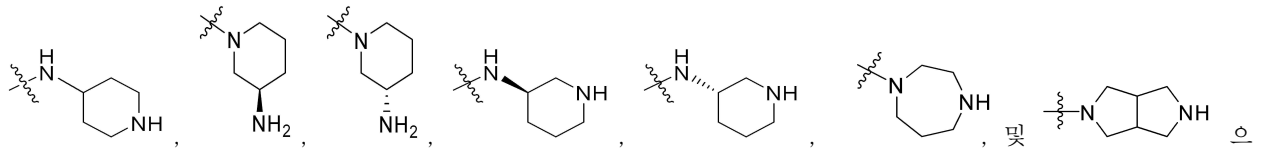


되고; 상기 R' 이 R^3 이다.

[0060] 특정 실시예에서, R' 이

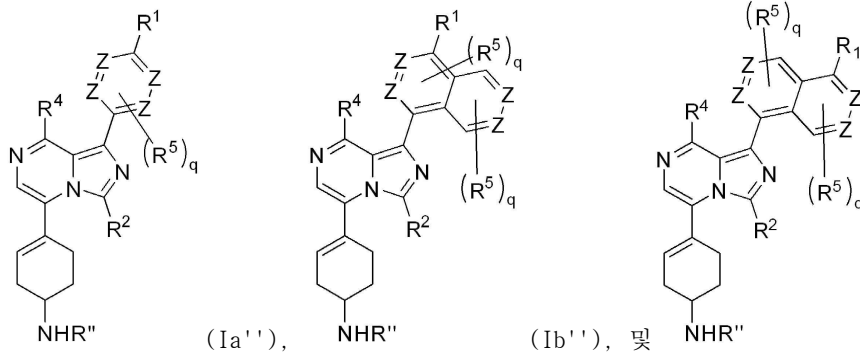


[0061]



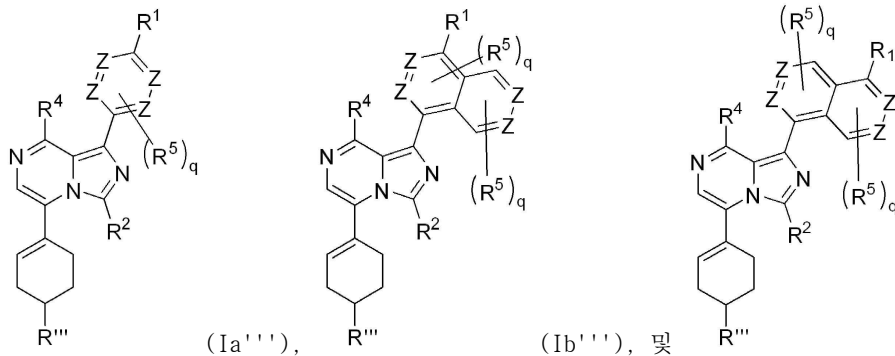
로 이루어진 군에서 선택된 것이다.

[0062] 특정 실시예에서,




[0063] (Ia''), (Ib''), 및 (Ic'') 으로 이루어진 군에서 선택되고; 상기 R''의 각 경우가 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

[0064] 특정 실시예에서,



[0065] (Ia'''), (Ib'''), 및 (Ic''') 으로 이루어진 군에서 선택되고; 상기 R'''의 각 경우가 -OH, C₁-C₆ 알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₆ 알킬), -N(C₁-C₆ 알킬)(C₁-C₆ 알킬), 및 -NH(옥세타닐) 이고, 상기 각 C₁-C₆ 알킬은 할로젠, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)N(C₁-C₆ 알킬)(C₁-C₆ 알킬), -OH, 및 -C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된 것이다.

[0066] 특정 실시예에서, R'''는 -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂F, -N(Me)CH₂CH₂F, -NHCH₂CHF₂, -N(Me)CH₂CHF₂, -NHCH₂CF₃, -N(Me)CH₂CF₃, -NHCH₂CH₂CF₃, -N(Me)CH₂CH₂CF₃, -NHCH₂CH₂C(=O)NMe₂, -N(Me)CH₂CH₂C(=O)NMe₂,

-NHCH₂CH₂C(=O)NH₂, -N(Me)CH₂CH₂C(=O)NH₂, -NHCH₂CH₂C(=O)NHMe, -N(Me)CH₂CH₂C(=O)NHMe₂, 및  으로 이루어진 군에서 선택된 것이다.

[0067] 특정 실시예에서, 화합물은 실시예 1 내지 실시예 232 또는 그의 염, 용매화물, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 그의 토포머 이성질체로 이루어진 군에서 선택된 것이다.

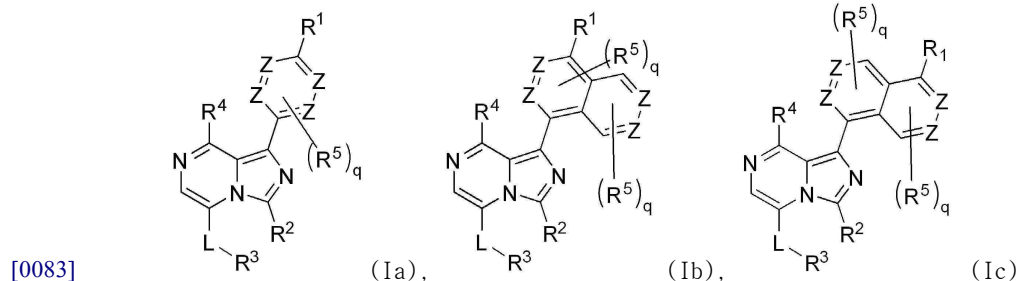
[0068] 특정 실시예에서, 방법은 치료 유효량의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 또는 토포머 이성질체 및 /또는 본 발명의 조성물을 대상체에게 투여함을 포함한다.

[0069] 특정 실시예에서, 방법은 유효량의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염과 IRE1 단백질을 접촉시키는 것을 포함하는, IRE1 단백질의 활성을 억제하는 것을 포함한다.

- [0070] 특정 실시예에서, 질환은 신경 퇴행성 질환, 탈수초화 질환, 암, 눈 질환, 섬유증 또는 당뇨병인 것이다.
- [0071] 특정 실시예에서, 신경 퇴행성 질환은 망막염 색소증, 근 위축성 측삭 경화증, 망막 변성, 황반 변성, 황반 변성, 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 프리온병, 크로이츠 펠트-야콥병 및 쿠루로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0072] 특정 실시예에서, 질환은 탈수초화 질환이 볼프람 증후군, 펠리제우스-메르츠바하병, 횡단 골수염, 샤르코 마리투스병 및 다발성 경화증으로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0073] 특정 실시예에서, 암은 다발성 골수종이다.
- [0074] 특정 실시예에서, 당뇨병은 I 형 당뇨병 및 II 형 당뇨병으로 이루어진 군에서 선택되는 것이다.
- [0075] 특정 실시예에서, 섬유성 질환이 특발성 폐 섬유증 (IPF), 심근 경색, 심근 비대, 심부전, 간경변, 아세트아미노펜 (타이레놀) 간독성, C 형 간염 간 질환, 간염 (지방간 질환) 또는 간 섬유증으로 구성된 군에서 선택되는 것이다.
- [0076] 특정 실시예에서, 활성이 키나제 활성, 올리고머화 활성 및 RNase 활성으로 이루어진 군에서 선택되는 것이다.
- [0077] 특정 실시예에서, IRE1 단백질이 세포 내인 것이다.
- [0078] 특정 실시예에서, 세포의 사멸이 예방되거나 최소화되는 것이다.
- [0079] 특정 실시예에서, 세포가 IRE1 α 관련 질환 또는 장애를 가지는 유기체 내인 것이다.
- [0080] 특정 실시예에서, 개체가 치료를 필요로 하는 것이다.

[0081] 발명의 상세한 설명

- [0082] 본 발명은 부분적으로 신규한 IRE1 α 억제제가 올리고머화를 예방하고/하거나 그의 RNase 활성을 다른자리 입체성으로 억제한다는 예상치 못한 발견에 관한 것이다. 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 Ia, Ib 또는 Ic의 화합물 또는 이의 염, 용매화물, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 동위 원소 또는 이의 토포머 이성질체이다.



- [0084] 이들 화합물은 신경 퇴행성 질환, 탈수초성 질환, 암, 안과 질환, 섬유성 질환 및 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 것과 같은 ER 스트레스와 관련된 질환 또는 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 특정 실시예에서, 질환 또는 장애는 신경 퇴행성 질환이다. 다른 실시예에서, 질환 또는 장애는 탈수초성 질환이다. 또 다른 실시예에서, 질환 또는 장애는 암이다. 또 다른 실시예에서, 질환 또는 장애는 눈 질환이다. 또 다른 실시예에서, 질환 또는 장애는 섬유성 질환이다. 또 다른 실시예에서, 질환 또는 장애는 당뇨병이다.

[0085] 정의

- [0086] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 다음의 각각의 용어들은 이 섹션과 관련된 의미를 갖는다.
- [0087] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료는 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 실시예적인 방법 및 재료는 설명된다.
- [0088] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법 및 제약 과학 및 유기 화학의 실험실 절차는 당업계에 널리 공지되고 일반적으로 사용되는 것들이다.
- [0089] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "a" 및 "an"은 기사의 문법적 대상 중 하나 이상 (즉, 하나 이상)을 지칭한다. 예로서, "요소(element)"는 하나의 요소 또는 적어도 하나의 요소를 의미한다.

- [0090] 본원에 사용된 용어 "약"은 당업자에 의해 이해되는 것으로 그것이 사용되는 상황에 따라 어느 정도 변형된다. 양, 시간적 지속 기간 등과 같은 측정 가능한 값을 언급할 때, 본 명세서에서 사용된 용어 "약"은 $\pm 20\%$ 또는 $\pm 10\%$ 의 변동을 포함하고, 다른 특정 실시 양태에서는 $\pm 5\%$, 다른 실시예는 명시된 값으로부터 $\pm 1\%$, 또 다른 실시예에서는 $\pm 0.1\%$ 이며, 이러한 변형은 개시된 방법을 수행하기에 적합하기 때문이다.
- [0091] 본원에 사용된 용어 "암"은 비정상 세포의 빠르고 조절되지 않는 성장을 특징으로 하는 질환으로 정의된다. 암 세포는 국소적으로 또는 혈류 및 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 퍼질 수 있다. 암의 예는 골암, 유방암, 전립선 암, 난소 암, 자궁 경부암, 피부암, 췌장암, 결장 직장암, 신장암, 간암, 뇌암, 림프종, 백혈병, 폐암 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0092] 본원에 사용된 "질병"은 개체가 항상성을 유지할 수 없고, 만약 질환이 개선되지 않으면 개체의 건강이 계속 악화되는 건강 상태를 의미한다.
- [0093] 본원에서 사용된, 개체에서의 "장애"는 개체가 항상성을 유지할 수 있지만, 개체의 건강 상태가 장애가 없을 때 보다 덜 유리한 건강 상태이다. 치료받지 않은 상태에서 장애가 피험자의 건강 상태를 추가로 감소시키는 것은 아니다.
- [0094] 본원에 사용된 용어 "ED₅₀" 또는 "ED50"은 제제를 투여받는 개체에서 최대 효과의 약 50 %를 생성하는 제제의 유효 용량을 지칭한다.
- [0095] 본원에 사용된 화합물의 "유효량", "치료적으로 유효한 양" 또는 "약학적 유효량"은 화합물이 투여되는 개체에게 유리한 효과를 제공하기에 충분한 양의 화합물이다.
- [0096] 본원에서 사용되는 용어 "교육 자료"는 키트에서 본 발명의 조성물 및 / 또는 화합물의 유용성을 전달하는데 사용될 수 있는 출판물, 기록물, 도표 또는 임의의 다른 표현 매체를 포함한다. 키트의 교육 자료는 예를 들어 본 발명의 화합물 및 / 또는 조성물을 함유하는 용기에 부착되거나 화합물 및 / 또는 조성물을 함유하는 용기와 함께 선적될 수 있다. 대안적으로, 교육 자료는 수용자가 교육 자료와 화합물을 협력 적으로 사용하기 위해 용기와 별도로 선적될 수 있다. 교육 자료의 전달은, 예를 들어 키트의 유용성을 전달하는 출판물 또는 다른 표현 매체의 물리적 전달에 의한 것일 수 있거나, 또는 전자 메일 또는 웹사이트로부터 다운로드와 같은 컴퓨터에 의한 전자 전송에 의해 대안적으로 달성될 수 있다.
- [0097] 본원에 사용된 "환자" 또는 "개체"는 인간 또는 비인간 포유 동물 또는 조류 일 수 있다. 비인간 포유 동물은 예를 들어 가축, 애완동물, 예컨대 양, 소, 돼지, 개, 고양이 및 쥐 포유 동물을 포함한다. 다른 특정 실시예에서, 대상은 인간이다.
- [0098] 본원에 사용된 용어 "약학 조성물" 또는 "조성물"은 본 발명에서 유용한 적어도 하나의 화합물과 약학적으로 허용되는 담체의 혼합물을 지칭한다. 약학적 조성물은 화합물을 개체에게 투여하는 것을 용이하게한다.
- [0099] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는"은 담체 또는 희석제와 같은 물질을 말하며, 이는 본 발명에서 유용한 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 손상시키지 않으며 비교적 비독성, 즉 상기 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하거나 물질이 함유된 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호 작용하지 않고 개체에게 투여될 수 있다.
- [0100] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 담체, 예를 들어 액체 또는 고체 충전제, 안정제, 분산제, 현탁제, 희석제, 부형제, 증점제, 용매 또는 캡슐화 물질이 있으며, 본 발명에서 유용한 화합물을 의도된 기능을 수행할 수 있도록 개체 내에서 또는 개체에게 운반 또는 수송하는데 관여한다. 전형적으로, 이러한 구성은 하나의 기관 또는 신체의 일부에서 다른 기관 또는 신체의 일부로 운반 또는 운송된다. 각각의 담체는, 본 발명에 유용한 화합물을 포함하여, 제제의 다른 성분과 상용성이라는 점에서 "허용 가능"해야하며 대상에 해롭지 않아야 한다.
- [0101] 약학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 가루 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활성; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩 유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수 유 및 대두유; 글리콜 예컨대, 프로필렌 글리콜; 폴리에틸렌, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄; 계면활성제; 알긴산; 발열물질이 없는 물; 등장 식염수; 벨소리 솔루션; 에틸 알코올; 인산염 완충 용액; 및 제약

제제에 사용되는 다른 비독성 상용성 물질.

- [0102] 본원에 사용된 "약학적으로 허용되는 담체"는 또한 본 발명에서 유용한 화합물의 활성과 양립 가능하고 개체에 생리학적으로 허용 가능한 임의의 모든 코팅, 향균 및 항진균제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 보충 활성 화합물이 또한 조성물에 혼입될 수 있다. "약학적으로 허용되는 담체"는 본 발명에 유용한 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 실시예에 사용되는 약학 조성물에 포함될 수 있는 다른 추가 성분은 당 업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 레밍턴의 제약 과학 (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, PA, Easton), 이는 본원에 참조로 포함된다.
- [0103] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 무기산, 무기염기, 유기산, 무기염기, 용매화물, 수화물 및 클라트레이트를 포함하여 약학적으로 허용되는 비 독성 산 및 염기로부터 제조된 투여된 화합물의 염을 지칭한다.
- [0104] 본원에 사용된 용어 "약학 조성물"은 본 발명에서 유용한 적어도 하나의 화합물과 다른 화학 성분, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 및 / 또는 부형제와의 혼합물을 지칭한다. 약학 조성물은 유기체에 화합물의 투여를 용이하게 한다. 화합물을 투여하는 다수의 기술은 정맥, 경구, 에어로졸, 비경구, 안과, 패 및 국소 투여를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0105] 본원에 사용된 용어 "예방하다(prevent)", "예방되는(preventing)" 또는 "예방(prevention)"은 제제 또는 화합물의 투여가 시작될 때 이러한 증상이 발생하지 않은 개체에서 질환 또는 상태와 관련된 증상의 발병을 피하거나 지연시키는 것을 의미한다. 질병, 상태 및 장애는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.
- [0106] 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 용매화에 의해 형성된 화합물을 지칭하며, 이는 용매 분자를 용질의 분자 또는 이온으로 끌어 당겨 모으는 과정이다. 용질의 분자 또는 이온이 용매에 용해됨에 따라, 이들은 확산되어 용매 분자에 의해 둘러싸인다.
- [0107] 본원에 사용된 용어 "치료하다(treat)", "치료하는(treating)" 또는 "치료(treatment)"는 제제 또는 화합물을 개체에게 투여함으로써 질병 또는 병상의 증상이 개체에 의해 경험되는 빈도 또는 심각성을 감소시키는 것을 의미한다.
- [0108] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 지정된 탄소 원자 수(즉, C₁-C₁₀은 1개 내지 10 개의 탄소 원자를 의미함)를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미하며, 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 치환기를 포함한다. 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert 부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실 및 사이클로프로필메틸을 포함한다. 에틸, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, n-펜틸, n-헥실 및 사이클로프로필메틸과 같은 (C₁-C₆) 알킬이 가장 바람직하다.
- [0109] 본원에 사용된 용어 "알킬렌"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 지정된 탄소 원자 수(즉, C₁-C₁₀은 1개 내지 10 개의 탄소 원자를 의미함)를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미하고, 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 치환기를 포함하고, 상기 치환기는 2개의 개방 원자기를 갖는다. 예컨대, 메틸렌, 1,2- 에틸렌, 1,1- 에틸렌, 1,1-프로필렌, 1,2- 프로필렌 및 1,3- 프로필렌을 포함한다.
- [0110] 본원에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 지정된 탄소 원자 수(즉, C₃-C₆은 3개 내지 6 개의 탄소 원자로 구성되는 고리기로 이루어진 사이클릭을 의미함)를 갖는 사이클릭 탄화수소를 의미하고, 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 치환기를 포함한다. 예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실과 같은 (C₃-C₆) 사이클로알킬이 가장 바람직하다.
- [0111] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용되며, 달리 언급되지 않는 한, 전술한 수의 탄소 원자를 갖는 안정한 단일 불포화 또는 이중 불포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 예컨대, 비닐, 프로페닐 (또는 알릴), 크로틸, 이소펜테닐, 부타디에닐, 1,3-펜타디에닐, 1,4-펜타디에닐 및 더 높은 상동체(homolog) 및 이성질체를 포함한다. 알켄을 나타내는 작용기는 -CH₂-CH=CH₂로 나타낸다.
- [0112] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용되며, 달리 언급되지 않는 한, 전술한 수의 탄소 원자를 갖는 삼중 탄소-탄소 결합을 갖는 안정한 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 비 제한적인 예는 에티닐 및 프로피닐, 및 더 높은 상동체 및 이성질체를 포함한다. 용어 "프로파길릭"은 -CH₂-C≡H 로 대표되는 그룹을 실시예에 지칭한다. 용어 "호모프로파길릭"은 -CH₂CH₂-C≡H 로 대표되는 그룹을 실시예에 지칭한다.

용어 "치환된 프로파길릭"은 $-CR_2-C\equiv R$ 로 대표되는 그룹을 실시예지칭하며, 상기 각각의 R은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐 또는 치환된 알케닐이고, 적어도 하나의 R 기는 수소가 아니다. 용어 "치환된 호모프로파길릭"은 $-CR_2CR_2-C\equiv R$ 로 대표되는 그룹을 실시예 지칭하며, 상기 각각의 R은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐 또는 치환된 알케닐이고, 적어도 하나의 R 기는 수소가 아니다.

- [0113] 본원에 사용된 용어 "알케닐렌"은 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용되며, 달리 언급되지 않는 한, 전술한 수의 탄소 원자를 갖는 안정한 단일 불포화 또는 이중 불포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 의미하고, 상기 탄화수소기는 2개의 개방 원자를 갖는다.
- [0114] 본원에 사용된 용어 "알키닐렌"은 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용되며, 달리 언급되지 않는 한, 전술한 수의 탄소 원자를 갖는 삼중 탄소-탄소 결합을 갖는 안정한 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 의미하고, 이 탄화수소기는 2개의 개방 원자를 갖는다.
- [0115] 본원에 사용된 용어 "치환된 알킬", "치환된 사이클로알킬", "치환된 알케닐", "치환된 알키닐", "치환된 알킬렌", "치환된 알케닐렌", "치환된 알키닐렌", "치환된 헤테로알킬", "치환된 헤테로알케닐", "치환된 헤테로알키닐", "치환된 아릴", "치환된 헤테로아릴" 또는 "치환된 헤테로사이클로알킬"은 상기 정의된 바와 같이, C_1-C_{10} 알킬, 할로젠, 퍼할로 알킬, =O, -OH, 알콕시, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NH(CH₃)₂, 페닐, 벤질, (1-메틸-이미다졸-2-일), 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, -C(=O)OH, -OC(=O) (C₁-C₄)알킬, -C(=O)(C₁-C₄)알킬, -C≡N, --C(=O)O(C₁-C₄)알킬, -C(=O)NH₂, C(=O)NH(C₁-C₄)알킬, -C(=O)N((C₁-C₄)알킬)₂, -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂ 및 -NO₂ 군에서 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬을 의미한다. 바람직하게는 할로젠, -OH, 알콕시, -NH₂, 트리 플루오로메틸, -N(CH₃)₂ 및 -C(=O)OH로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 이루어진 것을 포함하고, 더욱 바람직하게는 할로젠, 알콕시 및 -OH로부터 선택된 것이다. 치환된 알킬의 예로는 2,2-디플루오로프로필, 2-카복시사이클로펜틸 및 3-클로로프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0116] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용되며, 달리 언급되지 않는 한, 산소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결된, 상기 정의된 바와 같이 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 알킬기로, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 1-프로폭시, 2-프로폭시 (이소프로폭시) 및 더 높은 상동체 및 이성질체를 의미한다. 에톡시 및 메톡시와 같은 (C₁-C₃) 알콕시가 바람직하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0117] 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로젠" 단독 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자, 불소, 염소 또는 브롬이 바람직하고, 불소 또는 염소가 보다 바람직하다.
- [0118] 본원에 사용된 용어 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합하여, 달리 언급되지 않는 한, 전술한 수의 탄소 원자 및 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로 원자로 이루어진 안정한 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. 상기 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고 질소 헤테로 원자는 선택적으로 4 급화될 수 있다. 헤테로 원자(들)는 헤테로알킬기의 나머지와 그것이 부착된 단편을 포함하여, 헤테로알킬기의 임의의 위치에 배열될 수 있을 뿐만 아니라 헤테로알킬기의 가장 말단 탄소 원자에 부착될 수 있다. 예는 -O-CH₂-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃ 및 -CH₂-CH₂-S(=O)-CH₃을 포함한다. 최대 2개의 헤테로 원자가 연속적일 수 있으며, 예컨대 -CH₂-NH-OCH₃ 또는 -CH₂-CH₂-S-S-CH₃ 이 있다.
- [0119] 본원에 사용된 용어 "헤테로알케닐"은 그 자체로 또는 다른 용어와의 조합으로, 달리 언급되지 않는 한, 전술한 수의 탄소 원자 및 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 하나 또는 두 개의 헤테로 원자로 이루어진 안정한 직쇄 또는 분지쇄 단일 불포화 또는 이중불포화 탄화수소기를 의미한다. 상기 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고 질소 헤테로 원자는 선택적으로 4 급화될 수 있다. 최대 2 개의 헤테로 원자가 연속적으로 배치될 수 있다. 예컨대 CH=CH-O-CH₃, -CH=CH-CH₂-OH, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, 및 -CH₂-CH=CH-CH₂-SH 를 포함한다.
- [0120] 본원에 사용된 용어 "방향족"은 카보사이클 또는 헤테로사이클로서 적어도 하나의 다중 불포화 고리를 가지며 방향족 특성을 가진 것을 의미한다. 방향족 특성이란 즉, (4n + 2) 비편재화된 π (pi) 전자를 가지며, 상기 n은 정수인 것을 의미한다.
- [0121] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용되며, 달리 언급되지 않는 한, 적어도 하나

의 고리 (일반적으로 1, 2 또는 3 개의 고리)를 함유하는 카보사이클릭 방향족 시스템을 의미하며, 이러한 고리는 바이페닐과 같은 펜던트 방식으로 함께 부착되거나 나프탈렌과 같이 융합될 수 있다. 예는 페닐, 안트라실 및 나프틸을 포함한다. 페닐 및 나프틸이 바람직하며, 페닐이 가장 바람직하다.

[0122] 본원에 사용된 용어 "아릴-(C₁-C₃)알킬"은 1 내지 3개의 탄소 알킬렌쇄가 예컨대 -CH₂CH₂-페닐 또는 -CH₂-페닐 (벤질) 과 같이 아릴기에 부착된 작용기를 의미한다. 아릴-CH₂- 및 아릴-CH(CH₃)- 이 바람직하다. 용어 "치환된 아릴-(C₁-C₃)알킬"은 아릴기가 치환된 아릴-(C₁-C₃)알킬 작용기를 의미한다. 치환된 아릴-(CH₂)-이 바람직하다. 유사하게, 용어 "헤테로아릴-(C₁-C₃)알킬"은 1 내지 3개의 탄소 알킬렌 쇠가 헤테로 아릴기에 부착된 작용기를 의미하며, 예를 들어 -CH₂CH₂- 피리딜이 있다. 헤테로 아릴-(CH₂)-가 바람직하다. 용어 "치환된 헤테로 아릴-(C₁-C₃)알킬"은 헤테로 아릴 기가 치환된 헤테로아릴-(C₁-C₃)알킬 작용기를 의미한다. 치환된 헤테로아릴-(CH₂)-이 바람직하다.

[0123] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이 클릭"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 비치환 또는 치환된, 안정한 모노- 또는 멀티-사이클릭 헤테로사이클릭 고리 시스템을 의미하고, 상기 고리 시스템은 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자로 구성된 것이며, 상기 질소 및 황 헤테로 원자는 선택적으로 산화될 수 있고 질소 원자는 선택적으로 4급화될 수 있다. 헤테로사이클릭 시스템은 달리 언급되지 않는 한, 안정한 구조를 제공하는 임의의 헤테로 원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로사이클은 본질적으로 방향족 또는 비방향족일 수 있다. 다른 일 실시 양태에서, 헤테로사이클은 헤테로아릴이다.

[0124] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 방향족 특성을 갖는 헤테로사이클을 지칭한다. 다환식 헤테로아릴은 부분적으로 포화된 적어도 하나의 고리를 포함할 수 있다. 예를 들어 테트라히드로퀴놀린 및 2,3-디히드로벤조 푸릴을 포함한다.

[0125] 비방향족 헤테로사이클의 예는 아지리딘, 옥시란, 티라인, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸린, 피라졸리딘, 디옥솔란, 설포란, 2,3-디히드로퓨란, 2,5-디히드로퓨란, 테트라히드로퓨란, 피페리딘, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘, 1,4-디히드로피리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 피란, 2,3-디히드로피란, 테트라히드로피란, 1,4-디옥산, 1,3-디옥산, 호모피페라진, 호모피페리딘, 1,3-디옥세판, 4,7-디히드로-1,3-디옥세핀 및 헥사메틸렌옥사이드와 같은 모노 사이클릭기를 포함한다.

[0126] 헤테로아릴기의 예는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐 (예를 들어, 2- 및 4-피리 미디닐이 있으나, 이에 제한되지 않음), 피리다지닐, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,4- 티아디아졸릴 및 1,3,4 -옥사디아졸릴을 포함한다.

[0127] 다환식 헤테로사이클의 예는 인돌릴 (예를 들어, 3-, 4-, 5-, 6- 및 7-인돌릴이 있으나, 이에 제한되지 않음), 인돌리닐, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 이소퀴놀릴 (예를 들어, 1- 및 5-이소퀴놀릴이 있으나, 이에 제한되지 않음), 1,2,3,4-테트라 히드로이소퀴놀릴, 시놀리닐, 퀴녹살리닐 (예를 들어, 2- 및 5-퀴녹살리닐이 있으나, 이에 제한되지 않음), 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 1,8-나프티리디닐, 1,4-벤조디옥사닐, 쿠마린, 디히드로쿠마린, 1,5- 나프티 리디닐, 벤조푸릴 (예를 들어, 3-, 4-, 5-, 6- 및 7-벤조푸릴이 있으나, 이에 제한되지 않음), 2,3-디히드로벤조푸릴, 1,2-벤즈이속사졸릴, 벤조티에닐 (예를 들어, 3-, 4-, 5-, 6- 및 7-벤조티에닐이 있으나, 이에 제한되지 않음), 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴 (예를 들어, 2-벤조티아졸릴 및 5-벤조티아졸릴이 있으나, 이에 제한되지 않음), 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈트리아졸릴, 티오크산티닐, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 아크리디닐, 피롤리지디닐 및 퀴놀리지디닐을 포함한다.

[0128] 상기 언급된 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 일부분(moiety)의 리스트는 대표적인 것으로 이로 제한되는 것은 아니다.

[0129] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 원자 또는 원자 그룹이 다른 그룹에 부착된 치환기로 수소를 대체한 것을 의미한다. "치환된"기의 비제한적 예는 C₁-C₁₀ 알킬, 할로젠, 퍼할로알킬, =O, -OH, 알콕시, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NH(CH₃)₂, 페닐, 벤질, (1-메틸-이미다졸-2-일), 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, -C(=O)OH, -OC(=O)(C₁-C₄) 알킬, -C(=O)(C₁-C₄)알킬, -C≡N, -C(=O)O(C₁-C₄)알킬, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄) 알킬,

-C(=O)N((C₁-C₄) 알킬)₂, -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂ 및 -NO₂을 포함한다.

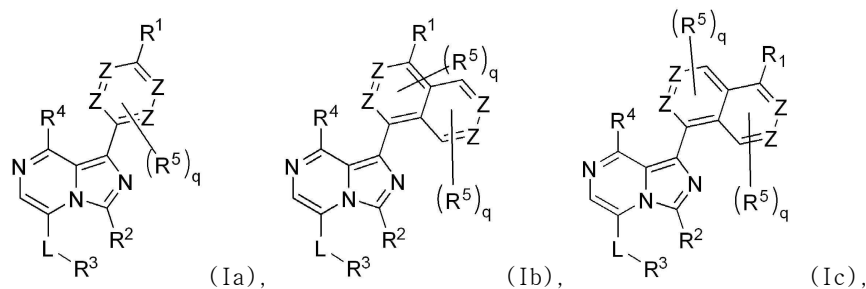
[0130] 아릴, 아릴-(C₁-C₃)알킬 및 헤테로사이클릴기의 경우, 이들 기의 고리에 적용되는 용어 "치환된"은 임의의 치환 수준, 그러한 치환이 허용되는 경우에, 즉 모노-, 디-, 트리-, 테트라-또는 펜타-치환을 지칭한다. 치환기는 독립적으로 선택되며, 치환은 화학적으로 접근 가능한 임의의 위치에 있을 수 있다. 다른 특정 실시예에서, 치환기의 수는 1 내지 4로 다르다. 다른 실시예에서, 치환기의 수는 1 내지 3으로 다르다. 또 다른 실시예에서, 치환기의 수는 1 내지 2로 다르다. 또 다른 실시예에서, 치환기가 C₁-C₆ 알킬, -OH, C₁-C₆ 알콕시, 할로, 아미노, 아세타미도 및 니트로로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된다. 본원에 사용된 바와 같이, 치환기가 알킬 또는 알콕시기인 경우 탄소 사슬은 분지쇄, 직쇄 또는 환형일 수 있으며, 직쇄가 바람직하다. 본원에 사용된 용어 "치환된 헤테로사이클" 및 "치환된 헤테로아릴"은 할로젠, CN, OH, NO₂, 아미노, 알킬, 사이클로알킬, 카복시알킬 (C(O)O알킬), CF₃와 같은 트리플루오로알킬, 아릴옥시, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴을 포함하는 적어도 하나의 치환기를 갖는 헤테로사이클 또는 헤테로아릴기를 지칭한다. 치환된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴기는 1, 2, 3 또는 4 개의 치환기를 가질 수 있다.

[0131] 본 개시 전반에 걸쳐, 본 발명의 다양한 양태는 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 설명은 단지 편의 및 간결성을 위한 것이며 본 발명의 범위에 대한 엄격한 제한으로 해석되어서는 안된다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 범위의 설명은 모든 가능한 하위 범위뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 수치 및 적절한 경우, 범위 내의 수치의 부분 정수를 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6과 같은 하위 범위를 구체적으로 개시한 것 뿐만 아니라, 해당 범위 내의 개별 숫자, 예를 들어 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3 및 6을 개시한 것으로 간주되어야 한다. 이는 범위의 폭과 관계없이 적용된다.

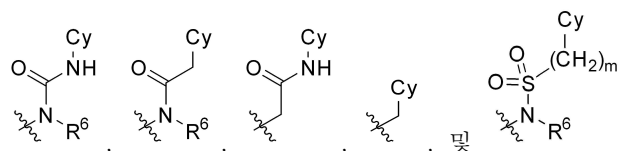
[0132] 하기 약어가 본원에서 사용된다 : Boc, tert-부틸옥시카르보닐; Cs₂CO₃, 탄산 세슘; DCM, 디클로로메탄; DEA, 디에틸아민; DIPEA, N, N-디이소프로필에틸아민; DMF, 디메틸포름아미드; DMSO, 디메틸설폭사이드; EDC.HCl, N-(3-디메틸아미노 프로필)-N'-에틸카보디이미드 히드록로라이드; ER, 소포체; ERAD, 소포체-연관 분해; EtOAc, 에틸아세테이트; Et₂O, 디에틸에테르; HATU, 1-[비스 (디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 핵사 플루오로포스페이트; HOBT, 1-히드록시벤조트리아졸; HPLC, 고성능 액체 크로마토 그래피; IPA, 2-프로판올; KOAc, 칼륨아세테이트; LC-MS, 액체 크로마토그래피-질량 분석법; LiOH, 수산화리튬; MDAP, 대량 지시 자동 정제; MeCN, 아세토니트릴; MeOH, 메탄올; MgSO₄, 황산 마그네슘; Na₂SO₄, 황산 나트륨; NBS, N-브로모석신이미드; Pd(dppf)Cl₂ · DCM, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II) DCM 복합체; Ph, 페닐; RP, 망막염 색소; RT, 실온; Rt, 체류 시간; SCX-2, 바이오티지 아이솔루트-강한 양이온성 이온-교환 수지; TEA, 트리메틸아민; TFA, 트리플루오로 아세트산; THF, 테트라하이드로퓨란; UPLC, 초 고성능 액체 크로마토그래피; UPR, 접하지 않은 단백질 반응.

[0133] 화합물 및 조성물

[0134] 본 발명은 화학식 (Ia), 화학식 (Ib) 또는 화학식 (Ic)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 동위 원소, 또는 그의 토포머 이성질체를 포함한다:



[0136] 상기 R¹ 이



[0137] , , , , 및 으로 이루어진 군에서 선택되고;

[0138] 상기 R^2 가 H, 메틸, 에틸, 프로필, CF_3 , CHF_2 , 1-메틸사이클로프로필, 이소프로필, tert-부틸, 및 C_3-C_8 사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 각각의 비-H 치환기는 R^7 의 하나의 경우로 독립적이고 선택적으로 치환된 것이고, 단 R^7 이 존재하는 경우 R^3 은 H이고;

[0139] 상기 L이 결합, $-CH_2-$ 및 $-C(=O)-$ 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0140] 상기 R^3 가 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알키닐, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 헤테로알케닐, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 사이클로헤테로알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고(예를 들어 이미다졸릴 또는 피라졸릴이 있으나, 이에 제한되지 않음);

[0141] 상기 R^4 가 $-H$, $-OH$, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, $-NH_2$, 및 $-NHR^8$ 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0142] 상기 R^5 의 각 경우가 할라이드, $-OH$, C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고;

[0143] 상기 R^6 가 H 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0144] 상기 R^7 가 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알키닐, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 헤테로알케닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 벤질로 이루어진 군에서 선택되고;

[0145] 상기 R^8 가 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬인 것이고,

[0146] 상기 Cy가 아릴, 헤테로아릴, C_3-C_{10} 사이클로알킬, C_3-C_{10} 사이클로알케닐, C_3-C_{10} 헤테로사이클로알킬, C_3-C_{10} 헤테로사이클로알케닐, 폴리사이클릭 아릴, 폴리사이클릭 헤테로아릴, 폴리사이클릭 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 폴리사이클릭 C_3-C_{10} 사이클로알케닐, 폴리사이클릭 C_3-C_{10} 헤테로사이클로알킬 및 폴리사이클릭 C_3-C_{10} 헤테로사이클로알케닐로부터 선택되고;

[0147] 상기 m이 0, 1, 2, 3 및 4로 이루어진 군에서 선택된 정수이며;

[0148] 상기 n이 0, 1, 2, 3, 4 및 5로 이루어진 군에서 선택된 정수이고; 및

[0149] 상기 q가 0, 1, 2, 3, 4 및 5로 이루어진 군에서 선택된 정수이다.

[0150] 특정 실시예에서, 선택적으로 치환된 기는 비치환된다. 다른 실시예에서, 선택적으로 치환된 기는 적어도 본원에서 고려되는 치환기로 치환된다.

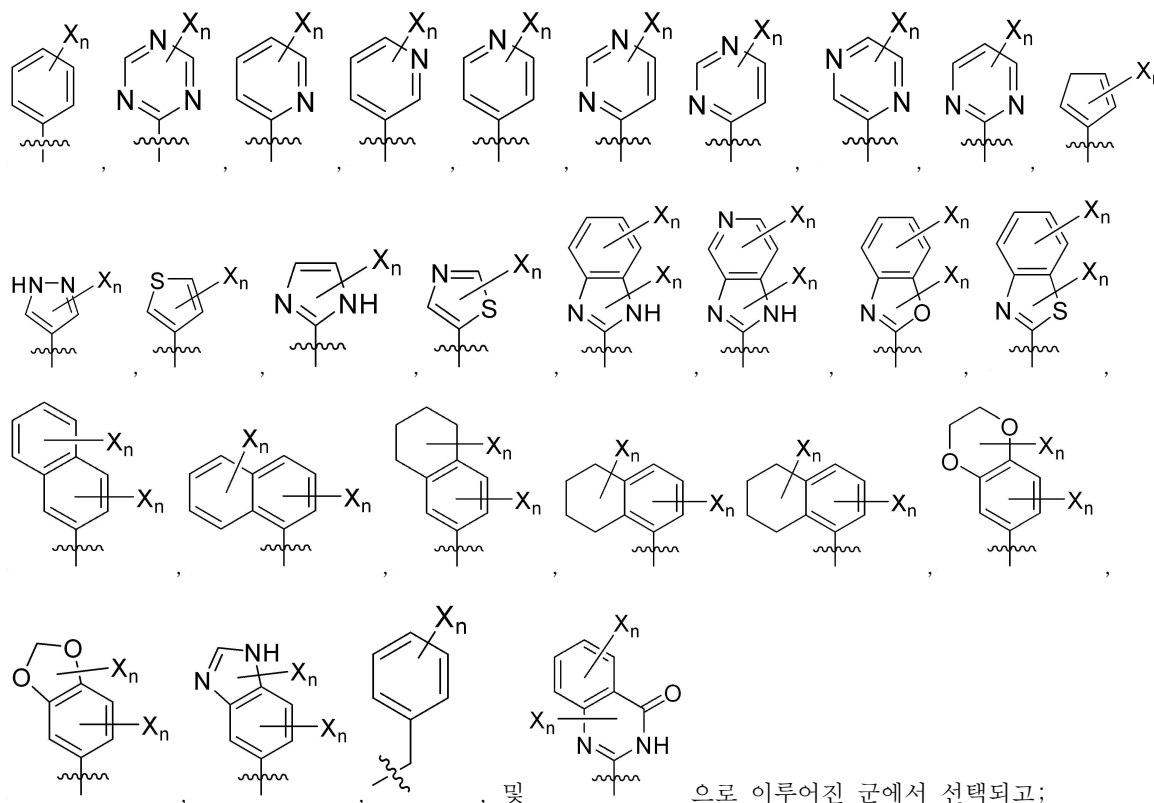
[0151] 특정 실시예에서, 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로알케닐, 벤질, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬의 각 경우가 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 할로, $-OR^a$, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, $-N(R^a)C(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aR^a$ 및

-N(R^a)(R^a)R^a으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된 것으로서, 상기 R^a의 각 경우가 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로 아릴이거나, 또는 2개의 R_a기는 헤테로사이클을 형성하기 위해 이들이 결합된 N과 결합한 것이다.

[0152] 특정 실시예에서, 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴의 각 경우가 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로, -CN, -OR^b, N(R^b)(R^b), -NO₂, -S(=O)₂N(R^b)(R^b), 아실, 및 C₁-C₆ 알콕시카보닐로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 치환기로 독립적이고 선택적으로 치환된 것으로서, 상기 R^b의 각 경우가 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₃-C₈ 사이클로알킬인 것이다.

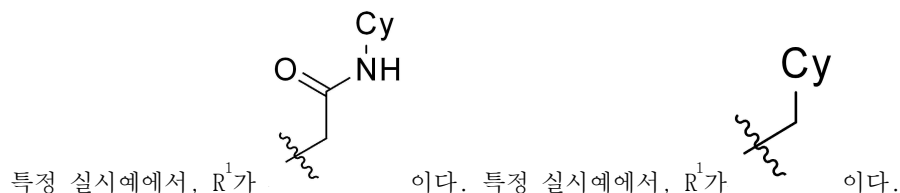
[0153] 특정 실시예에서, 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴의 각 경우가 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로, -CN, -OR^c, -N(R^c)(R^c), 및 C₁-C₆ 알콕시 카보닐로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 치환기로 독립적이고 선택적으로 치환된 것으로서, 상기 R^c의 각 경우가 독립적으로 H, C₁-C₆알킬 또는 C₃-C₈ 사이클로알킬인 것이다.

[0154] 특정 실시예에서, Cy가

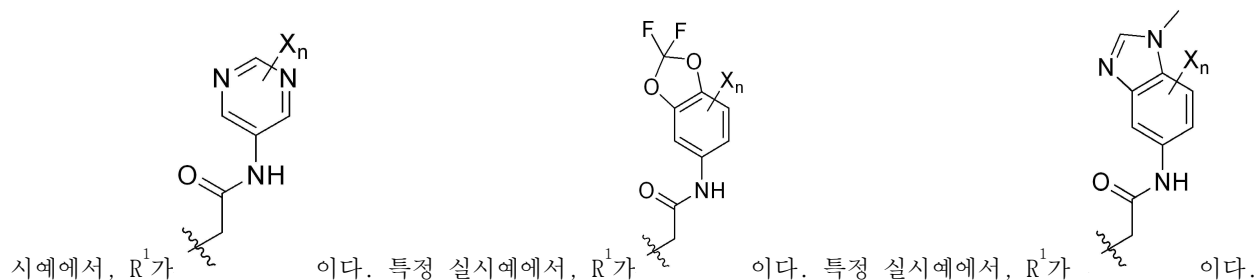
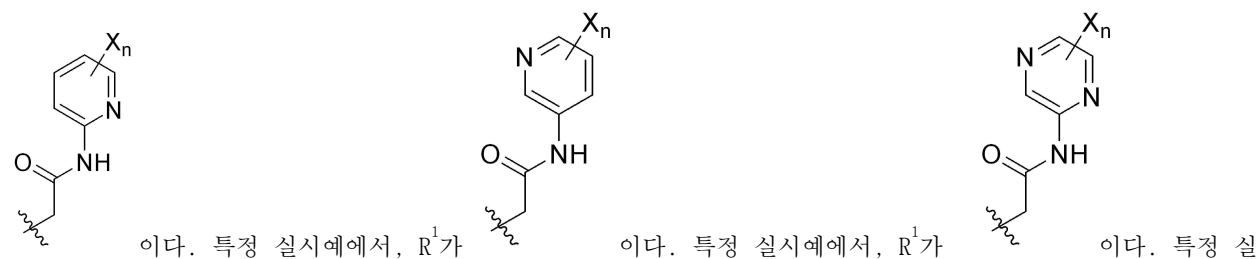
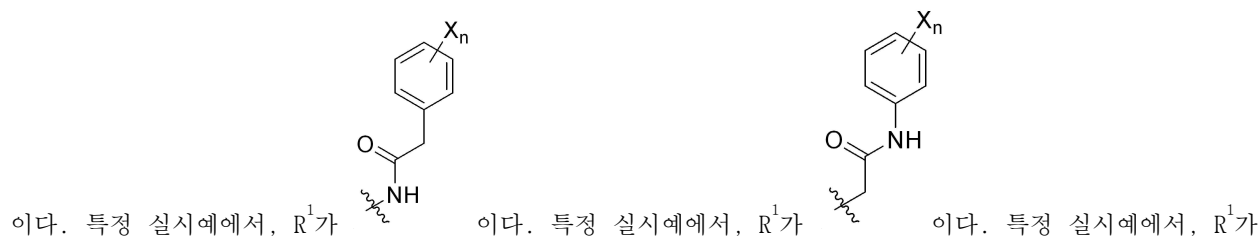
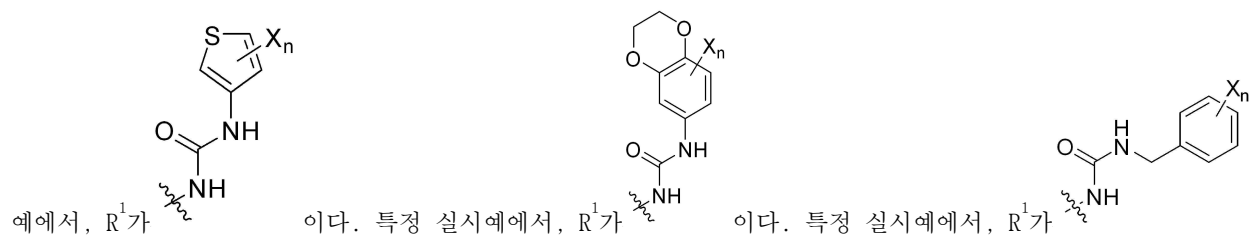
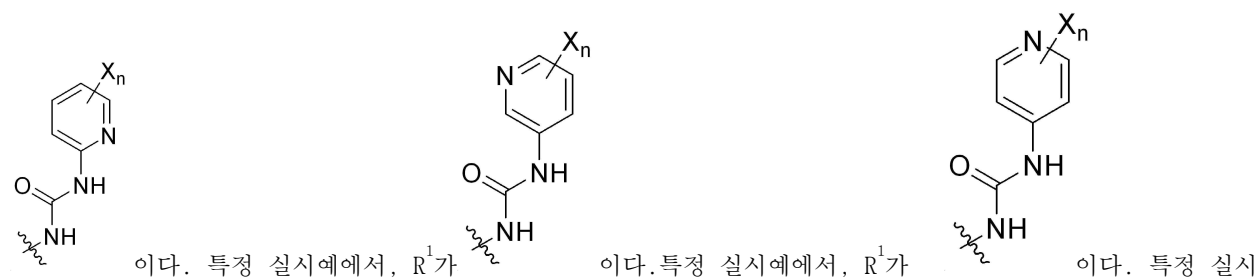
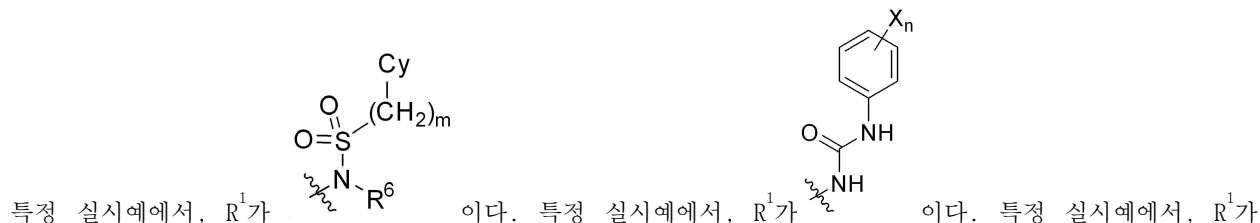


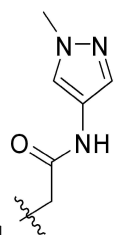
[0156] 특정 실시예에서, R^1 가 R^0 이다. 특정 실시예에서, R^1 가 R^0 이다.

[0157]

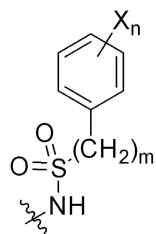
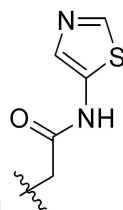


[0158]

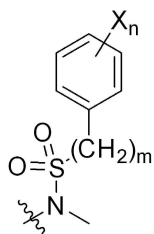




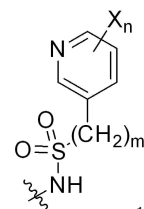
특정 실시예에서, R^1 가 이다. 특정 실시예에서, R^1 가 이다. 특정 실시예에서, R^1 가



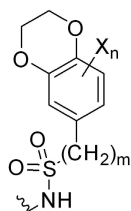
이다. 특정 실시예에서, R^1 가



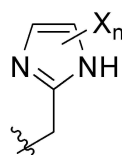
이다. 특정 실시예에서, R^1 가



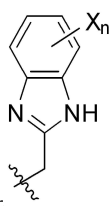
이다. 특정



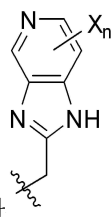
실시예에서, R^1 가 이다. 특정 실시예에서, R^1 가



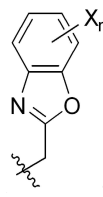
이다. 특정 실시예에서,



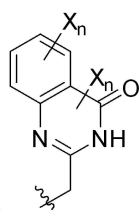
R^1 가 이다. 특정 실시예에서, R^1 가



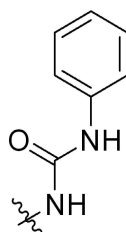
이다. 특정 실시예에서, R^1 가



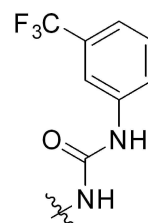
이다. 특정 실시예에



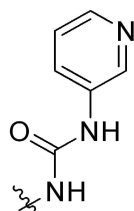
서, R^1 가 이다. 특정 실시예에서, R^1 가



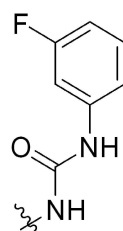
이다. 특정 실시예에서, R^1 가



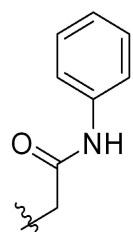
이다.



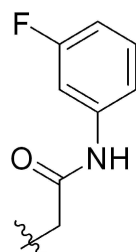
특정 실시예에서, R^1 가 이다. 특정 실시예에서, R^1 가



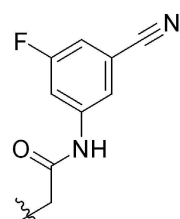
이다. 특정 실시예에서, R^1 가



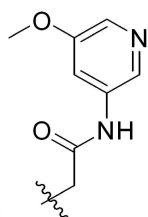
이다. 특정 실시예에서, R^1 가



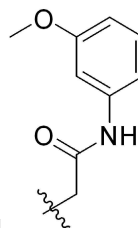
이다. 특정 실시예에서, R^1 가



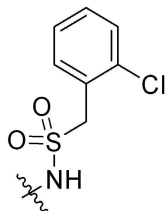
이다. 특정



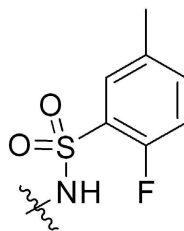
실시예에서, R^1 가 이다. 특정 실시예에서, R^1 가



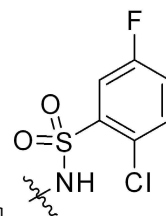
이다. 특정 실시예에서, R^1 가



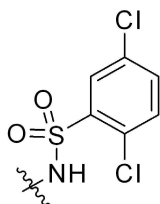
이다. 특정 실시예에서, R^1 가



이다. 특정 실시예에서, R^1 가

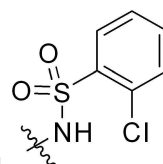


이다.

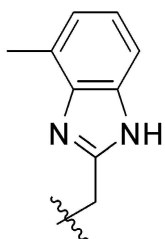


특정 실시예에서, R^1 가

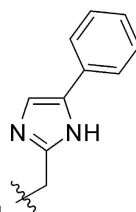
이다. 특정 실시예에서, R^1 가



이다. 특정 실시예에서, R^1 가

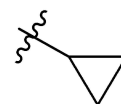


이다. 특정 실시예에서, R^1 가



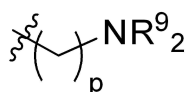
이다. 특정 실시예에서, R^2 는 메틸이다. 특정 실시예

서, R^2 가 에틸이다. 특정 실시예에서, R^2 가 이소프로필이다.



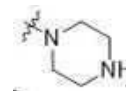
[0159]

특정 실시예에서, R^3 가 H이다. 특정 실시예에서, R^3 가 C_1 - C_8 알킬이다. 특정 실시예에서, R^3 가

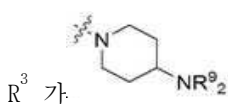


다. 특정 실시예에서, R^3 가

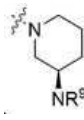
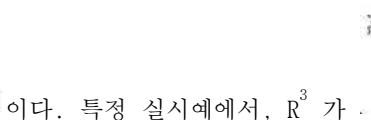
이다. 특정 실시예에서, R^3 가



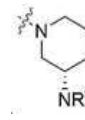
이다. 특정 실시예에서,



R^3 가



이다. 특정 실시예에서, R^3 가



이다. 특정



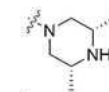
실시예에서, R^3 가



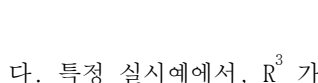
이다. 특정 실시예에서, R^3 가



이다. 특정 실시예에서, R^3 가



이



다. 특정 실시예에서, R^3 가



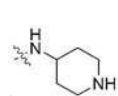
이다. 특정 실시예에서, R^3 가



이다. 특정 실시예에서, R^3 가



이다. 특정 실시예에서,



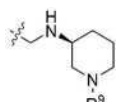
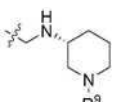
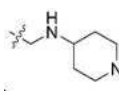
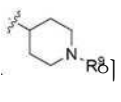
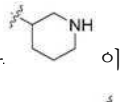
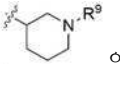
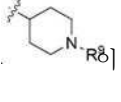
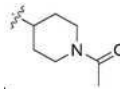
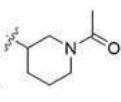
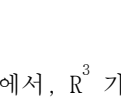
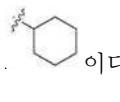
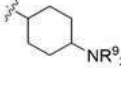
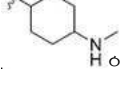
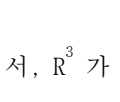
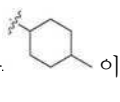
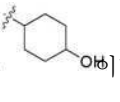
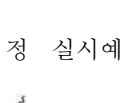
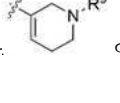
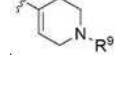
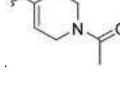
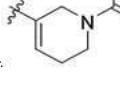
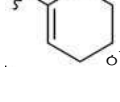
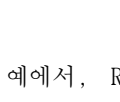
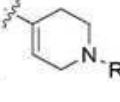
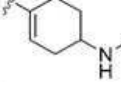
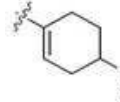
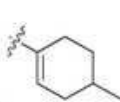
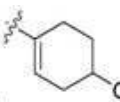
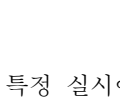
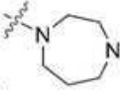
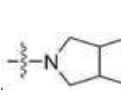
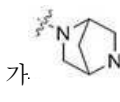
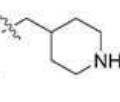
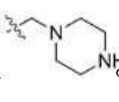
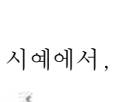
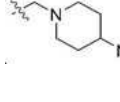
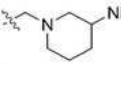
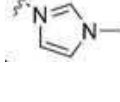
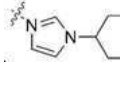
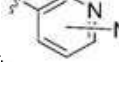
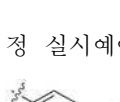
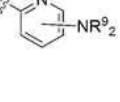
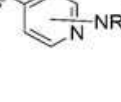
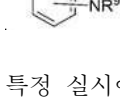
이다. 특정 실시예에서, R^3 가



이다. 특정 실시예에서, R^3 가



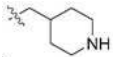
이다. 특정 실시예에서,



R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, R^3 가  이다.

[0160]

특정 실시예에서, p 가 0 내지 5의 정수이다. 특정 실시예에서, R^9 의 각 경우가 H, 옥세타닐, C_1 - C_6 하이드록시 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 카복사미도 알킬, C_1 - C_6 카복시 알킬, C_1 - C_6 카복시(C_1 - C_6)알킬 알킬, 및 C_1 - C_6 시아노 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 것이다.

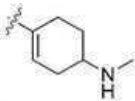
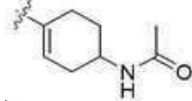
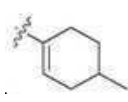
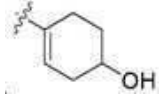
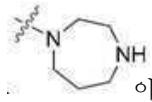
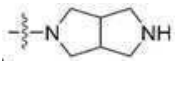
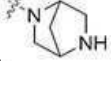
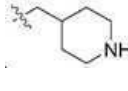
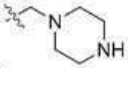
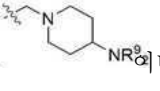
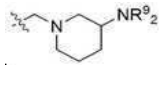
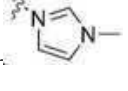
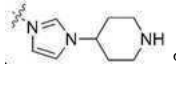
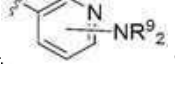
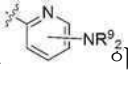
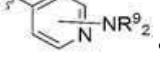
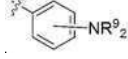
[0161]

특정 실시예에서, L이 결합인 것이고, R^3 가  이다. 특정 실시예에서, L이 결합인 것이고, R^3 가

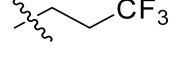
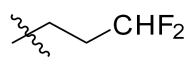
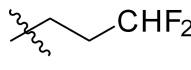
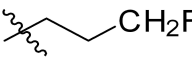
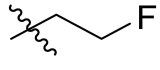
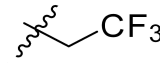
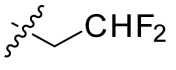
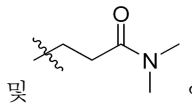

 이다. 특정 실시예에서, L이 결합인 것이고, R³가
 
 이다. 특정 실시예에서, R⁴가 H이다. 특정 실시예에서, R⁴가 -NH₂이다. 특정 실시예에서, R⁵가 존재한다면, R⁵는 할로겐이다. 다른 실시예에서, q가 1이고 R⁵가 F이다.

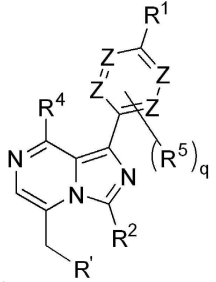
[0162]

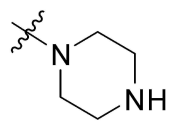
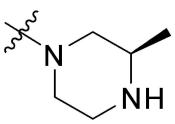
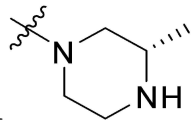
[illegible]

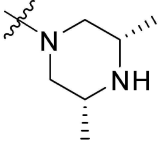
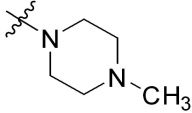

 이다. 특정 실시예에서, R^7 가  이다. 특정 실시예에서, R^7 가  이다. 특정 실시예에서, R^7 가  이다. 특정 실시예에서, R^7 가  이다. 특정 실시예에서, R^7 가  이다. 특정 실시예에서, R^7 가  이다. 특정 실시예에서, R^7 가  이다. 특정 실시예에서, R^7 가  이다. 특정 실시예에서, R^7 가  이다. 특정 실시예에서, R^7 가  이다. 특정 실시예에서, R^7 가  이다. 특정 실시예에서, R^7 가  이다. 특정 실시예에서, R^7 가  이다. 특정 실시예에서, R^7 가  이다. 특정 실시예에서, R^7 가  이다. 특정 실시예에서, R^7 가  이다.

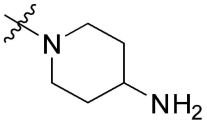
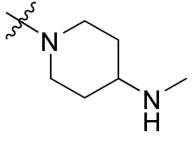
[0163] 특정 실시예에서, p 가 0 내지 5의 정수이다. 특정 실시예에서, R^9 의 각 경우가 H, 옥세타닐, C_1 - C_6 하이드록시 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 카복사미도 알킬, C_1 - C_6 카복시 알킬, C_1 - C_6 카복시(C_1 - C_6)알킬 알킬, 및 C_1 - C_6 시아노 알킬로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 것이다.

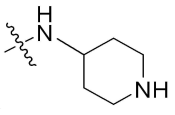
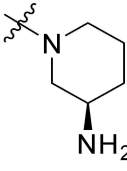
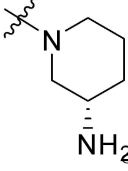
[0164] 특정 실시예에서, R^9 의 각 경우가 H, 옥세타닐, C_1 - C_8 알킬, , , , , , , , 및  이다.

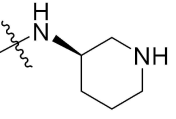
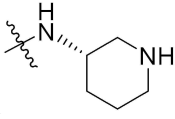
[0165] 특정 실시예에서, 화합물은  (Ia') 인 것이고, 상기 R' 는 본원의 다른 부분에서 정의된 바와 같은 R^3 이다.

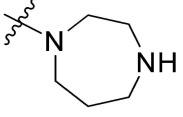
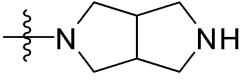
[0166] 특정 실시예에서, R' 는 선택적으로 치환된 -NH-(선택적으로 치환된 헤테로사이클릴)이다. 특정 실시예에서 R' 는 선택적으로 치환된 -N(C_1 - C_6 alkyl)-(선택적으로 치환된 헤테로사이클릴)이다. 특정 실시예에서, R' 는  이다. 특정 실시예에서, R' 는  이다. 특정 실시예에서, R' 는  이

다. 특정 실시예에서, R'는  이다. 특정 실시예에서, R'는  이다. 특정 실시예

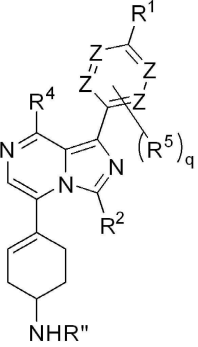
서, R'는  이다. 특정 실시예에서, R'는  이다. 특정 실시예에서, R'는

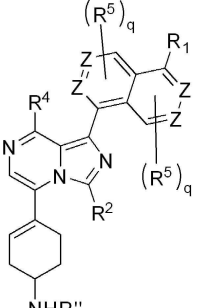
 이다. 특정 실시예에서, R'는  이다. 특정 실시예에서, R'는  이다. 특

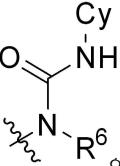
정 실시예에서, R'는  이다. 특정 실시예에서, R'는  이다. 특정 실시예에서,

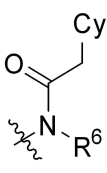
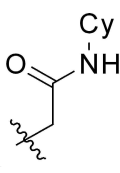
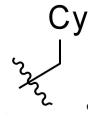
R'는  이다. 특정 실시예에서, R'는  이다.

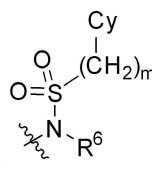
[0167]

특정 실시예에서, 화합물은  (Ia'')이고, 상기 R''는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이다. 특정

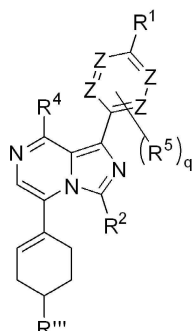
실시예에서, 화합물은  (Ic'')이고, 상기 R''는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이다. 특정 실시예에서,

R''는 H이다. 특정 실시예에서, R''는 C₁-C₆ 알킬이다. 특정 실시예에서, R¹은  이다. 특정 실시예에

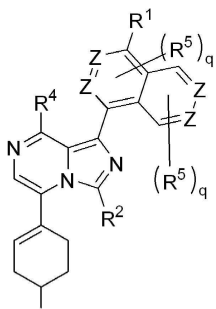
서, R^1 은 이다. 특정 실시예에서, R^1 은 이다. 특정 실시예에서, R^1 은 이다. 특정

실시예에서, R^1 은 이다.

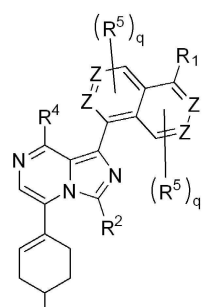
[0168]

특정 실시예에서, 화합물은  (Ia''')이고, 상기 R''' 는 -OH, C_1-C_6 알콕시, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬)(C_1-C_6 알킬), 및 $-NH$ (옥세타닐)인 것이고, 상기 각 C_1-C_6 알킬은 할로젠, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬)(C_1-C_6 알킬), -OH, 및 $-C_1-C_6$ 알콕시로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된 것이다.

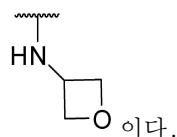
[0169]

특정 실시예에서, 화합물은  (Ib''')이고, 상기 R''' 는 -OH, C_1-C_6 알콕시, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬)(C_1-C_6 알킬), 및 $-NH$ (옥세타닐)인 것이고, 상기 각 C_1-C_6 알킬은 할로젠, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬)(C_1-C_6 알킬), -OH, 및 $-C_1-C_6$ 알콕시로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된 것이다.

[0170]

특정 실시예에서, 화합물은  (Ic''')이고, 상기 R''' 는 -OH, C_1-C_6 알콕시, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬)(C_1-C_6 알킬), 및 $-NH$ (옥세타닐)인 것이고, 상기 각 C_1-C_6 알킬은 할로젠, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬)(C_1-C_6 알킬), -OH, 및 $-C_1-C_6$ 알콕시로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된 것이다.

[0171] 특정 실시예에서, R' ' 는 H이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -OH이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -NH₂ 이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -NHCH₃이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -N(CH₃)₂ 이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -NHCH₂CH₂F 이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -NHCH₂CHF₂이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -N(Me)CH₂CHF₂ 이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -NHCH₂CF₃이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -N(Me)CH₂CF₃이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -NHCH₂CH₂CF₃이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -N(Me)CH₂CH₂CF₃ 이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -NHCH₂CH₂C(=O)NMe₂이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -N(Me)CH₂CH₂C(=O)NMe₂이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -NHCH₂CH₂C(=O)NH₂이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -N(Me)CH₂CH₂C(=O)NH₂이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -NHCH₂CH₂C(=O)NHMe 이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는 -N(Me)CH₂CH₂C(=O)NHMe₂이다. 특정 실시예에서, R' ' ' 는



[0172] 특정 실시예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군에서 선택된다:

[0173] **실시예 1:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-카보닐)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

[0174] **실시예 2:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노피페리딘-1-카보닐)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

[0175] **실시예 3:** 8-아미노-3-메틸-N-(피페리딘-4-일)-1-[4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)나프탈렌-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-5-카복사마이드;

[0176] **실시예 4:** 3-(4-{8-아미노-5-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-카보닐]-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

[0177] **실시예 5:** 3-(4-{8-아미노-5-[(3S)-3-아미노피페리딘-1-카보닐]-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

[0178] **실시예 6:** 8-아미노-3-메틸-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-1-[4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)나프탈렌-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-5-카복사마이드;

[0179] **실시예 7:** 8-아미노-3-메틸-N-(피페리딘-3-일)-1-[4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)나프탈렌-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-5-카복사마이드;

[0180] **실시예 8:** 8-아미노-3-메틸-N-[(3S)-1-메틸피페리딘-3-일]-1-[4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)나프탈렌-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-5-카복사마이드;

[0181] **실시예 9:** 8-아미노-3-메틸-N-[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]-1-[4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)나프탈렌-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-5-카복사마이드;

[0182] **실시예 10:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

[0183] **실시예 11:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페리딘-4-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

[0184] **실시예 12:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

[0185] **실시예 13:**
3-(4-{8-아미노-5-[(4-아미노피페리딘-1-일)메틸]-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

[0186] **실시예 14:**
3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-{[(피페리딘-4-일)아미노]메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-

[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

- [0187] **실시예 15:** 3-[4-(8-아미노-5-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-일]메틸)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0188] **실시예 16:** 3-[4-(8-아미노-5-[(3S)-3-아미노피페리딘-1-일]메틸)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0189] **실시예 17:** 3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-[(피페리딘-3-일)아미노]메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0190] **실시예 18:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-[(3S)-피페리딘-3-일]아미노]메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0191] **실시예 19:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0192] **실시예 20:** 3-{4-[8-아미노-3-에틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0193] **실시예 21:** 3-{4-[8-아미노-5-(피페라진-1-일메틸)-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0194] **실시예 22:** 3-(4-{8-아미노-3-에틸-5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0195] **실시예 23:** 3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-{4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0196] **실시예 24:** 3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0197] **실시예 25:** 3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0198] **실시예 26:** 3-[4-(8-아미노-5-[(3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일]메틸)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0199] **실시예 27:** 3-[4-(8-아미노-3-에틸-5-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0200] **실시예 28:** 3-[4-(8-아미노-3-에틸-5-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0201] **실시예 29:** 3-{4-[8-아미노-5-(1,4-디아제판-1-일메틸)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0202] **실시예 30:** 3-[4-(8-아미노-5-{2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일메틸}-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0203] **실시예 31:** 3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-{옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0204] **실시예 32:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(3-플루오로페닐)우레아;
- [0205] **실시예 33:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(3-메틸페닐)우레아;
- [0206] **실시예 34:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오로페닐}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

- [0207] **실시예 35:** 3-{4-[8-아미노-3-에틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오로페닐}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0208] **실시예 36:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
- [0209] **실시예 37:** 3-이소프로필-1-(4-((7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0210] **실시예 38:** 2-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아마이드;
- [0211] **실시예 39:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0212] **실시예 40:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페리딘-3-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0213] **실시예 41:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0214] **실시예 42:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오로페닐}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0215] **실시예 43:** 3-{4-[5-(1-아세틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-8-아미노-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0216] **실시예 44:** 3-{4-[5-(1-아세틸피페리딘-3-일)-8-아미노-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0217] **실시예 45:** 3-{4-[5-(1-아세틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-8-아미노-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오로페닐}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0218] **실시예 46:** 3-{4-[8-아미노-5-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0219] **실시예 47:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0220] **실시예 48:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피리딘-3-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0221] **실시예 49:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[1-(프로프-2-엔오일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0222] **실시예 50:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노페닐)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0223] **실시예 51:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0224] **실시예 52:** 3-{4-[8-아미노-5-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0225] **실시예 53:** 3-{4-[8-아미노-5-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0226] **실시예 54:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

- [0227] 실시예 55: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)]이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0228] 실시예 56: 3-{4-[8-아미노-5-(2-아미노피리딘-4-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0229] 실시예 57: 2-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아마이드;
- [0230] 실시예 58: 2-(4-{8-아미노-3-에틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아마이드;
- [0231] 실시예 59: 2-(4-{8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아마이드;
- [0232] 실시예 60: 2-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아마이드;
- [0233] 실시예 61: 2-(4-(8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아마이드;
- [0234] 실시예 62: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-페닐아세트아마이드;
- [0235] 실시예 63: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드;
- [0236] 실시예 64: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드;
- [0237] 실시예 65: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-플루오로-5-메톡시페닐)아세트아마이드;
- [0238] 실시예 66: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-N-페닐아세트아마이드;
- [0239] 실시예 67: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-시아노-5-플루오로페닐)아세트아마이드;
- [0240] 실시예 68: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(피리딘-2-일)아세트아마이드;
- [0241] 실시예 69: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(5-메톡시피리딘-3-일)아세트아마이드;
- [0242] 실시예 70: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-시아노페닐)아세트아마이드;
- [0243] 실시예 71: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-메톡시페닐)아세트아마이드;
- [0244] 실시예 72: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(피리딘-3-일)아세트아마이드;
- [0245] 실시예 73: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(피라진-2-일)아세트아마이드;
- [0246] 실시예 74: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(티아졸-5-일)아세트아마이드;
- [0247] 실시예 75: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아세트아마이드;

- [0248] **실시예 76:** 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아세트아마이드;
- [0249] **실시예 77:** 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아세트아마이드;
- [0250] **실시예 78:** 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3,4-디메톡시페닐)아세트아마이드;
- [0251] **실시예 79:** 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(피리미딘-5-일)아세트아마이드;
- [0252] **실시예 80:** 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(5-플루오로피리딘-3-일)아세트아마이드;
- [0253] **실시예 81:** 2-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드;
- [0254] **실시예 82:** 2-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-페닐아세트아마이드;
- [0255] **실시예 83:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0256] **실시예 84:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0257] **실시예 85:** 1-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-에틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0258] **실시예 86:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0259] **실시예 87:** 1-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아;
- [0260] **실시예 88:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0261] **실시예 89:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(3,5-디메틸페닐)우레아;
- [0262] **실시예 90:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0263] **실시예 91:** 1-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-벤질우레아;
- [0264] **실시예 92:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[(4-메틸페닐)메틸]우레아;
- [0265] **실시예 93:** 1-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0266] **실시예 94:** 1-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-3-(5-클로로-2-메톡시페닐)우레아;
- [0267] **실시예 95:** 1-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-3-(2-메톡시-5-메틸페닐)우레아;
- [0268] **실시예 96:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(5-클로로-2-메틸페닐)우레아;

- [0269] **실시예 97:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(3-플루오로페닐)우레아;
- [0270] **실시예 98:** 1-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(m-톨릴)우레아;
- [0271] **실시예 99:** 1-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-3-(2-메톡시페닐)우레아;
- [0272] **실시예 100:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0273] **실시예 101:** N-(4-{8-아미노-3-메틸-1-[4-({3-(트리플루오로메틸)페닐}카바모일)아미노]나프탈렌-1-일}이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)아세트아마이드;
- [0274] **실시예 102:** 1-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-3-{4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}우레아;
- [0275] **실시예 103:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)우레아;
- [0276] **실시예 104:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오로페닐}-1-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)우레아;
- [0277] **실시예 105:** 1-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오로페닐}-3-{4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}우레아;
- [0278] **실시예 106:** 3-(4-{8-아미노-3-에틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0279] **실시예 107:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0280] **실시예 108:** 3-(4-{8-아미노-3-에틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-3-플루오로페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0281] **실시예 109:** 3-(4-{8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-3-플루오로페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0282] **실시예 110:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-3-플루오로페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0283] **실시예 111:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-3-메틸페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0284] **실시예 112:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-2-메틸페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0285] **실시예 113:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-5-플루오로-2-메틸페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0286] **실시예 114:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [0287] **실시예 115:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-메틸페닐)우레아;
- [0288] **실시예 116:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-플루오로페닐)우레아;
- [0289] **실시예 117:** 3-(4-{8-아미노-3-에틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-플루오로페닐)우레아;

- [0290] **실시예 118:** 3-(4-{8-아미노-3-에틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-메틸페닐)우레아;
- [0291] **실시예 119:** 3-(4-{8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-메틸페닐)우레아;
- [0292] **실시예 120:** 3-(4-{8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-플루오로페닐)우레아;
- [0293] **실시예 121:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a] 피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아;
- [0294] **실시예 122:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(피리딘-3-일)우레아;
- [0295] **실시예 123:** 1-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-플루오로페닐)우레아;
- [0296] **실시예 124:** 1-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [0297] **실시예 125:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)우레아;
- [0298] **실시예 126:** 1-(4-(8-아미노-3-에틸-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(3-플루오로페닐)우레아;
- [0299] **실시예 127:** 1-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아;
- [0300] **실시예 128:** 1-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)우레아;
- [0301] **실시예 129:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(3-플루오로페닐)우레아;
- [0302] **실시예 130:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-페닐우레아;
- [0303] **실시예 131:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(피리딘-2-일)우레아;
- [0304] **실시예 132:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-메톡시페닐)-3-(3-플루오로페닐)우레아;
- [0305] **실시예 133:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-3-페닐우레아;
- [0306] **실시예 134:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-3-(3-플루오로페닐)우레아;
- [0307] **실시예 135:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;
- [0308] **실시예 136:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-시아노-5-플루오로페닐)우레아;
- [0309] **실시예 137:** 1-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)이소퀴놀린-8-일)-3-(3-플루오로페닐)우레아;
- [0310] **실시예 138:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;

- [0311] 실시예 139: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-벤질우레아;
- [0312] 실시예 140: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)우레아;
- [0313] 실시예 141: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-메톡시페닐)우레아;
- [0314] 실시예 142: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-시아노페닐)우레아;
- [0315] 실시예 143: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3,4-디메톡시페닐)우레아;
- [0316] 실시예 144: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(피리딘-4-일)우레아;
- [0317] 실시예 145: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(4-플루오로페닐)우레아;
- [0318] 실시예 146: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(3-플루오로-5-메톡시페닐)우레아;
- [0319] 실시예 147: 1-(4-(8-아미노-3-메틸-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(피리딘-3-일)우레아;
- [0320] 실시예 148: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(5-메톡시피리딘-3-일)우레아;
- [0321] 실시예 149: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(5-플루오로피리딘-3-일)우레아;
- [0322] 실시예 150: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(싸이오펜-3-일)우레아;
- [0323] 실시예 151: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3,5-디플루오로페닐)우레아;
- [0324] 실시예 152: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(2-플루오로페닐)우레아;
- [0325] 실시예 153: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-메틸페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;
- [0326] 실시예 154: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-클로로페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;
- [0327] 실시예 155: 1-(4-(3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아;
- [0328] 실시예 156: 3-이소프로필-1-(4-((7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0329] 실시예 157: 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-메틸-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0330] 실시예 158: 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-2-플루오로페닐)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0331] 실시예 159: 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;

- [0332] **실시예 160:** 1-(5-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0333] **실시예 161:** 1-(4-((4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0334] **실시예 162:** 1-(4-((4,6-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0335] **실시예 163:** 3-이소프로필-1-(4-((5-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0336] **실시예 164:** 2-((4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카보나이트릴;
- [0337] **실시예 165:** 1-(4-((7-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0338] **실시예 166:** 1-(4-((1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0339] **실시예 167:** 1-(4-((7-클로로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0340] **실시예 168:** 3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-(4-((5-페닐-1H-이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0341] **실시예 169:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
- [0342] **실시예 170:** N-(4-(8-아미노-3-메틸-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-클로로벤젠설폰아마이드;
- [0343] **실시예 171:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)벤젠설폰아마이드;
- [0344] **실시예 172:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-플루오로벤젠설폰아마이드;
- [0345] **실시예 173:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
- [0346] **실시예 174:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설폰아마이드;
- [0347] **실시예 175:** N-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-클로로벤젠설폰아마이드;
- [0348] **실시예 176:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-플루오로벤젠설폰아마이드;
- [0349] **실시예 177:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-설폰아마이드;
- [0350] **실시예 178:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-설폰아마이드;
- [0351] **실시예 179:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설폰아마이드;
- [0352] **실시예 180:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드;

- [0353] 실시예 181: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-클로로벤젠설폰아마이드;
- [0354] 실시예 182: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(3-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [0355] 실시예 183: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-페닐메탄설폰아마이드;
- [0356] 실시예 184: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2,5-디플루오로벤젠설폰아마이드;
- [0357] 실시예 185: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-플루오로-5-메틸벤젠설폰아마이드;
- [0358] 실시예 186: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-클로로-5-플루오로벤젠설폰아마이드;
- [0359] 실시예 187: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(2-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [0360] 실시예 188: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(2,5-디플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [0361] 실시예 189: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-(2-플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [0362] 실시예 190: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-(2,5-디플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [0363] 실시예 191: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-(3,5-디플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [0364] 실시예 192: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아마이드;
- [0365] 실시예 193: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아마이드;
- [0366] 실시예 194: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아마이드;
- [0367] 실시예 195: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-2,5-di 클로로벤젠설폰아마이드;
- [0368] 실시예 196: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2,5-디플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
- [0369] 실시예 197: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2,3-디플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
- [0370] 실시예 198: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-(피리딘-3-일)메탄설폰아마이드;
- [0371] 실시예 199: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(피리딘-3-일)메탄설폰아마이드;
- [0372] 실시예 200: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(3-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;
- [0373] 실시예 201: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-(3-메톡시페닐)메탄설폰아마이드;

- [0374] **실시예 202:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(3,5-디플루오로페닐)메탄설폰아마이드;
- [0375] **실시예 203:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(2-클로로페닐)-N-메틸메탄설폰아마이드;
- [0376] **실시예 204:** 1-[(8-아미노-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)메틸]피페리딘-4-아민;
- [0377] **실시예 205:** (3S)-1-[(8-아미노-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)메틸]피페리딘-3-아민;
- [0378] **실시예 206:** 1-{4-[(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0379] **실시예 207:** 4-(8-아미노-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-올;
- [0380] **실시예 208:** 5-[4-(디메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-1-{4-[(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0381] **실시예 209:** 5-{4-[(2,2-디플루오로에틸)(메틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0382] **실시예 210:** 5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0383] **실시예 211:** 5-{4-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0384] **실시예 212:** 5-{4-[(2,2-디플루오로에틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0385] **실시예 213:** 5-{4-[(2-플루오로에틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0386] **실시예 214:** 1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)-5-{4-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0387] **실시예 215:** 5-{4-[(2-플루오로에틸)(메틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0388] **실시예 216:** 5-{4-[메틸(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민;
- [0389] **실시예 217:** 3-((4-(8-아미노-3-이소프로필-1-(4-((7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)아미노)-N,N-디메틸프로판아마이드;
- [0390] **실시예 218:** N-(4-(8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-플루오로-5-메틸벤젠-1-설폰아마이드;
- [0391] **실시예 219:** N-(4-(8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-클로로-5-메틸벤젠-1-설폰아마이드;
- [0392] **실시예 220:** N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드;
- [0393] **실시예 221:** 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-8-클로로-3-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진;
- [0394] **실시예 222:** 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-8-클로로-3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)이미다조[1,5-a]피라진;

- [0395] 실시예 223: N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설포나마이드;
- [0396] 실시예 224: N-(4-(8-아미노-5-(4-히드록시사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설포나마이드;
- [0397] 실시예 225: N-(4-(8-아미노-5-(4-히드록시사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설포나마이드;
- [0398] 실시예 226: N-(4-(8-아미노-5-(4-((2,2-디플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설포나마이드;
- [0399] 실시예 227: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(옥세탄-3-일아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설포나마이드;
- [0400] 실시예 228: N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2,5-디플루오로페닐)-2-클로로벤젠설포나마이드;
- [0401] 실시예 229: N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-플루오로벤젠설포나마이드;
- [0402] 실시예 230: N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)(메틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설포나마이드;
- [0403] 실시예 231: N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설포나마이드;
- [0404] 실시예 232: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(옥세탄-3-일아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설포나마이드; 또는 이의 염, 용매화물, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 동위 원소 또는 이의 토토머 이성질체.
- [0405] 특정 실시예에서, 화합물은 IRE1의 억제제이다. 다른 실시예에서, 화합물은 IRE1 α 의 억제제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 IRE1 α 키나제 활성의 억제제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 IRE1 α RNase 활성의 억제제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 IRE1 α 의 ATP 결합 부위에 결합한다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 DFG-out 상태에서 IRE1 α 에 결합한다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 DFG-in 상태에서 IRE1 α 에 결합한다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 IRE1 α 의 DFG-out 입체 형태를 유도한다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 IRE1 α 올리고머화의 억제제이다.
- [0406] 또 다른 실시예에서, 화합물은 IRE1 α 이량체화의 억제제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 IRE1 α 인산화 억제제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 IRE1 α 자가 인산화 억제제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 세포 사멸의 억제제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 IRE1 α 유도된 세포사멸의 억제제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 세포 사멸의 억제제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 IRE1 α 유도된 세포 사멸의 억제제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 IRE1 α 인산화에 의해 유도된 경로의 억제제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 IRE1 α 키나제 활성화에 의해 유도된 경로의 억제제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 IRE1 α RNase 활성화에 의해 유도된 경로의 억제제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 뉴런 세포 사멸의 억제제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 세포 독성 제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 항암제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 탈수초화 억제제이다.
- [0407] 또 다른 실시예에서, 화합물은 항당뇨병제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 신경 보호제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 광수용기 세포의 손실로부터 보호한다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 섬유증의 억제제이다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 ER 스트레스 조건의 세포에서 세포사멸을 감소시킨다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 ER 스트레스 조건의 세포에서 세포사멸을 감소시키지만, 동일한 조건하에 있지만 ER 스트레스 조건에 있지 않은 세포에서는 그렇지 않다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 동일한 조건하에 있지만 ER 스트레스 조건에 있지 않은 세포에서 보다 ER 스트레스 조건의 세포에서 세포사멸을 감소시킨다.
- [0408] 또 다른 실시예에서, 화합물은 miR-17의 절단을 감소시킨다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 miR-17의 IRE1 α 관련 절단을 감소시킨다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 miR-34a의 절단을 감소시킨다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 miR-34a의 IRE1 α 관련 절단을 감소시킨다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 miR-96의 절단을 감소시킨다.

또 다른 실시예에서, 화합물은 miR-96의 IRE1 α 관련 절단을 감소시킨다. 또 다른 실시예에서, 화합물은 miR-125b의 절단을 감소시킨다.

- [0409] 또 다른 구체 예에서, 화합물은 miR-125b의 IRE1 α 관련 절단을 감소시킨다. 또 다른 구체 예에서, 화합물은 XBP 1 mRNA 스 플라이싱을 감소시킨다. 또 다른 구체 예에서, 화합물은 IRE1 α 관련 XBP1 mRNA 스 플라이싱을 감소시킨다. 또 다른 구체 예에서, 화합물은 UPR 신호 전달을 감소시킨다. 또 다른 구체 예에서, 화합물은 IRE1 α 관련 UPR 신호 전달을 감소시킨다. 또 다른 구체 예에서, 화합물은 말단 UPR 신호 전달을 감소시킨다. 다른 실시 양태에서, 화합물은 IRE1 α 관련 말단 UPR 신호 전달을 감소시킨다.
- [0410] 본원에 기재된 화합물은 산 및/또는 염기와 염을 형성할 수 있으며, 이러한 염은 본 발명에 포함된다. 다른 특정 실시예에서, 염은 약제학적으로 허용되는 염이다. 용어 "염"은 본 발명의 방법에 유용한 유리산 및/또는 염기의 부가 염을 포함한다. 그럼에도 불구하고 약제학적으로 허용되지 않는 염은 본 발명의 실시예에 유용한 예를 들어 본 발명의 방법에 유용한 화합물의 합성, 정제 또는 제형화 공정에 유용한 고결 정도와 같은 특성을 가질 수 있다.
- [0411] 적합한 약제학적으로 허용되는 산 부가 염은 무기산 또는 유기산으로부터 제조될 수 있다. 무기산의 예에는 황산염, 황산수소염, 헤미설페이트, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산 (인산수소 및 인산이수소 포함) 이 포함된다. 적절한 유기산은 유기산의 지방족, 지환족, 방향족, 지방족, 헤테로사이클릭, 카복실산 및 설폰산 부류 중에서 선택될 수 있으며, 이의 예에는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산이 포함된다. 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트 산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 4- 히드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델릭, 샘폰산 (pamoic), 메탄산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 판토텐산, 트리플루오로메탄설폰산, 2- 히드록시에탄설폰산사이클로헥실 아미노설폰산, 스테아르산, 알긴산, β -히드록시 부티르산, 살리실산, 갈락타르산, 갈락투론산, 글리세로포스폰산 및 사카린 (예를 들어, 사카리네이트, 사카레이트)이 포함된다.
- [0412] 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 염기 부가 염은 예를 들어 알칼리 금속, 알칼리 토금속 및 전이 금속염, 예를 들어 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연염을 포함하는 금속염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염기 부가 염은 또한 예를 들어 암모늄, N, N'-디벤질에틸렌-디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인과 같은 염기성 아민으로 제조된 유기 염을 포함한다.
- [0413] 다른 특정 실시예에서, 본 발명의 적어도 하나의 화합물은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 약학 조성물의 성분이다.
- [0414] 본 발명의 화합물은 적어도 하나의 입체 중심을 가질 수 있고, 각각의 입체 중심은 (R) 또는 (S) 구성으로 독립적으로 존재할 수 있다. 다른 특정 실시예에서, 본원에 기재된 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 존재한다. 본원에 기술된 화합물은 본원에 기술된 치료 상 유용한 특성을 갖는 라세미, 광학 활성, 위치 이성질체 및 입체 이성질체 형태 또는 이들의 조합을 포함한다. 광학 활성 형태의 제조는 재결정 기술, 광학 활성 출발 물질로부터의 합성, 키랄 합성, 또는 키랄 정지상을 이용한 크로마토 그래피 분리에 의한 라세미 형태의 분해에 의해 비 제한적인 예를 포함하여 임의의 적합한 방식으로 달성된다. 다른 특정 실시예에서, 적어도 하나의 이성질체의 혼합물이 본원에 기재된 치료 화합물로서 사용된다. 다른 실시예에서, 본원에 기재된 화합물은 적어도 하나의 키랄 중심을 함유한다. 이들 화합물은 입체 선택적 합성, 거울상 선택적 합성 및 / 또는 거울상 이성질체 및 / 또는 부분 입체 이성질체의 혼합물의 분리를 포함하는 임의의 수단에 의해 제조된다. 화합물 및 이의 이성질체의 분해는 비 제한적인 예로서 화학 공정, 효소 공정, 분별 결정화, 증류 및 크로마토 그래피를 포함하는 임의의 수단에 의해 달성된다.
- [0415] 본원에 기재된 방법 및 제제는 본 발명의 임의의 화합물의 구조를 갖는 화합물의 N-옥사이드 (적절한 경우), 결정질 형태 (다형체로도 공지됨), 용매화물, 비정질상 및 / 또는 약제학적으로 허용되는 염, 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 대사 산물 및 활성 대사 산물을 포함한다. 용매화물은 물, 에테르 (예를 들어, 테트라히드로퓨란, 메틸 tert-부틸에테르) 또는 알코올 (예를 들어, 에탄올) 용매화물, 아세테이트 등을 포함한다. 다른 특정 실시예에서, 본원에 기재된 화합물은 물, 에탄올과 같은 약 학적으로 허용되는 용매와 함께 용매화된 형태로 존재한다. 다른 실시예에서, 본원에 기재된 화합물은 비용매화된 형태로 존재한다.
- [0416] 다른 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 토토머 이성질체로서 존재한다. 모든 토토머 이성질체는 본원에 언급된 화합물의 범위 내에 포함된다.
- [0417] 다른 특정 실시예에서, 본원에 기재된 화합물은 전구 약물로서 제조된다. "전구 약물"은 생체 내에서 모 약물

(parent drug)로 전환된 작용제이다. 다른 특정 실시예에서, 생체 내 투여시, 전구 약물은 생물학적, 약학적 또는 치료학적으로 활성 형태의 화합물로 화학적으로 전환된다. 다른 실시예에서, 전구 약물은 적어도 하나의 단계 또는 공정에 의해 생물학적, 약학적 또는 치료학적으로 활성 형태의 화합물로 효소적으로 대사된다.

[0418] 다른 특정 실시예에서, 예를 들어 본 발명의 화합물의 방향족 고리 부분의 부위는 다양한 대사 반응에 영향을 받기 쉽다. 방향족 고리 구조 상에 적절한 치환기를 혼입하면 이 대사 경로를 감소, 최소화 또는 제거할 수 있다. 다른 특정 실시예에서, 대사 반응에 대한 방향족 고리의 감수성을 감소 시키거나 제거하기 위한 적절한 치환기는 예를 들어 중수소, 할로겐 또는 알킬기이다.

[0419] 본원에 기재된 화합물은 또한 적어도 하나의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만, 일반적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 다른 원자 질량 또는 질량 수로 대체된 동위 원소-표지된 화합물을 포함한다.

[0420] 본원에 기재된 화합물에 포함시키기에 적합한 동위 원소의 예는 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P 및 ^{35}S 를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 다른 특정 실시예에서, 동위 원소-표지된 화합물은 약물 및 / 또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 다른 실시예에서, 중수소와 같은 더 무거운 동위 원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성 (예를 들어, 생체 내 반감기 증가 또는 투여량 감소)을 제공한다. 또 다른 실시예에서, 양전자 방출 동위 원소, 예컨대 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 으로의 치환은 기질 수용체 점유를 검사하기 위한 PET (Positron Emission Topography) 연구에서 유용하다. 동위 원소-표지된 화합물은 달리 사용되는 비표지된 시약 대신에 적절한 동위 원소-표지된 시약을 사용하는 임의의 적합한 방법 또는 공정에 의해 제조된다.

[0421] 다른 특정 실시예에서, 본원에 기재된 화합물은 발색단 또는 형광 모이어티, 생물 발광 레이블 또는 화학 발광 레이블의 사용을 포함하는 다른 수단에 의해 레이블링되나, 이에 제한되지 않는다.

[0422] 본원에 기술된 화합물, 및 상이한 치환기를 갖는 다른 관련 화합물은 본원에 기술된 기술 및 재료를 사용하여 합성된다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 제조를 위한 일반적인 방법은 본원에 제공된 바와 같은 화학식에서 발견되는 다양한 부분의 도입을 위해 적절한 시약 및 조건의 사용에 의해 변형된다.

[0423] 방법

[0424] 본 발명은 ER 스트레스와 관련된 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 특정 실시 양태에서, 본 발명은 개체에게 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 약학적 유효량의 본 발명의 적어도 하나의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 또는 이의 토포머 이성질체는 다른 실시예에서, 개체는 치료를 필요로 한다.

[0425] 특정 실시 양태에서, 질환 또는 장애는 신경 퇴행성 질환, 탈수 초성 질환, 암, 눈 질환, 섬유증 질환 및 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0426] 특정 실시예에서, 질환은 망막염 색소증, 근 위축성 측삭 경화증, 망막 변성, 황반 변성, 파킨슨 병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 프리온병, 크로이츠펠트-야콥병 및 구루병으로 이루어진 군에서 선택된 신경 퇴행성 질환이다.

[0427] 특정 실시예에서, 질환은 탈수초화 질환이 볼프람 증후군, 펠리제우스-메르츠바하병, 횡단 골수염, 샤르코 마리투스병 및 다발성 경화증으로 이루어진 군에서 선택된 탈수초화 질환이다.

[0428] 특정 실시예에서, 질환은 암이다. 다른 실시 양태에서, 질환은 다발성 골수종이다.

[0429] 특정 실시예에서, 질환은 당뇨병이다. 다른 실시예에서, 질환은 I 형 당뇨병 및 II 형 당뇨병으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0430] 특정 실시예에서, 질환은 망막염 색소증, 망막 변성, 황반 변성 및 볼프람 증후군으로 이루어진 군에서 선택된 눈 질환이다.

[0431] 특정 실시예에서, 질환은 특발성 폐 섬유증 (IPF), 심근 경색, 심근 비대, 심부전,

[0432] 간경변, 아세토미노펜 (타이레놀) 간 독성, C 형 간염 간 질환, 간염 (지방간 질환) 또는 간 섬유증으로 구성된 군에서 선택된 섬유성 질환이다.

[0433] 어느 하나의 이론에 제한되지 않고, 본 발명의 화합물은 IRE1 단백질의 활성을 조절함으로써 상기 언급된 질환 및 장애를 치료한다. 특정 실시예에서, 화합물은 IRE1 단백질의 활성을 억제한다.

[0434] 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 IRE1 단백질의 키나제 활성을 조절한다. 다른 실시예에서, 본 발명의 화

합물은 IRE1 단백질의 인산화 활성을 조절한다. 또 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 IRE1 단백질의 올리고머화 활성을 조절한다. 또 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 IRE1 단백질의 이량체화 활성을 조절한다.

[0435] **투여 / 투여량 / 제형**

[0436] 투여 요법은 유효량을 구성하는 것에 영향을 줄 수 있다. 치료 제제는 본 발명에서 고려되는 질병 또는 장애의 발병 전 또는 후에 개체에게 투여될 수 있다. 또한, 엇갈린 복용량뿐만 아니라 여러 분할 복용량이 매일 또는 순차적으로 투여될 수 있거나, 복용량이 연속적으로 주입될 수 있거나, 또는 일시 주사될 수 있다. 또한, 치료 제제의 투여량은 치료 또는 예방 상황의 긴급성에 따라 비례적으로 증가 또는 감소될 수 있다.

[0437] 본 발명의 조성물을 환자, 바람직하게는 포유 동물, 더욱 바람직하게는 인간에게 투여하는 것은 공지된 절차를 이용하여 본 발명에서 고려되는 질환 또는 장애를 치료하기에 효과적인 투여량 및 시간 동안 수행될 수 있다. 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 치료 화합물의 유효량은 환자의 질환 또는 장애 상태; 환자의 연령, 성별 및 체중; 및 본 발명에서 고려되는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 치료 화합물의 능력과 같은 요소에 따라 달라진다. 투여 요법은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 여러 분할 용량이 매일 투여되거나 용량이 치료 상황의 긴급성에 의해 지시된 바와 같이 비례적으로 감소될 수 있다. 본 발명의 치료 화합물에 대한 유효 용량 범위의 비 제한적인 예는 단위 일(day)마다 단위 체중(kg)당 약 1 내지 5,000 mg (1 내지 5,000 mg/kg/day) 이다. 본 발명을 실시하는데 유용한 약학 조성물은 1 ng/kg/일 및 100 mg/kg/day의 용량을 전달하도록 투여될 수 있다. 당업자는 관련 요소를 연구하고 과도한 실험없이 치료 화합물의 유효량에 관한 결정을 할 수 있을 것이다.

[0438] 당업자, 예를 들어, 의사 또는 수의사는 의사가 필요한 약학 조성물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료 효과를 달성하고 원하는 효과가 달성될 때까지 점차적으로 투여량을 증가시키기 위해 약학 조성물에 사용된 본 발명의 화합물의 용량을 필요한 것보다 낮은 수준으로 투여할 수 있다.

[0439] 특정 실시예에서, 투여 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 화합물을 제제화하는 것이 유리하다. 본원에 사용된 투여 단위 형태는 치료받을 환자를 위한 단위 투여량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하고; 각 단위는 필요한 약학적 비히클과 관련하여 원하는 치료 효과를 발휘하도록 계산된 미리 결정된 양의 치료 화합물을 함유하는 것이다.

[0440] 다른 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 사용하여 제형화된다. 다른 실시예에서, 본 발명의 약학 조성물은 치료적으로 유효한 양의 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 조성물에서 유일한 생물학적 활성 제제(즉, IRE1과 관련된 질환 및 장애를 치료 또는 예방할 수 있는) 이다. 또 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 조성물에서 치료적으로 유효한 양의 유일한 생물학적 활성 제제(즉, IRE1과 관련된 질환 및 장애를 치료 또는 예방할 수 있는) 이다.

[0441] 다른 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물은 하루에 1 회 내지 5 회 이상의 투여량으로 환자에게 투여된다. 다른 실시예에서, 본 발명의 조성물은 환자에게 1일, 2 일, 3 일마다 1 회 내지 1 주일에 그리고 1 주일에 1회, 2 주일에 1 회를 포함하는 투여량의 범위로 환자에게 투여된다. 본 발명의 다양한 조합 조성물의 투여 빈도는 치료할 연령, 질병 또는 장애, 성별, 전반적인 건강 및 기타 요인을 포함하되 이에 제한되지 않는 많은 요소들에 따라 개인마다 다르다는 것이 당업자에게 명백하다. 따라서, 본 발명은 임의의 특정 용량 요법으로 제한되는 것으로 해석되어서는 안되며, 임의의 환자에게 투여될 정확한 용량 및 조성물은 환자에 관한 모든 다른 요소들을 고려하여 주치의에 의해 결정된다.

[0442] 투여를 위한 본 발명의 화합물은 약 1 v g 내지 약 10,000 mg, 약 20 v g 내지 약 9,500 mg, 약 40 v g 내지 약 9,000 mg, 약 75 v g 내지 약 8,500 mg, 약 1 내지 약 10,000 mg의 범위 일 수 있다. 150 v g 내지 약 7,500 mg, 약 200 v g 내지 약 7,000 mg, 약 300 v g 내지 약 6,000 mg, 약 500 v g 내지 약 5,000 mg, 약 750 v g 내지 약 4,000 mg, 약 1 mg 내지 약 3,000 mg, 약 10 mg 내지 약 2,500 mg, 약 20 mg 내지 약 2,000 mg, 약 25 mg 내지 약 1,500 mg, 약 30 mg 내지 약 1,000 mg, 약 40 mg 내지 약 900 mg, 약 50 mg 내지 약 800 mg, 약 60 mg 내지 약 750 mg, 약 70 mg 내지 약 600 mg, 약 80 mg 내지 약 500 mg, 및 이들 사이의 임의의 모든 또는 부분적인 증분의 범위일 수 있다.

[0443] 일부 실시예에서, 본 발명의 화합물의 용량은 약 1 mg 내지 약 2,500 mg이다. 일부 실시예에서, 본원에 기술된 조성물에 사용된 본 발명의 화합물의 용량은 약 10,000 mg 미만, 또는 약 8,000 mg 미만, 또는 약 6,000 mg 미

만, 또는 약 5,000 mg 미만, 또는 약 3,000 미만 mg, 또는 약 2,000 mg 미만, 또는 약 1,000 mg 미만, 또는 약 500 mg 미만, 또는 약 200 mg 미만, 또는 약 50 mg 미만이다. 유사하게, 일부 실시예에서, 본원에 기재된 바와 같은 제 2 화합물의 용량은 약 1,000 mg 미만, 또는 약 800 mg 미만, 또는 약 600 mg 미만, 또는 약 500 mg 미만, 또는 약 400 mg 미만이고, 또는 약 300 mg 미만, 약 200 mg 미만, 또는 약 100 mg 미만, 또는 약 50 mg 미만, 또는 약 40 mg 미만, 또는 약 30 mg 미만, 또는 약 25 mg 미만, 또는 약 20 mg 미만, 약 15 mg 미만, 또는 약 10 mg 미만, 또는 약 5 mg 미만, 또는 약 2 mg 미만, 또는 약 1 mg 미만, 또는 약 0.5 mg 미만, 및 이의 전체 또는 부분 증분이다.

[0444] 다른 특정 실시예에서, 본 발명은 치료적으로 유효한 양의 본 발명의 화합물을 단독으로 또는 제 2 제약 제제와 함께 담긴 용기; 및 본 발명에서 고려되는 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 치료, 예방 또는 감소시키기 위해 화합물을 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장된 약학 조성물에 관한 것이다.

[0445] 제제는 통상적인 부형제, 즉 경구, 비경구, 비강, 정맥 내, 피하, 장 또는 임의의 다른 적합한 투여 방식에 적합한 약학적으로 허용되는 유기 또는 무기 담체 물질과의 혼합물로 사용될 수 있다. 약학적 제제는 멸균될 수 있고, 필요하다면 보존제, 예를 들어 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압 완충액에 영향을 미치는 염, 착색제, 향료 및 / 또는 방향족 물질 등과 혼합될 수 있다. 이들은 또한 원하는 경우 다른 활성제와 조합될 수 있다.

[0446] 본 발명의 임의의 조성물의 투여 경로는 유리체 내, 경구, 코, 직장, 질 내, 비경구, 협측, 설하 또는 국소를 포함한다. 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 임의의 적합한 경로, 예컨대 경구 또는 비경구, 예를 들어 경피, 경점막 내 (예를 들어, 설하, 설하, (트랜스) 협측, (트랜스) 요도, 질 (예)), 경 막내 및 질내), (비강 내) 및 (경내), 유리체 내, 소포 내, 폐 내, 십이지장 내, 위 내, 척수강 내, 피하, 근육 내, 피 내, 동맥 내, 정맥 내, 기관지 내, 흡입 및 국소 투여에 의해 투여되도록 제형화될 수 있다. 적합한 조성물 및 투여 형태는 예를 들어 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 젤캡, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 시럽, 과립, 비드, 경피패치, 젤, 분말, 펠릿, 마그마, 로젠지, 크림, 페이스트, 플라스터, 로션, 디스크, 좌제, 비강 또는 경구 투여용 액체 스프레이, 흡입용 건조 분말 또는 에어로졸 제제, 정맥 내 투여용 조성물 및 제제 등을 포함한다. 본 발명에 유용한 제제 및 조성물은 본원에 기술된 특정 제제 및 조성물로 제한되지 않음을 이해해야 한다.

[0447] *경구 투여*

[0448] 경구 적용을 위해, 정제, 당의정, 액체, 점적제, 좌제 또는 캡슐제, 캐플릿 및 젤캡이 특히 적합하다. 경구용 조성물은 당 업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 정제의 제조에 적합한 불활성의 비독성의 약학적 부형제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의작용제를 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 예를 들어 락토스와 같은 불활성 희석제; 옥수수 전분과 같은 과립화제 및 붕해제; 전분과 같은 결합제; 및 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제를 포함한다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 또는 엘레강스 또는 활성 성분의 방출을 지연시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 경구용 제형은 또한 활성 성분이 불활성 희석제와 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0449] *비경구 투여*

[0450] 본원에 사용된 바와 같이, 약학 조성물의 "비경구 투여"는 개체의 조직의 물리적 틈 및 조직에서의 틈을 통한 약학 조성물의 투여를 특징으로 하는 임의의 투여 경로를 포함한다. 따라서, 비경구 투여는 조성물의 주사, 외과 적 절개를 통한 조성물의 적용, 조직-침투성 비외과적 상처를 통한 조성물의 적용 등에 의해 약학적 조성물의 투여를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 특히, 비경구 투여는 피하, 정맥 내, 유리체 내, 복강 내, 근육 내, 흉골 내 주사 및 신장 투석 주입 기술을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0451] *유리체 내 투여*

[0452] 본원에 사용된 바와 같이, 약학 조성물의 "유리체 내 투여"는 개체의 눈 내에서 유리 체액으로의 투여를 포함한다. 유리체 내 투여는 조성물의 주사에 의해 약학적 조성물을 개체의 눈으로 투여하는 것을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시예에서, 약학 조성물은 피하 주사 바늘의 사용 또는 외과적 절개를 통해 투여될 수 있다. 바람직하게는, 각막 또는 수정체의 손상을 피하면서 눈의 공막을 통해 투여가 이루어진다.

[0453] 특정 실시예에서, 본 발명의 약학 조성물은 3 개월 내지 12 개월의 기간에 걸쳐 방출이 지속되는 개체의 눈에 투여하기 위해 제제화될 수 있다.

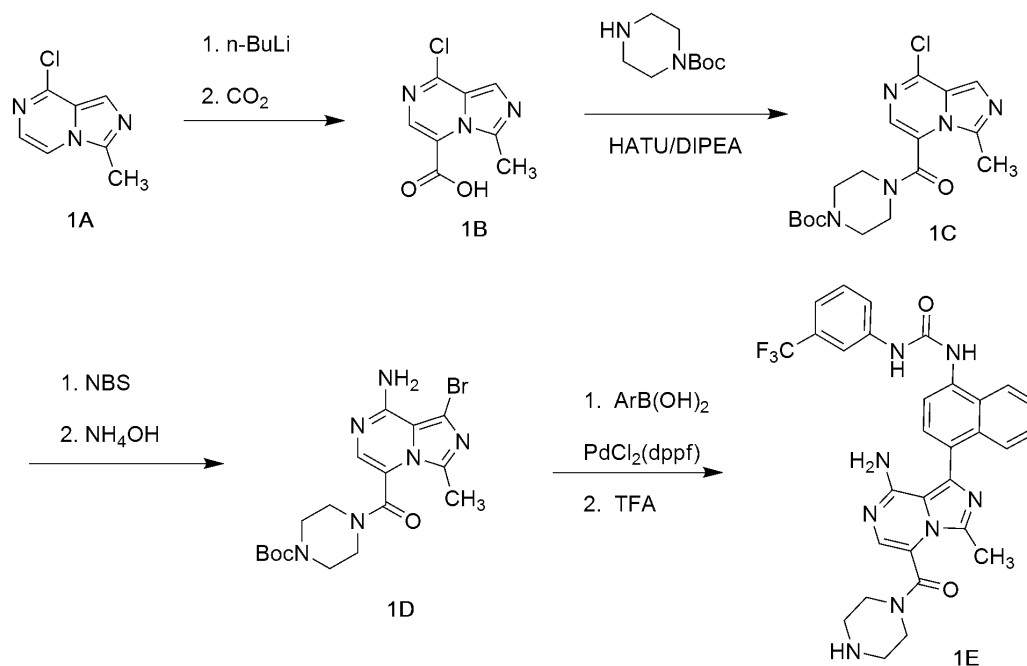
[0454] *제어 방출 제제 및 약물 전달 시스템*

- [0455] 다른 특정 실시예에서, 본 발명의 제형은 단기 방출, 빠른 오프셋뿐만 아니라 제어된, 예를 들어 유지 방출, 지연 방출 및 박동 방출 제형일 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0456] "유지 방출"이라는 용어는 통상적인 의미로 연장된 기간에 걸쳐 약물의 점진적인 방출을 제공하고, 반드시 그런 것은 아니지만 연장된 기간 동안 실질적으로 일정한 약물의 혈액 수준을 초래할 수 있는 약물 제형을 지칭한다. 기간은 1 개월 이상일 수 있으며, 동일한 양의 작용제가 볼러스 형태로 투여되는 것보다 긴 방출이어야 한다. 특정 실시예에서, 본 발명의 화합물은 3개월 내지 12 개월에 걸쳐 서방형으로 제형화될 수 있다. 유지 방출을 위해, 화합물은 화합물에 지속 방출 특성을 제공하는 적합한 중합체 또는 소수성 물질로 체제화될 수 있다. 이와 같이, 본 발명의 방법에 유용한 화합물은 미세 입자 형태, 예를 들어 주사, 또는 웨이퍼 또는 디스크 형태로 주입에 의해 투여될 수 있다.
- [0457] 본 발명의 일 실시예에서, 본 발명의 화합물은 유지 방출 제형을 사용하여 단독으로 또는 다른 약제와 함께 환자에게 투여된다.
- [0458] "지연 방출"이라는 용어는 본원에서 통상적인 의미로 약물 투여 후 약간의 지연 후 약물의 초기 방출을 제공하고 반드시 아니지만 약 10 분 내지 최대 약 12시간까지 지연을 포함할 수 있는 약물 제형을 지칭하는 것으로 사용된다.
- [0459] "박동 방출"이란 용어는 약물 투여 후 약물의 펄스 플라즈마 프로파일을 생성하는 방식으로 약물의 방출을 제공하는 약물 제제를 지칭하기 위해 본원에서 통상적인 의미로 사용된다.
- [0460] "즉시 방출"이란 용어는 약물 투여 직후 약물의 방출을 제공하는 약물 제형을 지칭하기 위해 통상적인 의미로 사용된다.
- [0461] 본원에 사용된 바와 같이, "단기"는 약물 투여 후 약 8 시간, 약 7 시간, 약 6 시간, 약 5 시간, 약 4 시간, 약 3 시간, 약 2 시간, 약 1 시간, 최대 약 8 시간, 약 7 시간, 약 6 시간, 약 40 분, 약 20 분, 약 10 분, 또는 약 1 분 및 이의 임의의 기간 및 그의 전체 또는 일부 증분을 포함하는 임의의 모든 기간을 의미한다.
- [0462] 본원에 사용된 바와 같이, "급속 오프셋"은 약 8 시간, 약 7 시간, 약 6 시간, 약 5 시간, 약 4 시간, 약 3 시간, 약 2 시간, 약 1 시간, 약 40 분, 약 20 분, 약 10 분, 또는 약 1 분 및 이의 임의의 기간 및 그의 전체 또는 일부 증분을 포함하는 임의의 모든 기간을 의미한다.
- [0463] 투약
- [0464] 본 발명의 화합물의 치료적으로 유효한 양 또는 용량은 환자의 연령, 성별 및 체중, 환자의 현재 의학적 상태 및 본 발명에서 고려되는 질환 또는 장애의 진행에 의존한다. 당업자는 이들 및 다른 인자에 따라 적절한 투여량을 결정할 수 있다.
- [0465] 본 발명의 화합물의 적합한 용량은 하루에 약 0.01 mg 내지 약 5,000 mg, 예컨대 약 0.1 mg 내지 약 1,000 mg, 예를 들어 약 1 mg 내지 약 500 mg의 범위 일 수 있으며, 예를 들어, 하루에 약 5 mg 내지 약 250 mg 일 수 있다. 용량은 단일 용량 또는 다중 용량, 예를 들어 하루에 1 내지 5 회 이상 투여될 수 있다. 다중 투여량이 사용되는 경우, 각 투여량은 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 하루에 1 mg의 용량은 두 개의 0.5 mg 용량으로 투여 사이에 약 12 시간 간격으로 투여될 수 있다.
- [0466] 하루에 투여되는 화합물의 양은 비 제한적인 예에서, 매일, 격일로, 2 일마다, 3 일마다, 4 일마다 또는 5 일마다 투여될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0467] 환자의 상태가 개선되는 경우, 의사의 판단에 따라 본 발명의 억제제의 투여는 선택적으로 연속적으로 제공되고; 대안적으로, 투여되는 약물의 용량은 특정 기간 동안 일시적으로 감소되거나 일시 중단된다 (즉, "약물 휴가"). 휴무일의 기간은 선택적으로 단기 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 10 일, 12 일, 15 일, 20 일, 28 일, 35 일, 50 일, 70 일, 100 일, 120 일, 150 일, 180 일, 200 일, 250 일, 280 일, 300 일, 320 일, 350 일 또는 365 일을 포함하여 2 일 내지 1 년 사이에서 선택적으로 변한다. 휴무일 동안의 용량 감소는 10 % 내지 100 %, 예를 들어 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % 또는 100 % 를 포함한다.
- [0468] 환자의 상태가 개선되면 필요한 경우 유지 용량을 투여합니다. 후속적으로, 투여량 또는 투여빈도, 또는 둘다는 질환 또는 장애의 함수로서 개선된 질환이 유지되는 수준으로 감소된다. 다른 특정 실시예에서, 환자는 증상 및 / 또는 감염의 재발에 따라 장기간 간헐적인 치료를 필요로 한다.

- [0469] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 화합물은 단위 투여 형태로 제형화될 수 있다. 용어 "단위 투여 형태"는 치료를 받는 환자에 대한 단위 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 의미하며, 각 단위는 선택적으로 적합한 제 약 담체와 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소 정량의 활성 물질을 함유한다. 단위 투여 형태는 단일 일일 용량 또는 다중 일일 용량 중 하나 (예를 들어, 하루에 약 1 내지 5 회 또는 그 이상) 일 수 있다. 다수의 일일 투여량이 사용될 때, 단위 투여 형태는 각 투여량에 대해 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0470] 이러한 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 세포 배양 물 또는 실험 동물에서 선택적으로 결정되지만, LD₅₀ (군중 의 50% 까지 치사량) 및 ED₅₀ (인구의 50% 에서 치료적으로 효과적인 용량)의 결정을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며, 이는 LD₅₀과 ED₅₀ 사이의 비율로 표현된다. 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 선택적으로 인간에서 사용하기 위한 투여량 범위를 제형화하 는데 사용된다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 최소인 ED₅₀을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있 다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 선택적으로 변한다.
- [0471] 당업자는 본 명세서에 기술된 특정 절차, 실시예, 청구범위 및 본원에 설명된 실시예에 대한 수많은 등가물을 일상적인 실험을 사용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으 로 간주되고 여기에 첨부된 청구범위에 의해 커버된다. 예를 들어, 반응 시간, 반응 크기/부피 및 실험 시약, 예를 들어 용매, 촉매, 압력, 대기 조건 (예를 들어, 질소 조건 및 환원/산화) 을 포함하나 이에 제한되지 않는 반응 조건에서의 변형은 당 업계에 공지된 대안을 사용하고, 일상적인 실험 이상의 것이 본 출원의 범위 내에 있다.
- [0472] 하기 실시예는 본 발명의 여러면을 추가로 설명한다. 그러나, 이들은 본 명세서에 기재된 본 발명의 교시 또는 개시의 제한이 아니다.
- [0473] **실시예**
- [0474] 본 발명은 이제 하기 실시예를 참조하여 설명된다. 이들 실시예는 실시예의 목적으로만 제공되며, 본 발명은 이 들 실시예로 제한되지 않으며, 본원에 제공된 교시의 결과로 명백한 모든 변형을 포함한다.
- [0475] **재료 및 방법**
- [0476] **일반적인 실험 세부 사항**
- [0477] 명시된 경우를 제외하고는 불활성 조건에서 반응을 수행하지 않았으며, 모든 용매 및 상업용 시약을 받은 그대로 사용하였다.
- [0478] 크로마토그래피에 의한 정제는 COMBIFLASH® 컴패니언 정제 시스템 또는 Biotage SP1 정제 시스템을 사용한 정 제를 의미한다. Isolute® SPE Si II 카트리지를 사용하여 제품을 정제한 경우 'Isolute SPE Si 카트리지'는 평 균 크기가 50 μm 이고 공칭 60 Å 다공성의 불규칙 입자가 있는 비 결합 활성 실리카를 포함하는 사전 포장된 폴 리프로필렌 컬럼이다. 필요한 생성물을 함유하는 분획 (TLC 및/또는 LCMS 분석에 의해 식별됨)을 모으고, 유기 분획을 증발에 의해 제거하고, 잔류 수성 분획을 동결 건조시켜 최종 생성물을 수득하였다. 박막 크로마토그래 피 (TLC)가 사용 된 경우, 이는 형광 표시기 (254 nm) (예를 들어, Fluka 60778)를 갖는 알루미늄 호일 플레이 트상의 플레이트, 전형적으로 3 x 6 cm 실리카-겔을 사용하는 실리카-겔 TLC를 지칭한다. 마이크로 웨이브 실험 은 단일 모드 공진기와 다이내믹 필드 튜닝을 사용하는 Biotage Initiator 60T M을 사용하여 수행되었다. 40 내지 250 ° C의 온도에 도달할 수 있으며 최대 30 bar의 압력에 도달할 수 있다. NMR 스펙트럼은 Bruker Avance 400MHz, 5mm QNP 프로브 H, C, F, P, 단일 Z 기울기, TopSpin 2.1 또는 Bruker Avance III 400MHz 을 실행하는 2 채널 계측기, 5mm BBFO Plus 프로브, 단일 Z 기울기, TopSpin 3.0을 실행하는 2 채널 기기에서 얻었다. 화합 물 이름은 ChemDraw Professional 15.1의 구조> 이름 기능을 사용하여 표준으로 생성되었다.
- [0479] **분석 LC-MS 조건**
- [0480] **LC-MS 방법 1** : 액티비 H- 클래스 (4차 펌프/PDA 검출기) + QDa 질량 분석기. 칼럼: Acquity UPLC BEH C18 (1.7 μm , 100 × 2.1 mm), 50°C에서 유지. 조건 : 0.1% 포름산 수용액 [용리액 A]; MeCN (0.1 % 포름산 함유) [용리액 B]. 구배 : 1 mL/min에서 1.5 분에 걸쳐 3 내지 99 % B
- [0481] **QC LC-MS 조건**

- [0482] LC-MS 분석을 위한 다음 중 임의의 방법이 전형적으로 사용되었다.
- [0483] **QC LC-MS 방법 1:** Waters SQD2, 단일 사중 극자 UPLC-MS. 칼럼: 액 퀴티 UPLC HSS C18 (1.8 μ m, 100 \times 2.1 mm). 조건: 0.1 % 수성 포름산 [용리액 A]; MeCN (0.1 % 포름산 함유) [용리액 B]. 구배: 0.5 mL/min에서 4.9 분에 걸쳐 5 내지 100 % B.
- [0484] **QC LC-MS 방법 2 :** 워터스 SQD2, 단일 사중 극자 UPLC-MS. 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH 셸드 RP18 (1.7 μ m, 100 \times 2.1 mm). 조건: 10 mM 수성 중탄산 암모늄 [용리액 A]; MeCN [용리액 B]. 구배: 0.5 mL/min에서 4.9 분에 걸쳐 5 내지 100 % B.
- [0485] **QC LC-MS 방법 3:** Acquity UPLC (이진(binary) 펌프/PDA 검출기) + Waters Micromass ZQ2000 질량 분석기. 칼럼 : 40 °C에서 유지되는 액퀴티 UPLC BEH C18 (1.7 μ m, 100 \times 2.1 mm) 조건 : 0.1 % 포름산 수용액 [용리액 A]; MeCN (0.1 % 포름산 함유) [용리액 B]. 구배 : 0.4 mL/min에서 6.8 분에 걸쳐 5 내지 95 % B.
- [0486] **QC LC-MS 방법 4 :** UPLC + Waters DAD + Waters SQD2, 단일 사중 극자 UPLC-MS. 컬럼 : Acquity UPLC HSS C18 (1.8 μ m 100 x 2.1 mm), 40° C로 유지. 조건: 0.1 % 수성 포름산 [용리액 A]; MeCN (0.1% 포름산 함유) [용리액 B]. 구배: 0.5 mL/min에서 3.5 분에 걸쳐 5 내지 100 % B.
- [0487] **QC LC-MS 방법 5 :** UPLC + Waters DAD + Waters SQD2, 단일 사중 극자 UPLC-MS. 컬럼: 40° C로 유지되는 Acquity UPLC BEH Shield RP18 (1.7 μ m 100 x 2.1 mm). 조건 : 10 mM 수성 중탄산 암모늄 [용리액 A]; MeCN [용리액 B]. 구배 : 1.2% 동안 5% B에서 등용매, 이어서 0.5 mL/min에서 2.3 분에 걸쳐 5 내지 100 % B.
- [0488] **SFC 방법**
- [0489] **예비 SFC :** Waters Thar Prep100 예비 SFC 시스템 (P200 CO₂ 펌프, 2545 수정 펌프, 2998 UV/VIS 검출기, 스택형 주입 모듈이 있는 2767 액체 처리기). 칼럼: 40° C에서 유지 되는Phenomenex Lux Cellulose-4 또는 YMC Cellulose-SC (5 μ m, 10-21.2 x 250 mm). 조건 : 명시된 바와 같이 Et₂NH 또는 포름산으로부터 선택된 개질제를 갖는 MeOH, EtOH, IPA, MeCN, EtOAc, THF로부터 선택된 초임계 유체 CO₂ 및 용리액. 100 mL/min, 120 bar (또는 적절한)로 지정된 구배/등용매.
- [0490] 더 작은 컬럼 및 더 낮은 유속을 사용하여 유사한 시스템에서 **분석 SFC**를 수행하였다.
- [0491] **화합물 제조**
- [0492] 본 발명의 화합물은 공지된 표준 합성 방법을 비롯한 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 실시예적인 일반적 합성 방법은 이하에서 제시되고, 본 발명의 특정 화합물이 실시예에서 제조된다. 당업자는 본원에 기재된 치환기가 본원에 기재된 합성 방법과 양립할 수 없는 경우, 치환기는 반응 조건에 안정한 적합한 보호기로 보호될 수 있음을 이해할 것이다. 보호기는 반응 중간 단계에서 적절한 시점에 제거되어 원하는 중간체 또는 표적 화합물을 제공할 수 있다. 하기 기재된 모든 반응식에서, 민감한 또는 반응성 기를 위한 보호기는 필요한 경우 합성 화학의 일반 원리에 따라 사용된다. 보호기는 표준 유기 합성 방법에 따라 조작된다(T.W. Green and P.G.M. Wuts, (1991) 유기 합성 보호기, John Wiley & Sons, 보호기와 관련하여 참조로 통합됨).
- [0493] 후속 절차에서, 일부 출발 물질은 "단계"또는 "실시예"번호를 통해 식별된다. 이것은 단지 숙련된 화학자에게 도움을 주기 위해 제공된다. 출발 물질은 반드시 언급 된 배치(batch)로부터 제조되지 않았을 수 있다.
- [0494] 당업자에게 이해될 바와 같이 "비슷한(similar)"또는 "유사한(analogous)"절차의 사용이 언급될 때, 이러한 절차는 예를 들어 반응온도, 시약/용매량, 반응 시간, 워크-업 조건 또는 크로마토그래피 정제 조건을 포함할 수 있다.
- [0495] 일반식 (Ia), (Ib), (Ic)의 화합물 및 그의 제약 상 허용되는 유도체 및 그의 염의 합성은 당업자에 의해 하기 **반응식 1 내지 8**에 요약된 바와 같이 달성될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수 가능하거나 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 상업적으로 입수 가능한 출발 물질로부터 제조된다.
- [0496] 실시예 1-10은 반응식 1에 개시된 일반적인 절차에 따라 이루어질 수 있다. 8-클로로-3-메틸-이미다조 [1,5-a] 피라진 **1A**를 n-부틸리튬으로 처리하면 C-5에서 선택적 리튬화가 얻어진다. 이산화탄소로 퀀칭하여 카복시산 **1B**를 수득하고 표준 조건 하에서 아미드 형성은 **1C**와 같은 아미드를 제공하며, 이는 브롬화되고 수산화 암모늄으로 처리되어 **1D**를 제공한다. 팔라듐-촉매화된 아릴 보론산과 커플링한 후 탈보호하여 최종 생성물 **1E**를 수득하였다.

[0497] 반응식 1 :



[0498]

[0499] 실시예 1: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-카보닐)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 1E

[0500] 단계 1 : n-BuLi (1.2 eq)의 용액을 -78 °C 에서 8-클로로-3-메틸-이미다조[1,5-a] 피라진 (6.0 g, 35.8 mmol)의 교반된 슬러리에 적가하였다. THF에서 (0.2 M 용액을 제공하기 위해) 반응 혼합물을 1분 동안 교반하였다. 30분 동안 교반하면서 CO₂를 반응 혼합물에 버블링시켰다. 용매를 제거한 후, 목적 화합물을 플래쉬 컬럼 크로마토 그래피를 사용하여 정제하여 5.3 g (70%)의 8-클로로-3-메틸이미다조 [1,5-a] 피라진-5-카복시산 1B를 수득 하였다.

[0501] 단계 2 : 8-클로로-3- 메틸이미다조[1,5-a]피라진-5-카복시산 1B (200 mg, 0.945 mmol)를 DMF에 용해시키고, HATU (1.2 eq)를 첨가하고 0.5 시간 동안 교반하였다. 이어서 DIPEA (2.0 eq) 및 1-Boc-피페라진이 이어졌다. 추출 후, 원하는 화합물을 플래쉬 컬럼 크로마토 그래피를 통해 정제하여 73 mg (20%)의 8-클로로-3-메틸이미다조[1,5-a] 피라진-5-(N-Boc-피페라진)-1-카복사마이드 1C 를 제공하였다.

[0502] 단계 3 : 8-클로로-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-5-(N-Boc-피페라진)-1-카복사마이드 1C (1.7 g, 4.48 mmol)를 DMF에 용해시키고, NBS (1.1 eq) 를 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 원하는 화합물을 플래쉬 컬럼크로마토 그래피를 통해 정제하여 1.2 g을 수득 하였다. 900 mg을 1,4-디옥산에 용해시키고, 수산화암모늄을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100° C 에서 2시간 동안 마이크로파로 조사하였다. 용매를 제거하고 컬럼크로마토그래피를 통해 정제한 후, 500 mg (34%)의 8-아미노-1-브로모-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-5-(N-Boc-피페라진)-1-카복사마이드 1D가 분리되었다.

[0503] 단계 4 : 8-아미노-1-브로모-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-5-(N-Boc-피페 라진)-1-카복사마이드 1D (500 mg, 1.14 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (1.5 eq) 및 Cs₂CO₃ (3 eq)를 DME (12 mL) 및 H₂O (3 mL)에 현탁시켰다. Pd (PPh₃)₄ (0.05 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 2 시간 동안 N₂하에 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 플래쉬 컬럼크로마토그래피로 정제하여 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(N-Boc-피페라진-1-카보닐)이미다조[1,5-a] 피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 (300 mg)를 고체로서, DCM 및 TFA에 용해시키고, 혼합물을 3시간 동안 교반 하였다. 용매를 제거하고 잔류 물을 포화 NaHCO₃로 중화시켰다. 원하는 화합물을 C-18 컬럼 크로마토 그래피를 통해 정제하여 91 mg의 최종 생성물 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-카보닐)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 1E, ES-LCMS m/z 589.4 (M + H).

[0504] 단계 2에서 필요한 보호된 아민 중간체를 대체하는 유사한 절차를 사용하여 하기 실시예를 제조하였다.

[0505] **실시예 2:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노피페리딘-1-카보닐)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아; ES-LCMS m/z 602.4 (M+H).

[0506] **실시예 3:** 8-아미노-3-메틸-N-(피페리딘-4-일)-1-[4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)나프탈렌-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-5-카복사마이드; ES-LCMS m/z 603.6 (M+H).

[0507] **실시예 4:** 3-(4-{8-아미노-5-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-카보닐]-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아; ES-LCMS m/z 603.3 (M+H).

[0508] **실시예 5:** 3-(4-{8-아미노-5-[(3S)-3-아미노피페리딘-1-카보닐]-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아; ES-LCMS m/z 603.5 (M+H).

[0509] **실시예 6:** 8-아미노-3-메틸-N-[(3R)-피페리딘-3-일]-1-[4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)나프탈렌-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-5-카복사마이드; ES-LCMS m/z 603.5 (M+H).

[0510] **실시예 7:** 8-아미노-3-메틸-N-(피페리딘-3-일)-1-[4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)나프탈렌-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-5-카복사마이드; ES-LCMS m/z 603.8 (M+H).

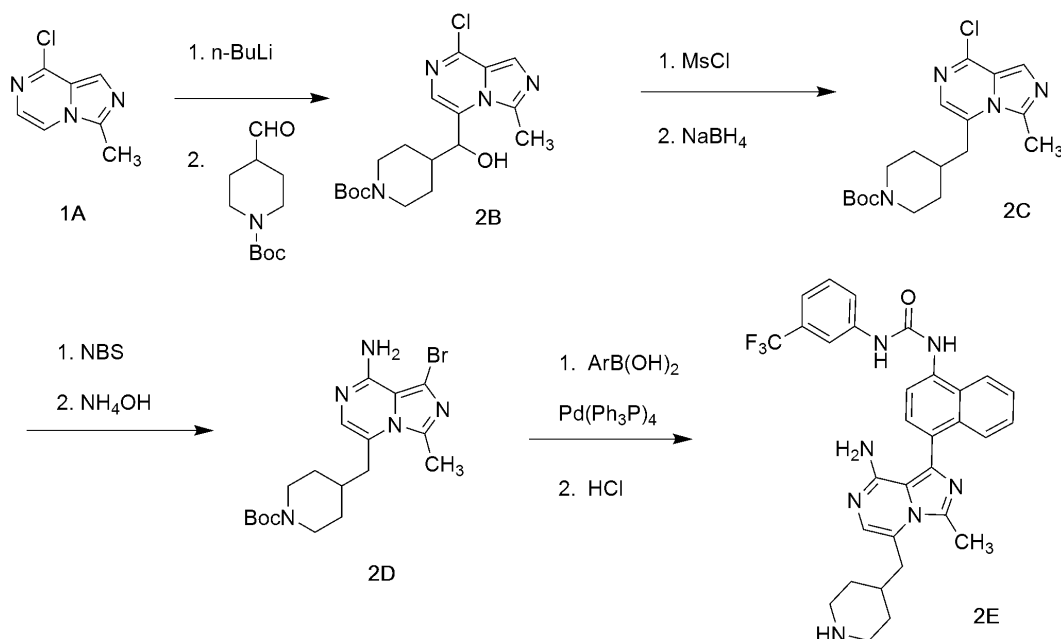
[0511] **실시예 8:** 8-아미노-3-메틸-N-[(3S)-1-메틸피페리딘-3-일]-1-[4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)나프탈렌-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-5-카복사마이드; ES-LCMS m/z 617.6 (M+H).

[0512] **실시예 9:** 8-아미노-3-메틸-N-[(3R)-1-메틸피페리딘-3-일]-1-[4-({[3-(트리플루오로메틸)페닐]카바모일}아미노)나프탈렌-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-5-카복사마이드; ES-LCMS m/z 617.6 (M+H).

[0513] **실시예 10:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아; ES-LCMS m/z 602.7 (M+H).

[0514] 다른 실시예에서, **2E**와 같은 알킬 유사체는 **반응식 2**에 개략된 바와 같이 제조 될 수 있다. 리튬화 8-클로로-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진을 알데히드로 켄칭하면 알코올 **2B**가 생성된다. 메실 클로라이드로 처리한 후, 수소 화붕소 나트륨으로 환원된 화합물 **2C**를 제공하고, 이는 브롬화, 암모니아 분해 및 Pd(0)-촉매화된 커플링 반응을 통해 수행되어 최종 생성물 **2E**를 수득한다.

[0515] **반응식 2:**



[0516]

[0517] **실시예 11:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페리딘-4-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 **2E**

[0518] **단계 1 :** n-BuLi (1.2 eq)의 용액을 THF 중 -78 °C 에서 8-클로로-3-메틸이미다조[1,5-a] 피라진 (2.0 g, 11.9

mmol)의 교반된 슬러리에 적가하였다 (0.2 M 용액을 제공하기 위해) 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 1-N-Boc-4-포르틸피페리딘(1.3 eq)을 적가하고 반응 혼합물을 추가 15분 동안 교반하고, 15 내지 20 분에 걸쳐 상온에서 NH_4Cl (5 mL, sat. aq)로 켄칭하고 냉각에서 실온으로 가온하여 제거하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 사용한 정제로 3.8 g (83 %)의 8-클로로-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-5-(N-Boc-피페리딘-4-일메틸)-메탄올 **2B**를 수득하였다.

[0519] **단계 2** : 8-클로로-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-5-(N-Boc- 피페리딘-4-일메틸)-메탄올 **2B** (1.0 g, 2.62 mmol) 및 TEA (1.3 eq)를 DCM에 용해시켰다. MsCl (1.2 eq)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 플래쉬 컬럼크로마토그래피를 통해 8-클로로-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-5-(N-Boc-피페리딘-4-일메틸)-메탄올 메실레이트 (0.9 g, 75%)를 수득하였다.

[0520] **단계 3** : 8-클로로-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-5-(N-Boc-피페리딘-4-일메틸)-메탄올 메실레이트 (20 mg, 0.044 mmol)를 DMF에 용해시키고, NaBH_4 (1.5 eq)를 용액에 적가하였다. 혼합물을 밤새 50 °C로 가열하였다. LC-MS를 통해 8-클로로-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-5-(N-Boc-피페리딘-4-일메틸) **2C** (31%)를 관찰하였다.

[0521] **단계 4** : 8-클로로-3-메틸이미다조 [1,5-a]피라진-5-(N-Boc-피페리딘-4-일메틸) **2C** (50 mg, 0.137 mmol)를 DMF (5 mL) 및 NBS에 용해시켰다 DMF 를 용매로 하는 (1.5 eq) 을 용액에 첨가 하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 원하는 화합물 8-클로로-1-브로모-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-5-(N-Boc-피페리딘-4-일메틸)을 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다.

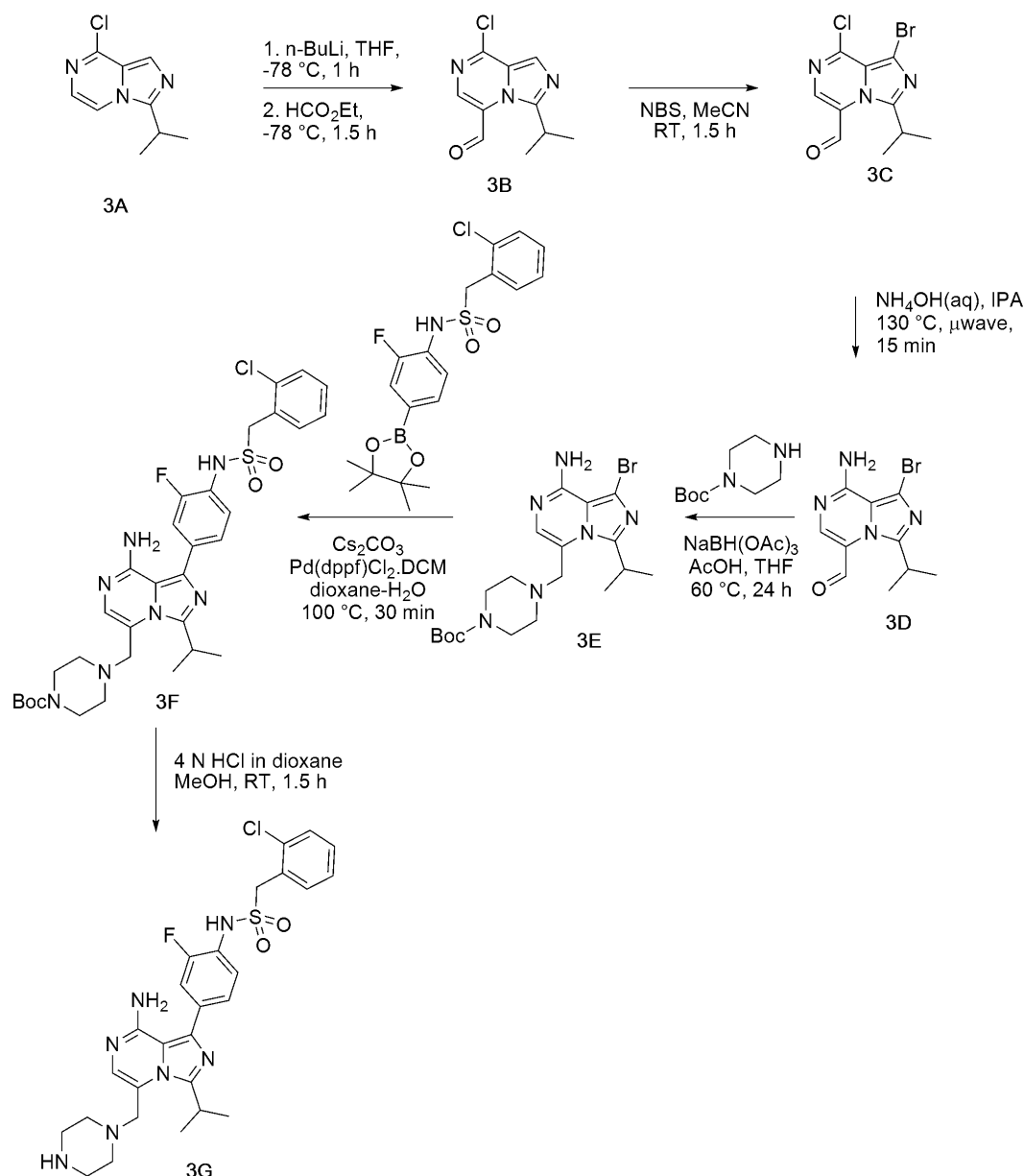
[0522] **단계 5** : 8-클로로-1-브로모-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-5-(N-Boc-피페리딘-4-일 메틸)을 1,4-디옥산에 용해시키고, 수산화암모늄을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100° C 에서 2시간 동안 마이크로파로 조사하고 8-아미노-1-브로모-3-메틸이미다조 [1,5-a]피라진-5-(N-Boc-피페리딘-4-일메틸) **2D**는 컬럼크로마토그래피에 의해 단리 하였다 (2 단계에 대해 35 mg, 60 %).

[0523] **단계 6** : 8-아미노-1-브로모-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-5-(N-Boc-피페리딘-4-일메틸) (120 mg, 0.28 mmol) **2D** 1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 나프탈렌 -1- 일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (1.5 eq) 및 Cs_2CO_3 (3 eq)를 DME (12 mL) 및 H_2O (3 mL)에 현탁시켰다. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로 웨이브에서 2시간 동안 90° C로 가열하였다. 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(N-Boc-피페리딘-4-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로 메틸)페닐]우레아 (100 mg, 54 %)를 컬럼크로마토그래피를 통해 수득하였다.

[0524] **단계 7** : 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(N-Boc-피페리딘-4-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로 메틸)페닐]우레아 (100 mg, 0.15 mmol)를 디옥산에 용해시키고, HCl (37%)을 용액에 적가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 원하는 화합물을 C-18 컬럼크로마토그래피 및 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페리딘-4-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로 메틸)페닐]우레아 히드로클로라이드 **2E**를 분리하였다 (25 mg, 29 % 수율). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.71-7.51 (m, 5H), 7.36 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.50 (d, 2H), 3.09-3.02 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.14 (m, 3H), 1.60 (m, 2H); ES-LCMS m/z 573.4 (M+H).

[0525]

반응식 3:



[0526]

[0527]

[0528]

본 발명의 다른 측면을 실시예하는 화합물은 **반응식 3**에 개시된 화학적 작용에 따라 제조될 수 있다. 8-클로로-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진 **3A**를 n-부틸 리튬으로 처리한 후 에틸 포르메이트로 처리하면 알데히드 **3B**가 생성된다. 브롬화 및 암모늄 히드록사이드와의 반응은 환원적으로 아민화되어 **3E**와 같은 아민 유도체를 제공할 수 있는 **3D**를 제공한다. Pd(0)-촉매 결합 및 탈보호는 최종 생성물 **3G**를 제공한다.

[0529]

실시예 36: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드 **3G**

[0530]

단계 1: 8-클로로-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-카바알데히드 **3B**

[0531]

-65° C에서 THF를 용매로 하는 8-클로로-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진 **3A** (1.00 g, 5.11 mmol)의 용액에 n-부틸리튬 용액 (THF를 용매로 하는 2.5 M 용액, 2.9 mL, 7.16 mmol) 온도를 -55° C 미만으로 유지하면서 생성된 암갈색 용액을 -78° C 에서 1 시간 동안 교반 한 다음, 에틸 포르메이트 (0.62mL, 7.67mmol)를 적가하고 혼합물을 -78° C 에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 결합한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 이소헥산 용매로 하는 0 내지 50% EtOAc로 용리시키면서 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **3B**를 황색 오일로 수득하고, 이를 정치시켜 결

정화시켰다 (900 mg, 79%). LC-MS (방법 1) : Rt = 1.06 분, m / z = 224.1[M(³⁵Cl)+H]⁺.

[0532] **단계 2:** 1-브로모-8-클로로-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-카바알데히드 **3C**

[0533] MeCN (20 mL)을 용매로 하는 8-클로로-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-카바알데히드 **3B** (900 mg, 4.02 mmol) 용액에 NBS (788 mg, 4.43 mmol)를 첨가하고 혼합물 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물 **3C**를 황색 고체로서 수득하였다(1.23 g, 100%). LC-MS (방법 1) : Rt = 1.29 분, m / z = 302.0 [M(³⁵Cl⁷⁹Br)+H]⁺.

[0534] **단계 3:** 8-아미노-1-브로모-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-카바알데히드 **3D**

[0535] IPA (3 mL)를 용매로 하는 1-브로모-8-클로로-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-카바 알데히드 **3C** (1.23 g, 4.07 mmol) 및 수성 암모늄 히드록사이드 용액 (33%, 3 mL)을 130° C 에서 15분 동안 마이크로파에서 가열하였다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 결합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 이소헥산 용매로 하는 0 내지 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **3D** (535 mg, 47%)를 수득하였다. LC-MS (방법 1) : Rt = 0.95 min, m/z = 283.1 [M(⁷⁹Br)+H]⁺.

[0536] **단계 4 :** tert-부틸 4-((8-아미노-1-브로모-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트 **3E**

[0537] 8-아미노-1-브로모-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-카바알데히드 **3D** (468 mg, 1.65 mmol), 1-N-Boc-피페라진 (770 mg, 4.13 mmol) 및 THF (10 mL)를 용매로 하는 아세트산 (0.19 mL, 3.31 mmol)을 60° C 에서 10 분 동안 교반하였다. 이어서 나트륨 트리아세톡 시보로하이드라이드 (1.051 g, 4.96 mmol)를 첨가하고 혼합물을 60° C 에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응물을 이소헥산을 용매로 하는 0 내지 100% EtOAc로 용리시키면서, 실리카-겔 크로마토그래피에 의해 정제한 다음, DCM 중 0 내지 4% MeOH로 용리시키면서, 실리카-겔 크로마토그래피에 의해 재정제하여 표제 화합물 **3E** (206 mg, 28 %). LC-MS (방법 1) : Rt = 1.01 min, m/z = 453.3 [M(⁷⁹Br)+H]⁺.

[0538] **단계 5 :** tert-부틸 4-((8-아미노-1-(4-((2-클로로페닐)메틸)설폰아미도)-3-플루오로페닐) -3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트 **3F**

[0539] tert-부틸 4-((8-아미노-1-브로모-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일)을 사용하여 실시예 169, 단계 3에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물 **3F**를 제조 하였다. tert-부틸 4-((8-아미노-1-브로모-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트 **3E** (100 mg, 0.221 mmol)로 생성물 **3F** (124 mg, 84%)를 수득하였다. LC-MS (방법 1) : Rt = 1.17 min, m/z = 672.5 [M(³⁵Cl)+H]⁺.

[0540] **단계 6 :** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a] 피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드 **3G**

[0541] tert-부틸 4-((8-아미노-1-(4-((2-클로로페닐)메틸)설폰아미도)-3-플루오로페닐) -3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트 **3F** (124 mg, 0.184 mmol) 및 1,4-디옥산 (1 mL, 4.0 mmol)을 용매로 하는 4 N HCl을 1.5 시간 동안 상온에서 교반하였다. 용액을 진공에서 농축시키고 잔류물을 메탄올에 용해시키고 MeOH 중 2 N NH₃로 용리시키면서 SCX-2 카트리지를 통과시켰다. 잔류물을 MDAP (방법 B)로 정제하고, 생성물을 MeOH 중 2 N NH₃로 용리시키면서, SCX-2 카트리지로 다시 통과시켜 표제 화합물 **3F** (45 mg, 43%)를 제공하였다. QC LC-MS (방법 3) : Rt = 2.50 min, m/z = 572.3 [M(³⁵Cl)+H]⁺.

[0542] 하기 실시예는 실시예 36과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다 :

[0543] **실시예 12:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[0544] **실시예 13:** 3-(4-{8-아미노-5-[(4-아미노피페리딘-1-일)메틸]-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-

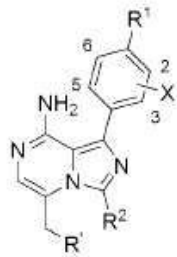
[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

- [0545] **실시예 14:**
3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-{{(피페리딘-4-일)아미노}메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0546] **실시예 15:** 3-[4-(8-아미노-5-{{(3R)-3-아미노피페리딘-1-일}메틸}-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0547] **실시예 16:** 3-[4-(8-아미노-5-{{(3S)-3-아미노피페리딘-1-일}메틸}-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0548] **실시예 17:**
3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-{{(피페리딘-3-일)아미노}메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0549] **실시예 18:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-{{(3S)-피페리딘-3-일}아미노}메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0550] **실시예 19:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0551] **실시예 20:** 3-{4-[8-아미노-3-에틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0552] **실시예 21:** 3-{4-[8-아미노-5-(피페라진-1-일메틸)-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0553] **실시예 22:** 3-(4-{8-아미노-3-에틸-5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0554] **실시예 23:** 3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-{4-(메틸아미노)피페리딘-1-일}메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0555] **실시예 24:** 3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-{{(3R)-3-메틸피페라진-1-일}메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0556] **실시예 25:** 3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-{{(3S)-3-메틸피페라진-1-일}메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0557] **실시예 26:** 3-[4-(8-아미노-5-{{(3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일}메틸}-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0558] **실시예 27:** 3-[4-(8-아미노-3-에틸-5-{{(3R)-3-메틸피페라진-1-일}메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0559] **실시예 28:** 3-[4-(8-아미노-3-에틸-5-{{(3S)-3-메틸피페라진-1-일}메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0560] **실시예 29:** 3-{4-[8-아미노-5-(1,4-디아제판-1-일메틸)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0561] **실시예 30:** 3-[4-(8-아미노-5-{2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일메틸}-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0562] **실시예 31:** 3-[4-(8-아미노-3-메틸-5-{옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일메틸}이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일]-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0563] **실시예 32:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(3-플루오로페닐)우레아
- [0564] **실시예 33:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(3-메

틸페닐)우레아

- [0565] **실시예 34:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오로페닐}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0566] **실시예 35:** 3-{4-[8-아미노-3-에틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오로페닐}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0567] **실시예 36:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드
- [0568] **실시예 37:** 3-이소프로필-1-(4-((7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민
- [0569] **실시예 38:** 2-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아마이드;
- [0570] **실시예 204:** 1-[(8-아미노-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)메틸]피페리딘-4-아민
- [0571] **실시예 205:** (3S)-1-[(8-아미노-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)메틸]피페리딘-3-아민

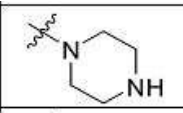
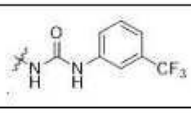
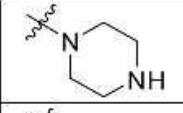
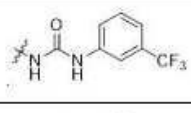
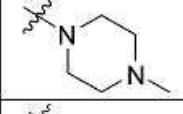
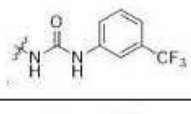
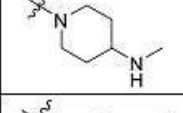
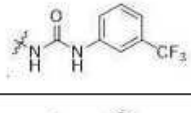
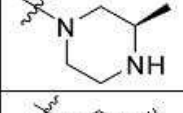
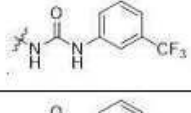
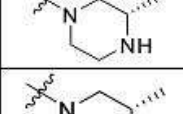
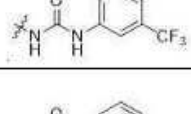
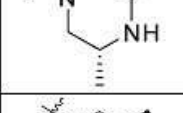
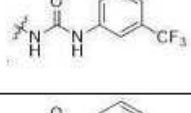
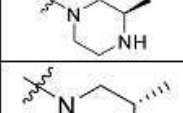
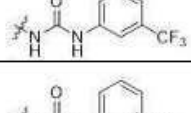
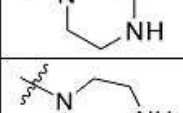
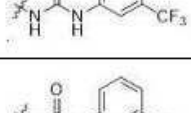
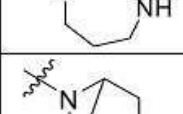
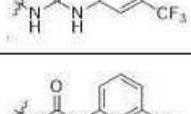
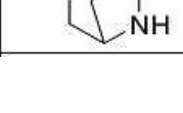
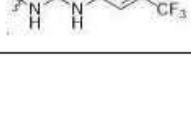
표 1



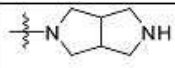
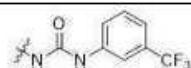
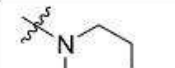
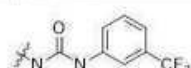
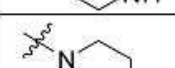
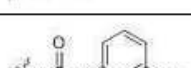
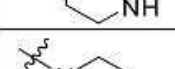
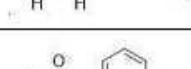
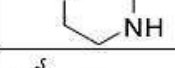
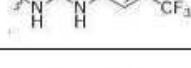
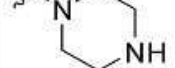
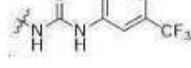
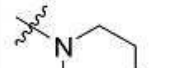
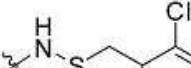
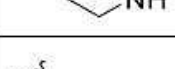
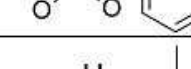
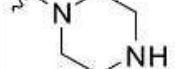
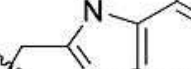
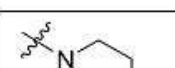

[0572]

실시예	R'	R ²	X	R ¹	LCMS m/z (M+H)
12		CH ₃	2,3-(C ₆ H ₄)		574.7
13		CH ₃	2,3-(C ₆ H ₄)		589.4
14		CH ₃	2,3-(C ₆ H ₄)		589.3
15		CH ₃	2,3-(C ₆ H ₄)		589.4
16		CH ₃	2,3-(C ₆ H ₄)		589.3
17		CH ₃	2,3-(C ₆ H ₄)		589.3
18		CH ₃	2,3-(C ₆ H ₄)		589.4
19		CH ₃	2,3-(C ₆ H ₄)		589.1

[0573]

20		CH_2CH_3	2,3-(C_4H_4)		589.3
21		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2,3-(C_4H_4)		603.5
22		CH_2CH_3	2,3-(C_4H_4)		603.6
23		CH_3	2,3-(C_4H_4)		603.6
24		CH_3	2,3-(C_4H_4)		589.2
25		CH_3	2,3-(C_4H_4)		589.3
26		CH_3	2,3-(C_4H_4)		603.1
27		CH_2CH_3	2,3-(C_4H_4)		602.8
28		CH_2CH_3	2,3-(C_4H_4)		603.3
29		CH_3	2,3-(C_4H_4)		589.4
30		CH_3	2,3-(C_4H_4)		586.9

[0574]

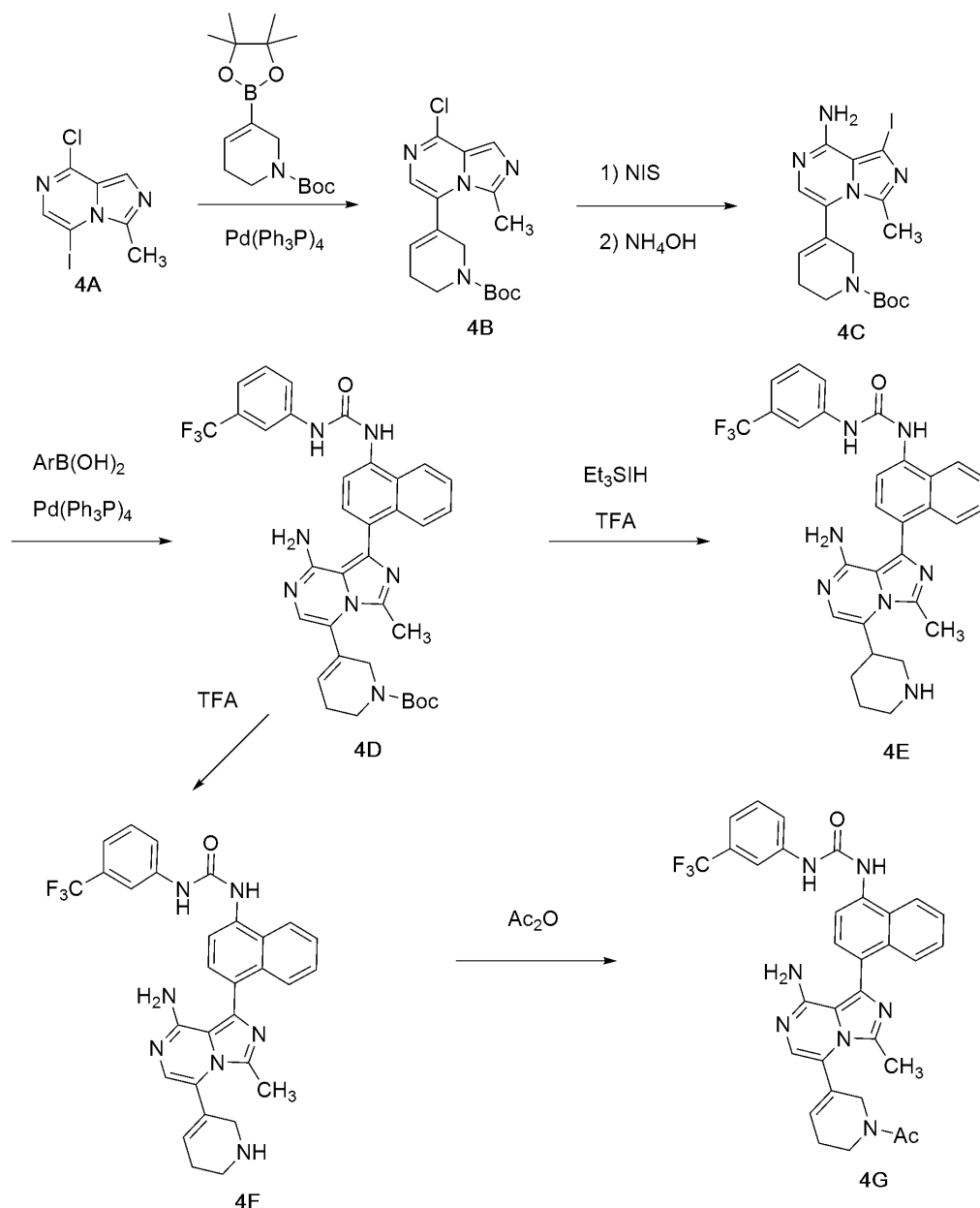
31		CH ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		600.6
32		CH ₂	3-F		525.6
33		CH ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		521.6
34		CH ₂	3-F		543.0
35		CH ₂ CH ₂	3-F		557.0
36		CH(CH ₃) ₂	2-F		572.3
37		CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		545.5
38		CH ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		575.6
204		CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		559.4
205		CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		559.4

[0575]

[0576]

본 발명의 다른 측면에서 화합물은 반응식 4에 개시된 화학적 작용을 통해 제조 될 수 있다. 8-클로로-5-요오도-3-메틸-이미다조[1,5-a]피라진 **4A**와 Pd(0)-촉매화 된 커플링 비닐 또는 아릴보로네이트는 C-5 치환된 비닐 유사체 **4B**를 제공한다. 요오드화 후 수산화 암모늄으로 처리하면 **4C**가 생성되는데, 이는 아릴 보로 네이트와의 제 2 Pd(0)-촉매화 커플링되어 **4D**를 제공한다. TFA로 탈 보호하면 아세틸 화되어 **4G**를 생성할 수 있는 비닐 유사체 **4F**를 수득한다. 대안적으로, TFA를 용매로 하는 **4D**와 트리에틸실란의 반응은 유사체 **4E**를 감소시킨다.

[0577] 반응식 4:



[0578]

[0579] 실시예 39: 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 4F

[0580] 단계 1 : 8-클로로-5-요오도-3-메틸-이미다조[1,5-a]피라진 4A (760 mg, 2.59 mmol), tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트 (800 mg, 2.59 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.50 g, 7.77 mmol) DME (120 mL) 및 H_2O (30 mL) 용매에 현탁시켰다. $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (150 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브에서 0.5 시간 동안 60°C 로 가열하였다. 목적 화합물 8-클로로-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-5-N-Boc-(1,2,5,6-테트라히드로피리딘) 4B (500 mg, 55 %)를 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하였다.

[0581] 단계 2 : 8-클로로-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-5-N-Boc-(1,2,5,6-테트라히드로피리딘) 4B (1.3 g, 3.73 mmol)를 DMF (5 mL)에 용해시키고, DMF 를 용매로 하는 NIS (2 eq)를 용액에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 55°C 로 가열하였다. 목적 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제한 다음 1,4-디옥산에 용해시키고, 암모니아를 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C 에서 2시간 동안 마이크로파로 조사하였다. 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여 8-아미노-3-요오도-이미다조[1,5-a]피라진-5-N-Boc-(1,2,5,6-테트라히드로피리딘) 4C의 610 mg 전체 (36%)를 수득하였다.

[0582] 단계3: 8-아미노-3-요오도-이미다조[1,5-a]피라진-5-N-Boc-(1,2,5,6-테트라히드로피리딘) (610 mg, 1.34 mmol)

4C, 1- (4-(4,4,5,5- 테트라메틸-1,3,2-디옥사 보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (1.0 eq) 및 Cs_2CO_3 (4 eq)을 DME (1 mL) 및 H_2O (0.25 mL) 용매에 현탁시켰다. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05.eq)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브에서 60 분 동안 100°C 로 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 농축 건조했다. 잔류물을 실리카 겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(N-Boc-(1,2,5,6-테트라히드로 피리딘)-이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 (250 mg, 29 %) **4D** 고체로서 200 mg을 DCM 및 TFA에 용해시켰다 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, 용매를 제거하고 잔류물을 포화 NaHCO_3 로 중화시켰다. 원하는 화합물 **4F**를 C-18 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 80 mg의 최종 생성물 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)이미다조[1,5-a] 피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐] 우레아, ES-LCMS m/z 558.5 (M + H)를 제공하였다.

[0583] **실시예 40:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피페리딘-3-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 **4E**

[0584] 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(N-Boc-(1,2,5,6-테트라히드로피리딘)-이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 **4D** (280 mg)를 TFA에 용해시키고 트리에틸실란 (10 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 농축 및 정제하여 50 mg의 표제 화합물 **4E** ES-LCMS m/z 560.7 (M+H)를 제공하였다.

[0585] **실시예 43:** 3-{4-[5-(1-아세틸-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-8-아미노-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 **4G**

[0586] 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1,2,5,6- 테트라히드로피리딘-3-일)이미다조[1,5-a]피라진-1- 일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 **4F** (80 mg) 및 18-크라운-6 (2.0 eq)을 0°C 에서 DCM 을 용매로 하는 0.5 M Ac_2O (4 mL) 에 용해시켰다. TEA (1.5 eq)를 첨가하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 정제하여 32 mg의 원하는 생성물 **4G** ES-LCMS m/z 600.6 (M+H)을 수득하였다.

[0587] 아래의 예는 유사한 절차를 사용하여 제조되었다.

[0588] **실시예 41:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아, ES-LCMS m/z 558.7 (M+H).

[0589] **실시예 42:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오로페닐}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아, ES-LCMS m/z 526.5 (M+H).

[0590] **실시예 44:** 3-{4-[5-(1-아세틸피페리딘-3-일)-8-아미노-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아, ES-LCMS m/z 602.6 (M+H).

[0591] **실시예 45:** 3-{4-[5-(1-아세틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-8-아미노-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오로페닐}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아, ES-LCMS m/z 568.6 (M+H).

[0592] **실시예 46:** 3-{4-[8-아미노-5-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아, ES-LCMS m/z 557.6 (M+H).

[0593] **실시예 47:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아, ES-LCMS m/z 571.2 (M+H).

[0594] **실시예 48:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(피리딘-3-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아, ES-LCMS m/z 553.7 (M+H).

[0595] **실시예 49:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[1-(프로프-2-엔오일)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아, ES-LCMS m/z 612.3 (M+H).

[0596] **실시예 50:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노페닐)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아, ES-LCMS m/z 568.5 (M+H).

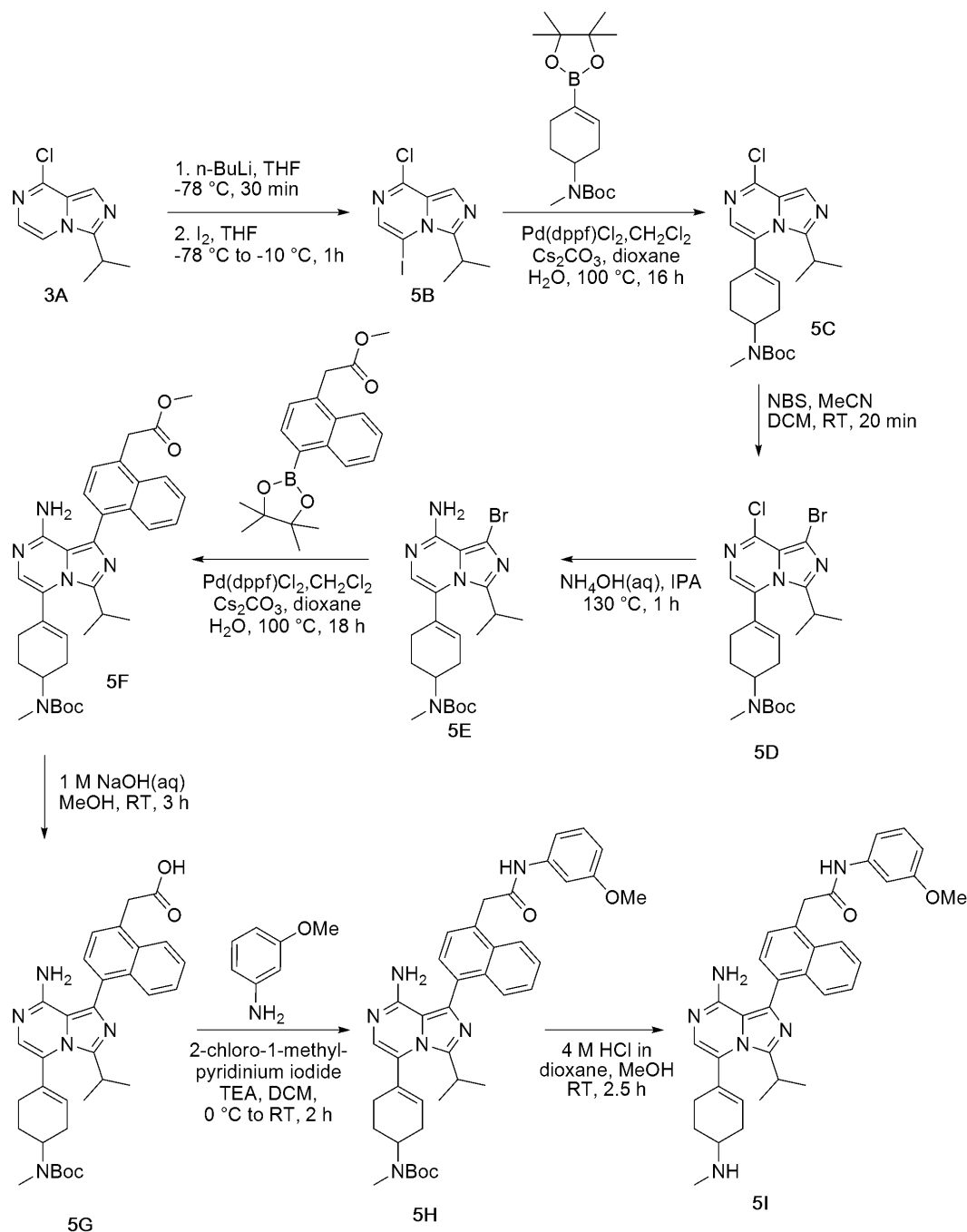
[0597] **실시예 51:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-

[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아, ES-LCMS m/z 557.3 (M+H).

- [0598] **실시예 52:** 3-{4-[8-아미노-5-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아, ES-LCMS m/z 569.3 (ES-).
- [0599] **실시예 53:** 3-{4-[8-아미노-5-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아, ES-LCMS m/z 570.7 (M+H).
- [0600] **실시예 54:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아, ES-LCMS m/z 625.7 (M+H).
- [0601] **실시예 55:** 3-{4-[8-아미노-3-메틸-5-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아, ES-LCMS m/z 608.7 (M+H).
- [0602] **실시예 56:** 3-{4-[8-아미노-5-(2-아미노피리딘-4-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아, ES-LCMS m/z 569.2 (M+H).

[0603]

반응식 5:



[0604]

[0605]

본 발명의 추가 화합물은 반응식 5에 개시된 화학적 작용에 따라 제조될 수 있다. 8-클로로-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진 3A를 n-부틸리튬으로 처리한 후 요오드로 퀀칭하여 요오도-중간체 5B를 수득하고, 이는 비닐 또는 아릴보로 네이트와의 Pd (0)-촉매화된 커플링을 거쳐서 5C와 같은 커플링 생성물을 제공할 수 있다. 브롬화 및 암모늄 히드록사이드와의 반응은 5E를 제공하며, 이는 아릴보로 네이트와의 다른 Pd(0)-촉매화된 커플링을 거쳐 5F를 제공한다. 에스테르의 가수 분해는 다양한 아민에 결합되어 5H와 같은 아마이드를 형성할 수 있는 산 5G를 제공한다. 산 탈보호는 최종 생성물 5I를 제공한다.

[0606]

실시예 71: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-메톡시페닐)아세트아마이드 5I

[0607]

단계 1 : 8-클로로-5-요오도-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진 5B

[0608]

질소하에서 -78° C에서 건조 THF (300 mL)에서 8-클로로-3-이소프로필이미다조[1,5-a] 피라진 (31 g, 158.5 mmol)의 교반된 용액에 내부 온도를 -65° C 미만으로 유지하는, n-부틸리튬 (헥세인 용매에서 2.5 M, 82.4 mL,

206 mmol) 을 첨가하였다. 30분 동안 교반 한 후, THF (50 mL)를 용매로 하는 요오드 용액 (56.3 g, 221.8 mmol)을 첨가하는 동안 내부 온도를 -65° C 미만으로 유지하면서 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 현탁액을 -10° C 로 가온하면서 1 시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭하고 2-메틸테트라히드로퓨란 (x3)으로 추출하였다. 결합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM를 용매로 하는 0 내지 20% EtOAc로 용리시키면서 실리카-겔 패드를 통과시켜 정제하여 오렌지색 고체를 수득하고, 이를 Et₂O 로 연화 처리하여 표제 화합물 **5B**를 황색 고체(41.2 g, 81 %)로 수득하였다(41.2 g, 81%). LC-MS: Rt = 1.29 min, m/z = 322.0 [M+H]⁺

[0609] **단계 2** : tert-부틸 (4-(8-클로로-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 **5C**

[0610] 디옥산 (500mL)과 물 (100mL)의 혼합물을 용매로 하는 8-클로로-5-요오도-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진의 혼합물 **5B** 32.5 g, 101.1 mmol), tert- 부틸 메틸 (4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일) 카바메이트 (35.8 g, 106.15 mmol), PdCl₂(dppf).DCM (8.3g, 10.1mmol) 및 탄산세슘 (65.9g, 202.2mmol) 혼합물을 16시간 동안 100° C로 가열하기 전에 초음파 처리로 아르곤으로 퍼지했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc (x2)로 추출하고, 결합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 건조 (MgSO₄), 여과 및 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 이소 헥산을 용매로 하는 0 내지 50% EtOAc로 용리시키면서 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 고체를 수득하고, 이를 Et₂O로 연화 처리하여 표제 화합물 **5C**를 황색 고체(22.1 g, 54 %)로 수득하였다. LC-MS : Rt = 1.55 min, m / z = 405.4 [M + H]⁺.

[0611] **단계 3** : tert-부틸 (4-(1-브로모-8-클로로-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일) 사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 **5D**

[0612] tert- 부틸 (4-(8-클로로-3-이소프로필이미다조[1,5-a] 피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1- 일)(메틸)카바메이트 **5C** (22.1g)의 교반된 현탁액으로 MeCN (200 mL) 중 54.58 mmol)에 NBS (10.69 g, 60.03 mmol)를 첨가하였다. 15 분 후, 대부분의 고체가 용해되어 미세 침전물이 방출되었다. 용해도를 향상시키기 위해 DCM (20 mL)을 첨가하고 추가 5 분 후 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 물로 연화 처리하고, 고체를 여과에 의해 수집하고 진공에서 건조시켜 표제 화합물 **5D**를 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다 (24.8 g, 94 %). LC-MS: Rt = 1.69 min, m/z = 483.3 [M(⁷⁹Br)+H]⁺.

[0613] **단계 4** : tert-부틸 (4-(8-아미노-1-브로모-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일) 사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 **5E**

[0614] 반응물을 9 개의 마이크로 웨이브 바이알로 나누었다: [1 : 1] IPA: 암모니아 (180 mL)를 용매로 하는 tert-부틸 (4-(1-브로모-8-클로로-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 현탁액 **5D** (24.8 g, 51.2 mmol) 를 130° C 에서 1 시간 동안 마이크로파 조사하에 가열하였다. 결합한 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc (x2)로 추출하고 결합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 건조 (MgSO₄), 여과 및 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 Et₂O로 연화 처리하여 표제 화합물 **5E**를 담황색 고체(18 g, 76 %)로서 제 공하였다. LC-MS: Rt = 1.01 min, m/z = 464.3 [M(⁷⁹Br)+H]⁺

[0615] **단계 5** : 메틸 2-(4-(8-아미노-5-(4-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로헥스 -1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)아세테이트 **5F**

[0616] 디옥산 (15 mL) 및 물 (2.9 mL) 혼합물을 용매로 하는 tert-부틸 (4-(1-브로모-8-클로로-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 **5E** (2.4 g, 5.2 mmol), 메틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)아세테이트 (1.70 g, 5.2 mmol), PdCl₂(dppf).DCM (378 mg, 0.52 mmol) 및 탄산 세슘 (2.5 g, 7.7 mmol)의 용액을 100° C로 18시간 동안 가열하기 전에 질소로 퍼지하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 이소헥산을 용매로 하는 0 내지 100% EtOAc로 용리시키면서 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 **5F** (1.9 g, 63%)를 수득하였다. LC-MS: Rt = 1.29 min, m/z = 584.3 [M+H]⁺

[0617] **단계 6** : 2-(4-(8-아미노-5-(4-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다

조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)아세트산 **5G**

[0618] MeOH (15 mL)를 용매로 하는 메틸 2-(4-(8-아미노-5-(4-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3- 이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)아세테이트 **5F** (1.9 g, 3.2 mmol)의 교반된 용액에 1 M 수성 NaOH (8 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 초음파 처리하여 용해를 돕는다. 3 시간 후, 반응물을 진공에서 농축시키고, 건조 (MgSO₄) 전, EtOAc (x3)로 추출하고, 여과하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물 **5G**를 갈색 고체 (1.5 g, 82 %)로서 수득 하였다. LC-MS: Rt = 1.24 min, m/z = 570.3 [M+H]⁺.

[0619] **단계 7** : tert-부틸 (4-(8-아미노-3-이소프로필-1-(4-(2-((3-메톡시페닐)아미노)-2-옥소 에틸)나프탈렌-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바 메이트 **5H**

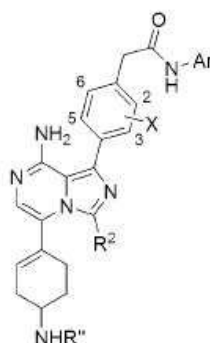
[0620] DCM (3.5 mL) 을 용매로 하는 0° C의 2-(4-(8- 아미노-5-(4-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)아세트산 **5G** (115 mg, 0.20 mmol)에 2-클로로-1-메틸피리 디늄요오다이드 (77 mg, 0.30 mmol), TEA (0.14 mL, 1.00 mmol)에 이어서 3-메톡시아닐린 (68 μL, 0.61 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 1 M 수성 HCl을 첨가하고 혼합물을 DCM (2x)으로 추출하였다. 결합한 유기 추출물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 0 내지 100% EtOAc/헥산으로 용리시키는 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **5H** (80 mg, 59%)를 수득하였다. LC-MS: Rt = 3.22 min, m/z = 675.3 [M+H]⁺.

[0621] **단계 8** : 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-메톡시페닐)아세트아마이드(실시예 71) **5I**

[0622] 메탄올 (4mL) 을 용매로 하는 tert-부틸 (4-(8-아미노-3-이소프로필-1-(4-(2-((3-메톡시페닐)아미노)-2-옥소 에틸)나프탈렌-1-일) 이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 **5H** (80mg, 0.12mmol)에 1,4- 디옥산(1 mL) 을 용매로 하는 4 M HCl을 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 2.5 시간 동안 교반 하였다. 용매를 진공에서 농축시키고, 잔류물을 SCX-2 카트리지 (5 g)로 통과시켰다. 염기성 분획을 진공에서 농축시키고 잔류물을 MDAP로 정제하여 표제 화합물 (42 mg, 62 %)을 제공하였다. QC LC-MS (방법 2) : Rt = 3.13 min, m/z = 575.4 [M+H]⁺.

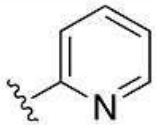
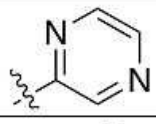
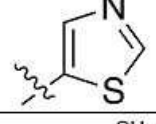
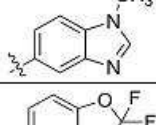
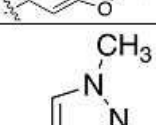
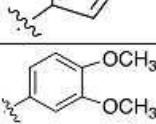
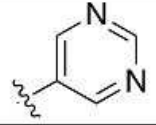
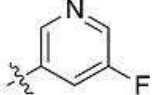

[0623] 표 2의 하기 실시예는 실시예 71과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 4-브로 모나프틸아세테이트 일부 (moiety)를 적절한 5-브로모나프틸아세테이트로 대체하는 유사한 방식 또는 치환된 4- 브로모페닐아세테이트로 다른 중심 링커를 제조하였다.

표 2



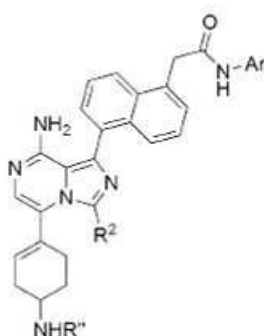
실시예	R'	R ²	X	Ar	LCMS m/z (M+H)	HPLC Rt (min)/방법
57	H	CH ₃	2,3-(C ₂ H ₄)	3-CF ₃ -Ph	571.2	2.57/1
58	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2,3-(C ₂ H ₄)	3-CF ₃ -Ph	599.5	7.3/1
59	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-CF ₃ -Ph	613.3	2.66/1
60	CH ₃	CH ₃	2,3-(C ₂ H ₄)	3-CF ₃ -Ph	585.7	7.25/1
61	CH ₃	CH ₃	3-F	3-CF ₃ -Ph	553.7	5.04/1
62	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	Ph	545.4	2.99/2
63	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	3-F-Ph	531.4	2.94/2
64	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-F-Ph	563.5	3.07/2
65	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-F-5-CH ₃ O-Ph	593.5	3.00/2
66	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	Ph	513.3	2.58/1
67	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-F-5-CN-Ph	588.5	2.98/2
68	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₂ H ₄)		546.4	2.96/2
69	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₂ H ₄)		576.4	2.87/2
70	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-CN-Ph	570.4	3.10/2

[0624]

72	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		546.4	2.82/2
73	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		547.4	2.49/1
74	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		552.4	2.32/1
75	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		599.6	2.20/1
76	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		625.3	2.64/1
77	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		549.3	2.29/1
78	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		605.6	2.44/1
79	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		547.3	2.28/1
80	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		564.4	2.40/1

[0625]

【표 2 (계속된)】



실시예	R ¹	R ²	Ar	LCMS m/z (M+H)	HPLC Rt (min)/방법
81	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		563.5	2.94/2
82	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		545.3	2.87/2

[0626]

[0627]

실시예 57: 2-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트아마이드

[0628]

실시예 58: 2-(4-(8-아미노-3-에틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아마이드

[0629]

실시예 59: 2-(4-(8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아마이드

[0630]

실시예 60: 2-(4-(8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아마이드

[0631]

실시예 61: 2-(4-(8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아마이드

[0632]

실시예 62: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-페닐아세트아마이드

[0633]

실시예 63: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드

[0634]

실시예 64: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드

[0635]

실시예 65: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-플루오로-5-메톡시페닐)아세트아마이드

[0636]

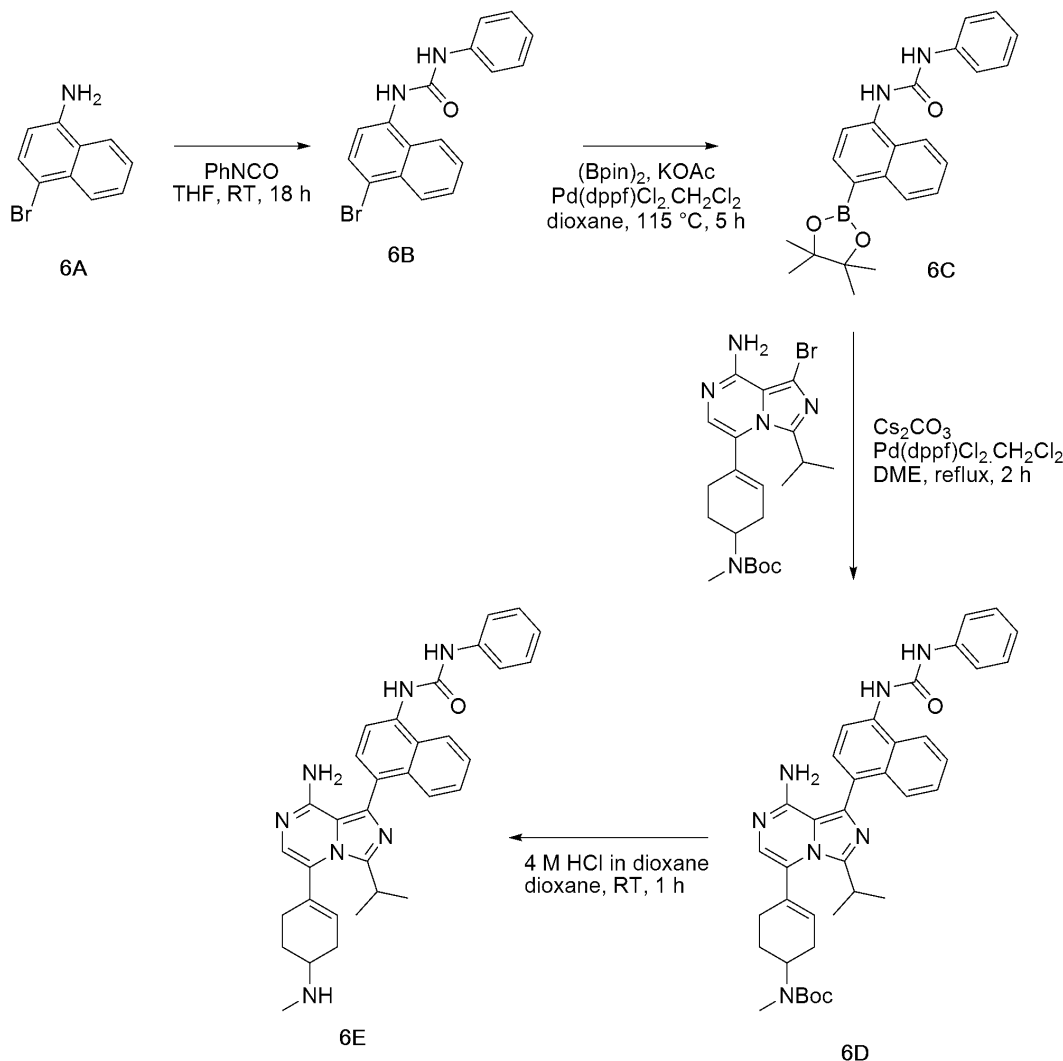
실시예 66: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-N-페닐아세트아마이드

[0637]

실시예 67: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-시아노-5-플루오로페닐)아세트아마이드

- [0638] 실시예 68: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(피리딘-2-일)아세트아마이드;
- [0639] 실시예 69: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(5-메톡시피리딘-3-일)아세트아마이드
- [0640] 실시예 70: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-시아노페닐)아세트아마이드
- [0641] 실시예 71: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-메톡시페닐)아세트아마이드
- [0642] 실시예 72: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(피리딘-3-일)아세트아마이드
- [0643] 실시예 73: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(피라진-2-일)아세트아마이드
- [0644] 실시예 74: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(티아졸-5-일)아세트아마이드
- [0645] 실시예 75: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)아세트아마이드
- [0646] 실시예 76: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)아세트아마이드
- [0647] 실시예 77: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)아세트아마이드
- [0648] 실시예 78: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3,4-디메톡시페닐)아세트아마이드
- [0649] 실시예 79: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(피리미딘-5-일)아세트아마이드
- [0650] 실시예 80: 2-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(5-플루오로피리딘-3-일)아세트아마이드
- [0651] 실시예 81: 2-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드
- [0652] 실시예 82: 2-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-N-페닐아세트아마이드

[0653] 반응식 6 :



[0654]

[0655] 본 발명의 다른 화합물 세트는 반응식 6에 개시된 화학에 따라 제조될 수 있다. 페닐 이소시아네이트와 같은 이소시아네이트로 4-브로모나프탈렌-1-아민 6A를 처리하면 우레아 중간체 6B가 생성되며, 이는 표준 조건을 사용하여 보로네이트 6C로 전환될 수 있다. 6C는 이전과 같이 헤테로사이클릭 브로마이드와 Pd(0)-촉매화된 커플링을 겪어 6D와 같은 커플링 생성물을 제공한다. 산 탈보호는 최종 생성물 6E를 제공한다.

[0656] 실시예 121: 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a] 피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아 6E

[0657] 단계 1 : 1-(4-브로모나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아 6B

[0658] THF (50 mL)를 용매로 하는 4-브로모나프탈렌-1-아민 (5.0 g, 22.5 mmol)의 용액에 페닐 이소시아네이트 (2.57 mL, 23.6 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Et₂O 로 희석하고, 고체 침전물을 여과로 수집하여 표제 화합물 6B를 황갈색 고체로서 수득하였다 (7.4 g, 96 %). QC LC-MS (방법 1) : Rt = 3.88 min, m/z = 341.1 [M(⁷⁹Br)+H]⁺.

[0659] 단계 2 : 1-페닐-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)우레아 6C

[0660] 1,4-디옥산 (40 mL, 사용 전 10 분 동안 질소로 퍼지) 을 용매로 하는 1-(4-브로모나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아 6B (2.50 g, 7.33 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (1.87 g, 8.06 mmol), PdCl₂(dppf)·DCM (0.27 g, 0.40 mmol) 및 칼륨 아세테이트 (1.31 g, 14.7 mmol)의 교반 혼합물을 115° C 에서 5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축한 다음 EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 이소헥산을 용매로 하는 0 내지 100% EtOAc로 용리시키면서, 실리카-겔 크로마토그래

피로 정제하여 표제 화합물 **6C**를 고체(2.27 g, 80 %)로 수득하였다. LC-MS: Rt = 1.72 min, m/z = 389.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 4H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 1.43 (s, 12H).

[0661] **단계 3** : tert-부틸 (4-(8-아미노-3-이소프로필-1-(4-(3-페닐우레이도)나프탈렌-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 **6D**

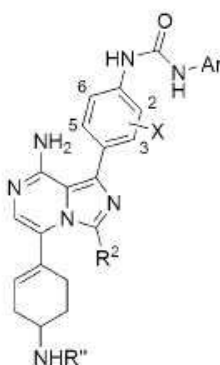
[0662] DME(3 mL) 을 용매로 하는 교반된 tert-부틸 (4-(8-아미노-1-브로모-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 **5E** (100 mg, 0.22 mmol), 1-페닐-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)우레아 **6C** (92 mg, 0.24 mmol), PdCl₂(dppf).DCM (9 mg, 0.01 mmol) 및 탄산 세슘 (211 mg, 0.65 mmol)을 질소로 퍼지하기 전에 2 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 건조 (MgSO₄)하기 전에 물로 세척하고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 이소헥산을 용매로 하는 잔류물을 0 내지 100% EtOAc로 용리시키면서, 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **6D**를 황색/녹색 고체(80 mg, 56 %)로서 수득하였다. LC-MS Rt = 1.31 min, m/z = 646.4 [M+H]⁺.

[0663] **단계 4** : 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아 (실시예 121) **6E**

[0664] 디옥산 (2 mL)를 용매로 하는 교반된 tert-부틸 (4-(8-아미노-3-이소프로필-1-(4-(3-페닐우레이도)나프탈렌-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 **6D** (80 mg, 0.12 mmol)를 디옥산 (1 mL) 중 4 M HCl에 적가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 생성된 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃로 교반하였다. 유기층을 수집하고 진공에서 농축하고 잔류물을 MDAP로 정제하여 표제 화합물 **6E**를 황색 고체 (22 mg, 34 %)로서 수득하였다. QC LC-MS (Method 1): Rt = 2.48 min, m/z = 546.5 [M+H]⁺.

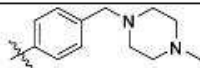
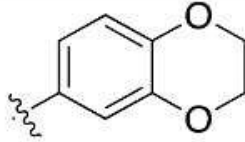
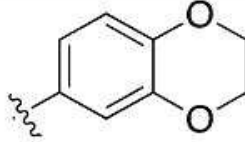
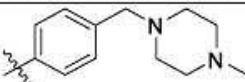
[0665] 표 3의 하기 실시예는 실시예 121과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 4-브로모나프탈렌-1-아민을 5-브로모나프틸아민, 5-브로모이소퀴놀린 또는 치환된 4-브로모아닐린으로 4-브로모나프탈렌-1-아민을 대체함으로써 유사한 방법으로 다른 중앙 링커를 제조하였다.

표 3

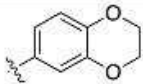
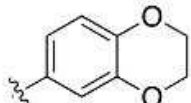
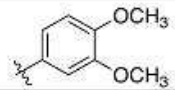
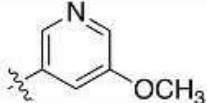
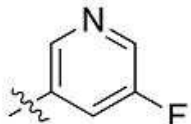
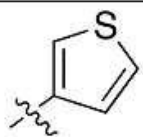


실시예	R''	R'	X	Ar	LCMS m/z (M+H)
83	H	CH ₃	2,3-(C ₆ H ₄)	3-CF ₃ -Ph	572.4
84	CH ₃	CH ₃	2,3-(C ₆ H ₄)	3-CF ₃ -Ph	586.7
85	H	CH ₂ CH ₃	2,3-(C ₆ H ₄)	3-CF ₃ -Ph	586.4
86	H	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	3-CF ₃ -Ph	599.8
87	H	CH ₃	2,3-(C ₆ H ₄)	Ph	503.0 (ES-)
88	H	CH ₃	2,3-(C ₆ H ₄)	3-5-(CF ₃) ₂ -Ph	641.5

[0666]

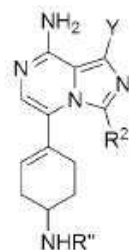
89	H	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-5-(CH ₂) ₂ -Ph	532.6
90	H	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-CF ₃ -4-Cl-Ph	606.4
91	H	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	CH ₂ -Ph	518.2
92	H	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	CH ₂ -(4-CH ₃ -Ph)	532.6
93	H	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-CF ₃ -6-Cl-Ph	606.1
94	H	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-Cl-2-OCH ₃ -Ph	568.5
95	H	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-CH ₃ -2-OCH ₃ -Ph	548.2
96	H	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-Cl-5-CH ₃ -Ph	552.6
97	H	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-F-Ph	519.7 (ES-)
98	H	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-CH ₃ -Ph	518.2
99	H	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	2-OCH ₃ -Ph	534.6
100	H	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	4-CF ₃ -Ph	570.3 (ES-)
101	Ac	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	2-CF ₃ -Ph	614.5
102	H	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)		616.6
103	H	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)		562.5
104	H	CH ₂	3-F		530.5
105	H	CH ₂	3-F		584.6
106	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-CF ₃ -Ph	600.1
107	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-CF ₃ -Ph	614.4
108	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	3-F	3-CF ₃ -Ph	568.6
109	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	3-CF ₃ -Ph	582.6
110	CH ₃	CH ₂	3-F	3-CF ₃ -Ph	554.7
111	CH ₃	CH ₂	3-CH ₃	3-CF ₃ -Ph	550.6
112	CH ₃	CH ₂	2-CH ₃	3-CF ₃ -Ph	550.6
113	CH ₃	CH ₂	3-F, 6-CH ₃	3-CF ₃ -Ph	568.5
114	CH ₃	CH ₂	3-F, 6-OCH ₃	3-CF ₃ -Ph	584.2
115	CH ₃	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-CH ₃ -Ph	532.4
116	CH ₃	CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-F-Ph	536.7
117	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-F	550.6
118	CH ₃	CH ₂ -CH ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-CH ₃	546.8
119	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-CH ₃	560.8
120	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-F	564.7
122	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₂ H ₄)	3-pyridyl	547.5

[0667]

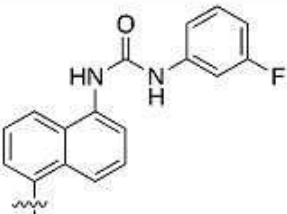
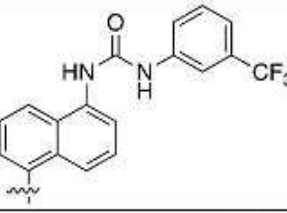

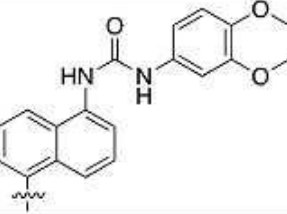

125	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F		572.3
126	CH ₃	CH ₂ CH ₃	3-F	3-F-Ph	518.4
129	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	3-F-Ph	532.4
130	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	Ph	514.4
131	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	2-pyridyl	547.5
132	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-OCH ₃	3-F-Ph	544.5
133	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2-F	Ph	514.5
134	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2-F	3-F-Ph	532.4
135	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	3-pyridyl	497.4
136	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	3-F,5-CN-Ph	589.4
138	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	3-pyridyl	515.3
139	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	CH ₂ -Ph	560.4
140	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		604.4
141	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	3-OCH ₃ -Ph	576.4
142	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	3-CN-Ph	571.4
143	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		606.3
144	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	4-pyridyl	547.4
145	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	4-F-Ph	564.4
146	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	3-F,5-CH ₃ O-Ph	562.3
147	CH ₃	CH ₃	2,3-(C ₆ H ₄)	3-pyridyl	519.3
148	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F		545.3
149	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F		533.3
150	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		552.4
151	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	3,5-Di-F-Ph	582.4
152	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	2-F-Ph	564.5
153	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-CH ₃	3-pyridyl	511.3
154	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-Cl	3-pyridyl	529.3
155	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	Ph	531.4

[0668]

【표 3 (계속된)】



[0669]

실시예	R ¹	R ²	Y	LCMS m/z (M+H)
123	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		564.5
124	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		614.3
127	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		546.3
128	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		604.3
137	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		565.4

[0670]

[0671]

실시예 83: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[0672]

실시예 84: 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[0673]

실시예 85: 1-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-에틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

[0674]

실시예 86: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[0675]

실시예 87: 1-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아

[0676]

실시예 88: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]우레아

[0677]

실시예 89: 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-

1-일}-1-(3,5-디메틸페닐)우레아

- [0678] **실시예 90:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0679] **실시예 91:** 1-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-벤질우레아
- [0680] **실시예 92:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[(4-메틸페닐)메틸]우레아
- [0681] **실시예 93:** 1-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아
- [0682] **실시예 94:** 1-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-3-(5-클로로-2-메톡시페닐)우레아
- [0683] **실시예 95:** 1-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-3-(2-메톡시-5-메틸페닐)우레아
- [0684] **실시예 96:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(5-클로로-2-메틸페닐)우레아
- [0685] **실시예 97:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(3-플루오로페닐)우레아
- [0686] **실시예 98:** 1-(4-(8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(m-톨릴)우레아
- [0687] **실시예 99:** 1-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-3-(2-메톡시페닐)우레아
- [0688] **실시예 100:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0689] **실시예 101:** N-(4-{8-아미노-3-메틸-1-[4-({3-(트리플루오로메틸)페닐}카바모일)아미노]나프탈렌-1-일}이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)아세트아마이드
- [0690] **실시예 102:** 1-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-3-{4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}우레아
- [0691] **실시예 103:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일}-1-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)우레아
- [0692] **실시예 104:** 3-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오로페닐}-1-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일)우레아
- [0693] **실시예 105:** 1-{4-[8-아미노-5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-3-플루오로페닐}-3-{4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}우레아
- [0694] **실시예 106:** 3-(4-{8-아미노-3-에틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일]나프탈렌-1-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0695] **실시예 107:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아
- [0696] **실시예 108:** 3-(4-{8-아미노-3-에틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-3-플루오로페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0697] **실시예 109:** 3-(4-{8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-3-플루오로페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0698] **실시예 110:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-

3-플루오로페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

- [0699] **실시예 111:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-3-메틸페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0700] **실시예 112:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-2-메틸페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0701] **실시예 113:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-5-플루오로-2-메틸페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0702] **실시예 114:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}-5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아
- [0703] **실시예 115:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-메틸페닐)우레아
- [0704] **실시예 116:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-플루오로페닐)우레아
- [0705] **실시예 117:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-플루오로페닐)우레아
- [0706] **실시예 118:** 3-(4-{8-아미노-3-메틸-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-메틸페닐)우레아
- [0707] **실시예 119:** 3-(4-{8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-메틸페닐)우레아
- [0708] **실시예 120:** 3-(4-{8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일}나프탈렌-1-일)-1-(3-플루오로페닐)우레아
- [0709] **실시예 121:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a] 피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아
- [0710] **실시예 122:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(피리딘-3-일)우레아
- [0711] **실시예 123:** 1-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-플루오로페닐)우레아
- [0712] **실시예 124:** 1-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아
- [0713] **실시예 125:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)우레아
- [0714] **실시예 126:** 1-(4-(8-아미노-3-메틸-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(3-플루오로페닐)우레아
- [0715] **실시예 127:** 1-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아
- [0716] **실시예 128:** 1-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)우레아
- [0717] **실시예 129:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(3-플루오로페닐)우레아
- [0718] **실시예 130:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-페닐우레아
- [0719] **실시예 131:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-

일)나프탈렌-1-일)-3-(피리딘-2-일)우레아

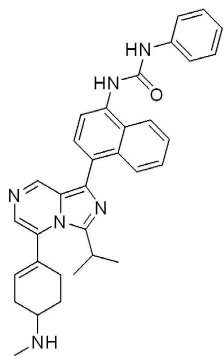
- [0720] **실시예 132:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-메톡시페닐)-3-(3-플루오로페닐)우레아
- [0721] **실시예 133:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-3-페닐우레아
- [0722] **실시예 134:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-3-(3-플루오로페닐)우레아
- [0723] **실시예 135:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아
- [0724] **실시예 136:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-시아노-5-플루오로페닐)우레아
- [0725] **실시예 137:** 1-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)이소퀴놀린-8-일)-3-(3-플루오로페닐)우레아
- [0726] **실시예 138:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아
- [0727] **실시예 139:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-벤질우레아
- [0728] **실시예 140:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)우레아
- [0729] **실시예 141:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-메톡시페닐)우레아
- [0730] **실시예 142:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3-시아노페닐)우레아
- [0731] **실시예 143:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3,4-디메톡시페닐)우레아
- [0732] **실시예 144:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(피리딘-4-일)우레아
- [0733] **실시예 145:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(4-플루오로페닐)우레아
- [0734] **실시예 146:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(3-플루오로-5-메톡시페닐)우레아
- [0735] **실시예 147:** 1-(4-(8-아미노-3-메틸-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(피리딘-3-일)우레아
- [0736] **실시예 148:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(5-메톡시피리딘-3-일)우레아
- [0737] **실시예 149:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(5-플루오로피리딘-3-일)우레아
- [0738] **실시예 150:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(싸이오펜-3-일)우레아
- [0739] **실시예 151:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(3,5-디플루오로페닐)우레아
- [0740] **실시예 152:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-

일)나프탈렌-1-일)-3-(2-플루오로페닐)우레아

[0741] **실시예 153:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-메틸페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아

[0742] **실시예 154:** 1-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-클로로페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아

[0743] **실시예 155:** 1-(4-(3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아



[0744]

[0745] **단계 1 :** tert-부틸 (4-(1-브로모-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트

[0746] 2 개의 반응 튜브에서 THF (6 mL)를 용매로 하는 tert- 부틸 (4- (8-아미노-1-브로모-3- 이소프로필이미다조 [1,5-a] 피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 **5E** (0.30 g, 0.648 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 아질산염 (0.31 mL, 2.57 mmol)을 첨가하고 혼합물을 60℃ 에서 30 분 동안 가열하였다. 혼합물을 실 온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 이소헥산을 용매로 하는 잔류물을 0 내지 100% EtOAc로 용리시키면서, 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.22 g, 76 %)을 제공하였다. LC-MS: Rt = 1.70 min, m/z = 449.2 [M(⁷⁹Br)+H]⁺.

[0747] **단계 2 :** tert-부틸 (4-(3-이소프로필-1-(4-(3-페닐우레이도)나프탈렌-1-일)이미다조[1,5-a] 피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트

[0748] DME (4.5 mL) 및 물 (1.15 mL) 혼합물을 용매로 하는 tert-부틸 (4-(1-브로모-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 (실시예 155, 단계 1) (0.21 g, 0.47 mmol), 1-페닐-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)우레아 **6C** (0.20 g, 0.52 mmol) 및 탄산 세슘 (0.5038 g, 1.55 mmol) 의 혼합물을 2 분 동안 질소로 퍼지한 다음 PdCl₂(dppf).DCM (19.1 mg, 0.023 mmol)을 추가하였다. 혼합물을 추가로 30초 동안 퍼지한 다음 90° C 에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 염수 사이에 분배시켰다. 수성층을 EtOAc (2x)로 추가로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 이소헥산을 용매로 하는 잔류물을 0 내지 100% EtOAc로 용리시키면서, 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.1021 g, 35%)을 수득하였다. LC-MS: Rt = 1.61 min, m/z = 631.4 [M+H]⁺.

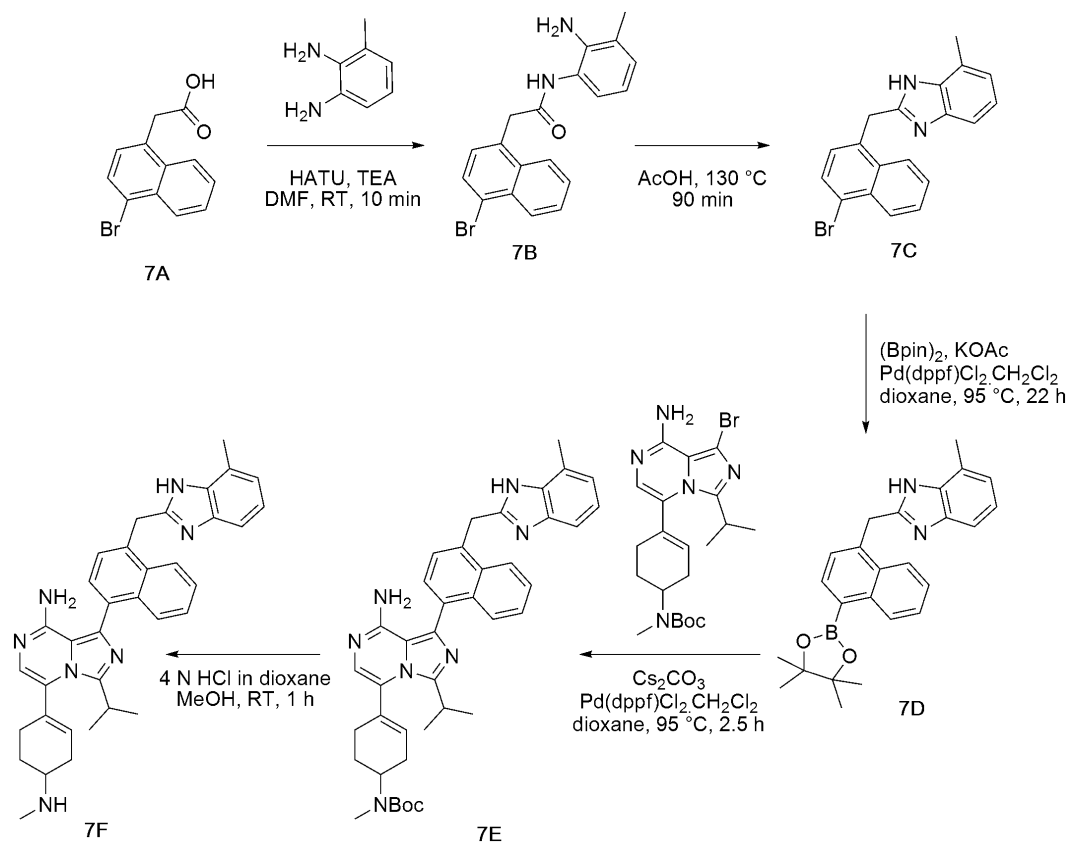
[0749] **단계 3 :** 1-(4-(3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-페닐우레아 (실시예 155)

[0750] 표제 화합물을 실시예 121, 단계 4에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 tert-부틸 (4-(3-이소프로필-1-(4-(3-페닐우레이도)나프탈렌-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 (실시예 155, 단계 2) (100 mg, 0.16 mmol)로부터 제조하여 황색-옅은색 고체(12 mg, 14 %)로서 수득하였다. QC LC-MS (방법 1): Rt = 2.65 min, m/z = 531.4 [M+H]⁺.

[0751] 본 발명의 다른 세트의 화합물들은 반응식 7에 개시된 화학적 작용에 따라 제조 될 수 있다. 2-(4-브로모나프탈렌-1-일)아세트산 **7A**를 페닐 렌 디아민, 예컨대 2,3-디아미노톨루엔으로 처리하면 아마이드 중간체**7B**가 생성된다. 이는 표준 조건을 사용하여 벤즈이미다졸 **7C**로 전환될 수 있다. **7C**는 **7E**와 같은 커플링 생성물을 제

공하기 위해 이전과 같이 헤테로사이클릭 브로마이드와 Pd(0)-촉매화된 커플링 반응을 거치는 보로네이트 **7D**로 전환될 수 있다. 산 탈보호는 최종 생성물 **7F**를 제공한다.

반응식 7:



실시예 156: 3-이소프로필-1-((4-((7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민 **7F**

단계 1 : N-(2-아미노-3-메틸페닐)-2-(4-브로모나프탈렌-1-일)아세트아미드 **7B**

DMF (75 mL)를 용매로 하는 2-(4-브로모나프탈렌-1-일)아세트산 (5.00 g, 18.9 mmol), 2,3-디아미노톨루엔 (3.46 g, 28.3 mmol) 및 TEA (5.3 mL, 37.7 mmol)의 용액에 HATU (7.89 g, 20.8 mmol)를 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (750 mL)에 붓고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 진공하에 밤새 건조시켰다. 이어서, 고체를 Et₂O-MeCN (3 : 1)으로 세척하고 40 °C 에서 진공 건조하여 표제 화합물 **7B**를 황갈색 고체 (6.39 g, 92 %)로서 제공 하였다. LC-MS (방법 1): Rt = 1.85 and 1.95 min, m/z = 369.1 [M(⁷⁹Br)+H]⁺.

단계 2 : 2-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 **7C**

빙초산 (100 mL) 을 용매로 하는 N-(2-아미노-3-메틸페닐)-2-(4-브로모나프탈렌-1-일)아세트아미드 **7B** (6.39 g, 17.3 mmol)의 용액을 130 °C 에서 가열하였다. 90 분 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공에서 농축시키고 잔류물을 EtOAc에 용해시키고 1N NaOH (x2), 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 고체를 물로 연화 처리하고, 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 40 °C 에서 진공 건조시켜 표제 화합물 **7C**를 황갈색 고체(5.86 g, 96 %)로서 수득하였다. LC-MS (방법 1): Rt = 1.36 min, m/z = 351.0 [M(⁷⁹Br)+H]⁺.

단계 3 : 7-메틸-2-((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 **7D**

디 옥산 (150 mL)을 용매로 하는 2-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 **7C** (5.86 g, 16.7 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (6.35 g, 25.0 mmol), PdCl₂(dppf).DCM (680 mg, 0.84 mmol) 및 칼륨 아

세테이트 (4.09 g, 41.7 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 퍼지한 다음 95℃ 에서 22시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공에서 농축시키고, 잔류 물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 이소헥산을 용매로 하는 잔류물을 25% EtOAc로 용리시키면서 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하였다. 잔류물을 최소량의 EtOAc에 용해시키고 이소헥산을 첨가하여 고체를 침전시켰다. 고체를 여과 수집하고, 이소헥산으로 세척하고, 45℃ 에서 진공 건조시켜 표제 화합물 **7D**를 황갈색 고체로서 수득하였다 (5.08 g, 76 %). LC-MS (방법 1) : Rt = 1.54 min, m/z = 399.2 [M+H]⁺.

[0761] **단계 4** : tert-부틸 (4-(8-아미노-3-이소프로필-1-(4-((7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸) 카바메이트 **7E**

[0762] 1,4-디옥산을 용매로 하는 tert-부틸 (4-(8-아미노-1-브로모-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 **5E** (5.08 g, 10.9 mmol), 7-메틸-2-((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)나프탈렌-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 **7D** (5.66g, 14.2mmol), PdCl₂(dppf).DCM (0.89g, 1.09mmol) 및 탄산 세슘 (10.68g, 32.8mmol)의 혼합물을 아르곤으로 10 분 동안 퍼지하였다. 이어서 95° C 에서 2.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (200 mL)로 희석하고 물, 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MeOH/DCM 을 용매로 하는 0 내지 10% 2 N NH₃ 로 용리시키면서, 실리카-겔 크로마토그래피로 정제한 다음, 0 내지 15% MeOH/EtOAc로 용리시키면서, 실리카-겔 크로마토그래피로 재 정제하여 주황색 고체로서 (5.35 g, 75 %) 표제 화합물 **7E**를 제공하였다. LC-MS (방법 1) : Rt = 1.33 min, m/z = 656.4 [M+H]⁺.

[0763] **단계 5** : 3-이소프로필-1-(4-((7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-en-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민 (실시예 156) **7F**

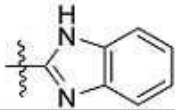
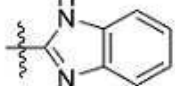
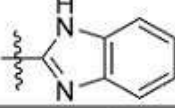
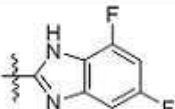
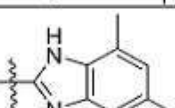
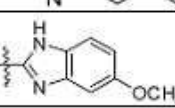
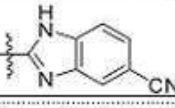
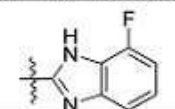
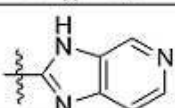
[0764] 메탄올 (20 mL) 을 용매로 하는 tert-부틸 (4-(8-아미노-3-이소프로필-1-(4-((7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸) 카바메이트 **7E** (5.35 g, 8.16 mmol)에 1,4-디옥산을 용매로 하는 4 N HCl (20.4 mL, 81.6 mmol) 을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 60분 동안 교반하였고, 이 시간 동안 고체가 침전되었다. 용매를 진공 농축하고, 잔류물을 최소량의 물에 용해시키고, 여과한 다음, 암모니아 수용액 (800 mL)에 적가하였다. 고체를 여과 수집하고, 물로 세척하고, 45℃ 에서 진공 건조시켜 표제 화합물 **7F** (4.47g, 99%)를 제공하였다. QC LC-MS (방법 3) Rt = 2.01 min, m/z = 556.3 [M+H]⁺.

[0765] 표 4의 하기 실시예는 실시예 156과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 4-브로모나프틸아세트산을 5-브로모나프틸아세트산으로 대체하는 유사한 방식 또는 치환된 4-브로모 페닐아세트산으로 다른 중앙 링커를 제조하였다.

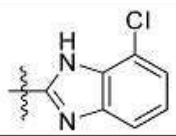
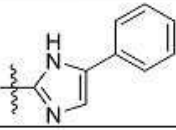
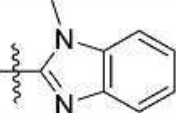
표 4

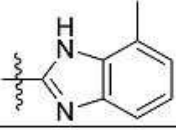
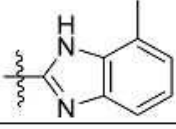
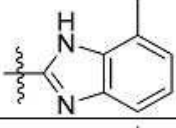
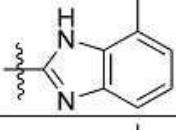
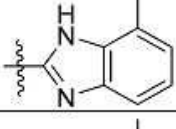
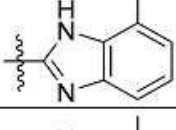
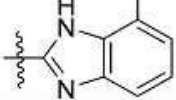


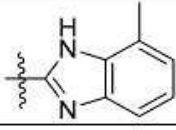
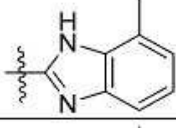
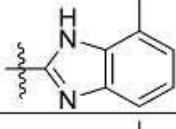
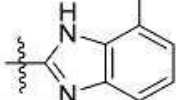
[0766]

실시예	R ¹	R ²	X	Ar	LCMS m/z (M+H)	HPLC Rt (min)/방법
157	NHCH ₃	CH ₃	2,3-(C ₆ H ₄)		514.5	2.69/2
158	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F		510.5	2.74/2
159	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		542.3	2.39/1
161	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		578.3	2.46/1
162	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		570.3	2.32/1
163	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		572.3	1.97/3
164	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		567.3	2.33/3
165	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		560.3	2.28/3
166	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		543.3	1.67/3

[0767]

167	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		576.3	2.46/3
168	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		568.3	2.26/1
206	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		556.5	1.98/3

207	OH	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		543.3	2.53/3
208	N(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		570.3	2.00/3
209	N(CH ₃)-CH CF ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		620.4	2.29/3
210	NH ₂	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		542.3	1.97/3
211	N(CH ₃)-CH CF ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		638.4	3.21/3
212	NH-CH ₂ -CH F	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		606.4	2.08/3
213	NH-CH ₂ -CH ₂ F	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		588.4	2.02/3

214	NH-CH ₂ -CF ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		624.4	2.68/3
215	N(CH ₃)-CH CH ₂ -F	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		602.4	2.06/3
216	N(CH ₃)-CH CH ₂ -CF ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		652.4	2.28/3
217	NH-CH ₂ -CH ₂ -CONMe ₂	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		641.4	2.23/3

【표 4 (계속된)】



실시예	R'''	R ²	Ar	LCMS m/z (M+H)	HPLC Rt (min)/방법
160	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂		542.4	2.19/1

[0770]

[0771]

실시예 157: 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-메틸-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민

[0772]

실시예 158: 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-2-플루오로페닐)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민

[0773]

실시예 159: 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민

[0774]

실시예 160: 1-(5-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민

[0775]

실시예 161: 1-(4-((4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민

[0776]

실시예 162: 1-(4-((4,6-디메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민

[0777]

실시예 163: 3-이소프로필-1-(4-((5-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민

[0778]

실시예 164: 2-((4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카보나이트릴

[0779]

실시예 165: 1-(4-((7-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민

[0780]

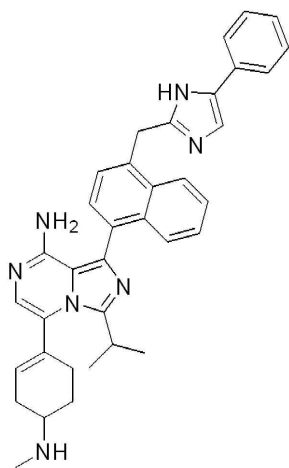
실시예 166: 1-(4-((1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민

[0781]

실시예 167: 1-(4-((7-클로로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민

[0782]

실시예 168: 3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-(4-((5-페닐-1H-이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민



[0783]

[0784]

단계 1 : 2-((4-브로모나프탈렌-1-일)메틸)-5-페닐-1H-이미다졸 메탄올 (7 mL) 을 용매로 하는 2-(4-브로모나프탈렌-1-일)아세트산 (250 mg, 0.94 mmol)에 탄산 세슘 (153.6 mg, 0.47 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 농축시키고 잔류물을 DMF (5 mL)에 현탁시켰다. 2-브로모-1-페닐에탄-1-온 (197.1 mg, 0.99 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 농축시키고, 잔류물을 EtOAc에 현탁시키고, 무기 염으로부터 여과하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 크실렌 (7.5 mL)에 용해시키고, 암모늄 아세테이트 (1.454 g, 18.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 환류에서 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물, NaHCO₃ 수용액 및 염수로 연속적으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. MeOH/DCM 를 용매로 하는 잔류물을 10% 4 M NH₃로 용리시키면서, SCX 카트리지를 상에서 정제하여 표제 화합물을 황색 폼 (296 mg, 86 %)으로 수득하였다. LC-MS: Rt 1.23 = min, m/z = 363.0 [M(⁷⁹Br)+H]⁺.

[0785]

단계 2 : tert-부틸 (4-(8-아미노-3-이소프로필-1-(4-((5-페닐-1H-이미다졸-2-일)메틸) 나프탈렌-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트

[0786]

DMF (2.5 mL, 사전에 질소로 10 분 동안 퍼지)을 용매로 하는 2-((4-브로모나프탈렌-1- 일)메틸)-5-페닐-1H-이미다졸(실시예 168, 단계 1) (129.0 mg, 0.355 mmol), 아세트산 칼륨 (95 mg, 0.97 mmol) 및 비스(네오펜틸글리콜라토)디보론 (109 mg, 0.48 mmol) 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 0.032 mmol)를 첨가하고 혼합물을 질소로 10초 동안 퍼지시켰다. 이어서 80℃ 에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 상온으로 냉각시키고 tert-부틸 (4-(8-아미노-1-브로모-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로 헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 **5E** (150 mg, 0.32 mmol)를 첨가한 다음 탄산 세슘 수용액 (3.7 M, 0.19 mL, 0.70 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (23.6 mg, 0.032 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소로 플러싱하고 밤새 90℃ 에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류 물을 이소 헥산 중 0-100 % EtOAc로 용리시키는 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일 (176 mg, 74 %)로서 제공하였다. LC-MS : Rt = 1.23 min, m/z = 668.4 [M+H]⁺.

[0787]

단계 3 : 3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-(4-((5-페닐-1H- 이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민

[0788]

이것은 **6E**에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 tert-부틸 (4-(8-아미노-3-이소프로필-1-(4-((5-페닐-1H-이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)이미다조[1, 5a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 (176 mg, 0.264 mmol)로 부터 제조하였다. 이를 MDAP에 이어서 SFC (LUX CELLULOSE-4 40-60% EtOH + 0.1% DE A)로 정제하여 표제 화합물의 2개의 거울상 이성질체를 회백색 고체(48 mg, 32 %)로서 제공하였다. 이성질체 A : 25 mg; QC LC-MS (방법 1) : Rt = 2.26 min, m/z = 568.3 [M+H]⁺; SFC 분석 (LUX CELLULOSE-4 40 % EtOH + 0.1% DEA) Rt = 6.22 min ee = 100%. 이성질체 B : 23 mg; QC LC-MS (방법 1) : Rt = 2.26 min, m/z = 568.3 [M+H]⁺; SFC 분석 (LUX CELLULOSE-4 40 % EtOH + 0.1 % DEA) Rt = 7.65 min; ee = 94.9%.

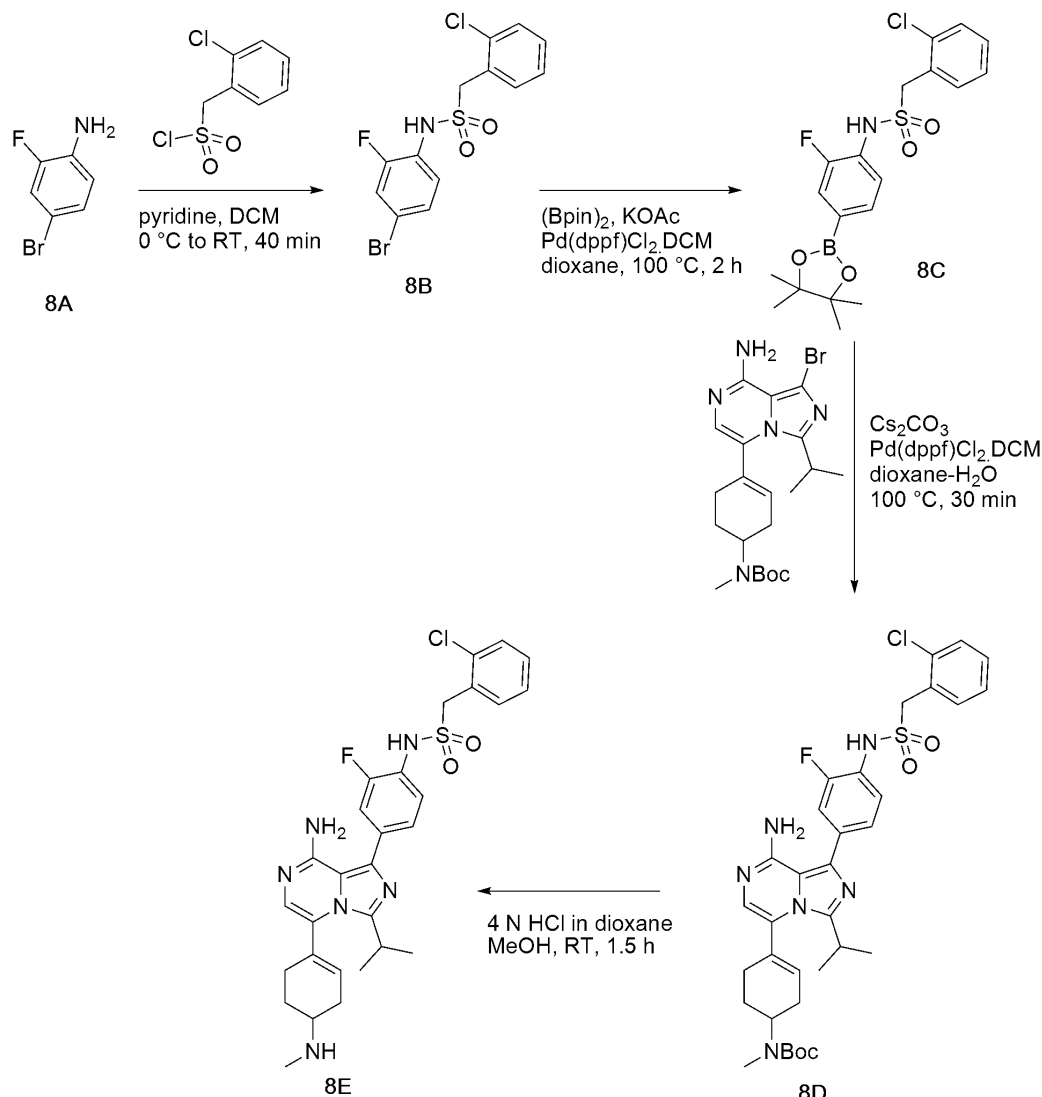
[0789]

실시예 206: 1-{4-[(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-

1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민

- [0790] **실시예 207:** 4-(8-아미노-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-올
- [0791] **실시예 208:** 5-[4-(디메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-1-{4-[(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민
- [0792] **실시예 209:** 5-{4-[(2,2-디플루오로에틸)(메틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민
- [0793] **실시예 210:** 5-(4-아미노사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민
- [0794] **실시예 211:** 5-{4-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민
- [0795] **실시예 212:** 5-{4-[(2,2-디플루오로에틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민
- [0796] **실시예 213:** 5-{4-[(2-플루오로에틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민
- [0797] **실시예 214:** 1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)-5-{4-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}이미다조[1,5-a]피라진-8-아민
- [0798] **실시예 215:** 5-{4-[(2-플루오로에틸)(메틸)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민
- [0799] **실시예 216:** 5-{4-[메틸(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노]사이클로헥스-1-엔-1-일}-1-{4-[(4-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)메틸]나프탈렌-1-일}-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-8-아민
- [0800] **실시예 217:** 3-((4-(8-아미노-3-이소프로필-1-(4-((7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)아미노)-N,N-디메틸프로판아마이드
- [0801] 본 발명의 추가의 화합물은 반응식 8에 개시된 화학적 작용에 따라 제조될 수 있다. (2-클로로페닐)메탄설폰닐 클로라이드와 같은 설폰닐 클로라이드로 4-브로모-2-플루오로아닐린 **8A**를 처리하면 설폰아마이드 중간체 **8B**가 수득되며, 이는 보로 네이트 **8C**로 전환될 수 있다. 그 후 이는 이전과 같이 헤테로 방향족 브로마이드와 Pd(0)-촉매화된 커플링을 거쳐 **8D**와 같은 커플링 생성물을 제공한다. 산 탈보호는 최종 생성물 **8E**를 제공한다.

[0802] 반응식 8:



[0803]

[0804] 실시예 169: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드 8E

[0805] 단계 1 : N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드 8B

[0806] DCM (100 mL) 을 용매로 하는 4-브로모-2-플루오로아닐린 (3.52 g, 18.5 mmol)의 빙냉 용액에 피리딘 (4.5 mL, 55.5 mmol)에 이어서 (2-클로로페닐)메탄설폰아마이드 (5.00 g, 22.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고, 이어서 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 결합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고 진공에서 농축시켜 표제 화합물 8B (7.46 g, 89 %)를 수득하였다. LC-MS (방법 1) : $R_t = 1.44$ min, $m/z = 376.0$ [$\text{M}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}-\text{H}$] $^-$.

[0807] 단계 2 : 1-(2-클로로페닐)-N-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄설폰아마이드 8C

[0808] 디옥산 (100 mL) 을 용매로 하는 N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드 (8B (7.46 g, 19.7 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (6.00 g, 23.6 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$.DCM (0.80 g, 0.99 mmol) 및 아세트산 칼륨 (4.83 g, 49.3 mmol) 혼합물을 초음파 처리하에 아르곤으로 퍼지한 다음 100° C 에서 2시간 동안 가열 하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 결합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축시키고, 잔류물을 이소헥산을 용매로 하는 0 내지 50% EtOAc로 용리시키면서 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하였다. 유성 잔류물을 이소헥산으로 연화 처리하고 여

과로 수집하여 표제 화합물 **8C**를 회백색 고체(6.28 g, 75 %)로 수득하였다. LC-MS (방법 1) : $R_t = 1.56$ min, $m/z = 424.2$ $[M(^{35}\text{Cl})-H]^-$.

[0809] **단계 3** : tert-부틸 (4-(8-아미노-1-(4-(((2-클로로페닐)메틸)설폰아미도)-3-플루오로페닐)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 **8D**

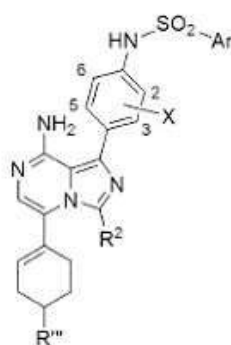
[0810] 1,4- 디옥산 (40 mL) 및 물 (10 mL)을 용매로 하는 tert-부틸 (4-(8-아미노-1-브로모-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일) 사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 **5E** (2.00 g, 4.31 mmol), 1-(2-클로로페닐)-N-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄설포아마이드 **8C** (2.02 g, 4.74 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (0.35 g, 0.43 mmol) 및 탄산 세슘 (2.81 g, 8.61 mmol) 혼합물을 퍼지 초음파 처리된 아르곤을 사용하여 100°C 에서 30분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 결합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM을 용매로 하는 0 내지 5% MeOH로 용리시키면서, 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **8D** (2.97 g, 100 %)를 수득하였다. LC-MS (방법 1) : $R_t = 1.18$ min, $m/z = 683.5$ $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+$.

[0811] **단계 4** : N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설포아마이드 (실시예 169) **8E**

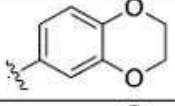
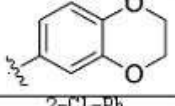
[0812] 1,4- 디옥산 (20 mL) 을 용매로 하는 tert-부틸 (4-(8-아미노-1-(4-(((2-클로로페닐)메틸)설폰아미도)-3-플루오로페닐)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-5-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)(메틸)카바메이트 **8D** (5.40 g, 7.90 mmol)에 1,4- 디옥산 (20 mL, 80 mmol) 을 용매로 하는 4 N HCl을 첨가하여 고무질 고체가 침전되었다. 메탄올 (20 mL)을 첨가하여 용해를 돕고 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시키고 잔류물을 물 (20 mL)에 용해시키고, 암모니아수 (30 %)의 빠르게 교반된 용액에 적가하였다. 생성된 고체를 여과로 수집하여 표제 화합물 **8E** (4.11 g, 89 %)를 수득하였다. QC LC-MS (방법 3) : $R_t = 2.55$ min, $m/z = 583.4$ $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+$.

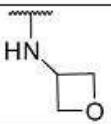
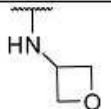
[0813] 표 5의 하기 실시예는 실시예 169와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 4-브로모-2-플루오로아닐린을 적절하게 치환된 4-브로모아닐린 또는 브로모나프틸아민으로 대체함으로써 유사한 방법을 사용하여 다른 중심 링커를 제조하였다.

표 5

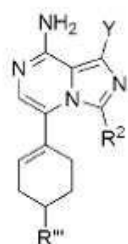


[0814]

실시예	R ¹	R ²	X	Ar	LCMS m/z (M+H)	HPLC Rt (min)/방법
170	NHCH ₃	CH ₃	2,3-(C ₆ H ₄)	2-Cl-Ph	573.4	2.51/1
171	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	Ph	535.3	2.43/1
172	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	3-F-Ph	542.3	2.39/1
173	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	CH ₂ -(2-Cl-Ph)	615.4	2.91/2
174	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F-Ph	2-Cl-Ph	569.3	2.66/2
176	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	3-F-Ph	585.4	2.53/1
177	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)		625.3	2.77/2
178	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F		593.4	2.65/2
179	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2-F	2-Cl-Ph	569.4	2.53/1
180	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	CH ₂ -(2-Cl-Ph)	583.4	2.48/1
181	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	2-Cl-Ph	601.4	2.57/1
182	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	CH ₂ -(3-F-Ph)	599.4	2.49/1
183	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	CH ₂ -Ph	549.3	2.41/1
184	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	2,5-F ₂ -Ph	603.5	2.48/1
185	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	2-F,5-CH ₃ -Ph	599.3	2.79/2
186	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	2-Cl,5-F-Ph	619.2	2.69/2
187	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	CH ₂ -(2-F-Ph)	599.3	2.54/3
188	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	CH ₂ -(2,5-F ₂ -Ph)	617.2	2.59/3
189	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	CH ₂ -(2-F-Ph)	567.2	2.41/3
190	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	CH ₂ -(2,5-F ₂ -Ph)	585.2	2.47/3
191	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	CH ₂ -(3,5-F ₂ -Ph)	585.2	2.53/3
192	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	2-F,5-CF ₃ -Ph	653.3	2.83/3
193	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	3-CF ₃ -Ph	635.4	2.81/3
194	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	3-CF ₃ -Ph	603.3	2.74/3
195	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	2,5-Cl ₂ -Ph	603.2	2.72/3
196	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	3,6-F ₂	CH ₂ -(2-Cl-Ph)	601.3	2.59/3
197	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-F ₂	CH ₂ -(2-Cl-Ph)	601.3	2.56/3
198	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	CH ₂ -(3-pyridyl)	550.2	1.83/3
199	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	CH ₂ -(3-pyridyl)	582.2	1.9/3

200	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	3-CH ₃ O-Ph	611.2	2.53/3
201	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	3-F	CH ₂ -(3-CH ₃ O-Ph)	579.3	2.42/3
202	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	CH ₂ -(3,5-F ₂ -Ph)	617.2	2.65/3
218	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2-F	2-F,5-CH ₃ -Ph	567.2	2.50/3
219	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂	2,3-(C ₆ H ₄)	2-Cl,5-CH ₃ -Ph	615.3	2.81/3
220	NHCH ₂ CH ₂ F	CH(CH ₃) ₂	2-F	CH ₂ -(2-Cl-Ph)	615.3	2.72/3
223	NHCH ₂ CH ₂ F	CH(CH ₃) ₂	2-F	2-Cl-Ph	601.3	2.66/3
224	OH	CH(CH ₃) ₂	2-F	CH ₂ -(2-Cl-Ph)	570.3	3.22/3
225	OH	CH(CH ₃) ₂	2-F	2-Cl-Ph	566.3	3.36/3
226	NHCH ₂ CHF ₂	CH(CH ₃) ₂	2-F	2-Cl-Ph	619.3	2.72/3
227		CH(CH ₃) ₂	2-F	CH ₂ -(2-Cl-Ph)	625.3	2.64/3
228	NHCH ₂ CH ₂ F	CH(CH ₃) ₂	2,5-F ₂	2-Cl-Ph	619.3	2.46/4
229	NHCH ₂ CH ₂ F	CH(CH ₃) ₂	2-F	2-F-Ph	585.4	2.81/5
230	NMeCH ₂ CH ₂ F	CH(CH ₃) ₂	2-F	2-Cl-Ph	615.2	2.65/3
231	NHCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	2-F	2-Cl-Ph	573.2	2.34/3
232		CH(CH ₃) ₂	2-F	2-Cl-Ph	611.4	2.68/3

【표 5 (계속된)】



실시예	R'''	R ²	Y	LCMS m/z (M+H)	HPLC Rt (min)/방법
175	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂		601.4	2.83/2
203	NHCH ₃	CH(CH ₃) ₂		629.3	2.88/3

[0817]

[0818]

실시예 170: N-(4-(8-아미노-3-메틸-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-클로로벤젠설포아마이드

[0819]

실시예 171: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)벤젠설포아마이드

[0820]

실시예 172: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-플루오로벤젠설포아마이드

[0821]

실시예 173: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(2-클로로페닐)메탄설포아마이드

[0822]

실시예 174: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설포아마이드

[0823]

실시예 175: N-(5-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-클로로벤젠설포아마이드

[0824]

실시예 176: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-플루오로벤젠설포아마이드

[0825]

실시예 177: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-설포아마이드

[0826]

실시예 178: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-설포아마이드

[0827]

실시예 179: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설포아마이드

[0828]

실시예 180: N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-

-일)-3-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드

- [0829] **실시예 181:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-클로로벤젠설폰아마이드
- [0830] **실시예 182:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(3-플루오로페닐)메탄설폰아마이드
- [0831] **실시예 183:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-페닐메탄설폰아마이드
- [0832] **실시예 184:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2,5-디플루오로벤젠설폰아마이드
- [0833] **실시예 185:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-플루오로-5-메틸벤젠설폰아마이드
- [0834] **실시예 186:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-클로로-5-플루오로벤젠설폰아마이드
- [0835] **실시예 187:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(2-플루오로페닐)메탄설폰아마이드 μ
- [0836] **실시예 188:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(2,5-디플루오로페닐)메탄설폰아마이드
- [0837] **실시예 189:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-(2-플루오로페닐)메탄설폰아마이드
- [0838] **실시예 190:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-(2,5-디플루오로페닐)메탄설폰아마이드
- [0839] **실시예 191:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-(3,5-디플루오로페닐)메탄설폰아마이드
- [0840] **실시예 192:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아마이드
- [0841] **실시예 193:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아마이드
- [0842] **실시예 194:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아마이드
- [0843] **실시예 195:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-2,5-di클로로벤젠설폰아마이드
- [0844] **실시예 196:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2,5-디플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드
- [0845] **실시예 197:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2,3-디플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드
- [0846] **실시예 198:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-플루오로페닐)-1-(피리딘-3-일)메탄설폰아마이드
- [0847] **실시예 199:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(피리딘-3-일)메탄설폰아마이드
- [0848] **실시예 200:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(3-메톡시페닐)메탄설폰아마이드
- [0849] **실시예 201:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-

일)-3-플루오로페닐)-1-(3-메톡시페닐)메탄설폰아마이드

[0850] **실시예 202:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(3,5-디플루오로페닐)메탄설폰아마이드

[0851] **실시예 203:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-1-(2-클로로페닐)-N-메틸메탄설폰아마이드

[0852] **실시예 218:** N-(4-(8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-플루오로-5-메틸벤젠-1-설폰아마이드

[0853] **실시예 219:** N-(4-(8-아미노-5-[4-(메틸아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일]-3-(프로판-2-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)나프탈렌-1-일)-2-클로로-5-메틸벤젠-1-설폰아마이드

[0854] **실시예 220:** N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐) 메탄설폰아마이드

[0855] **실시예 223:** N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설폰아마이드

[0856] **실시예 224:** N-(4-(8-아미노-5-(4-히드록시사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드

[0857] **실시예 225:** N-(4-(8-아미노-5-(4-히드록시사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설폰아마이드

[0858] **실시예 226:** N-(4-(8-아미노-5-(4-((2,2-디플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설폰아마이드

[0859] **실시예 227:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(옥세탄-3-일아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1-(2-클로로페닐)메탄설폰아마이드

[0860] **실시예 228:** N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2,5-디플루오로페닐)-2-클로로벤젠설폰아마이드

[0861] **실시예 229:** N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-플루오로벤젠설폰아마이드

[0862] **실시예 230:** N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)(메틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설폰아마이드

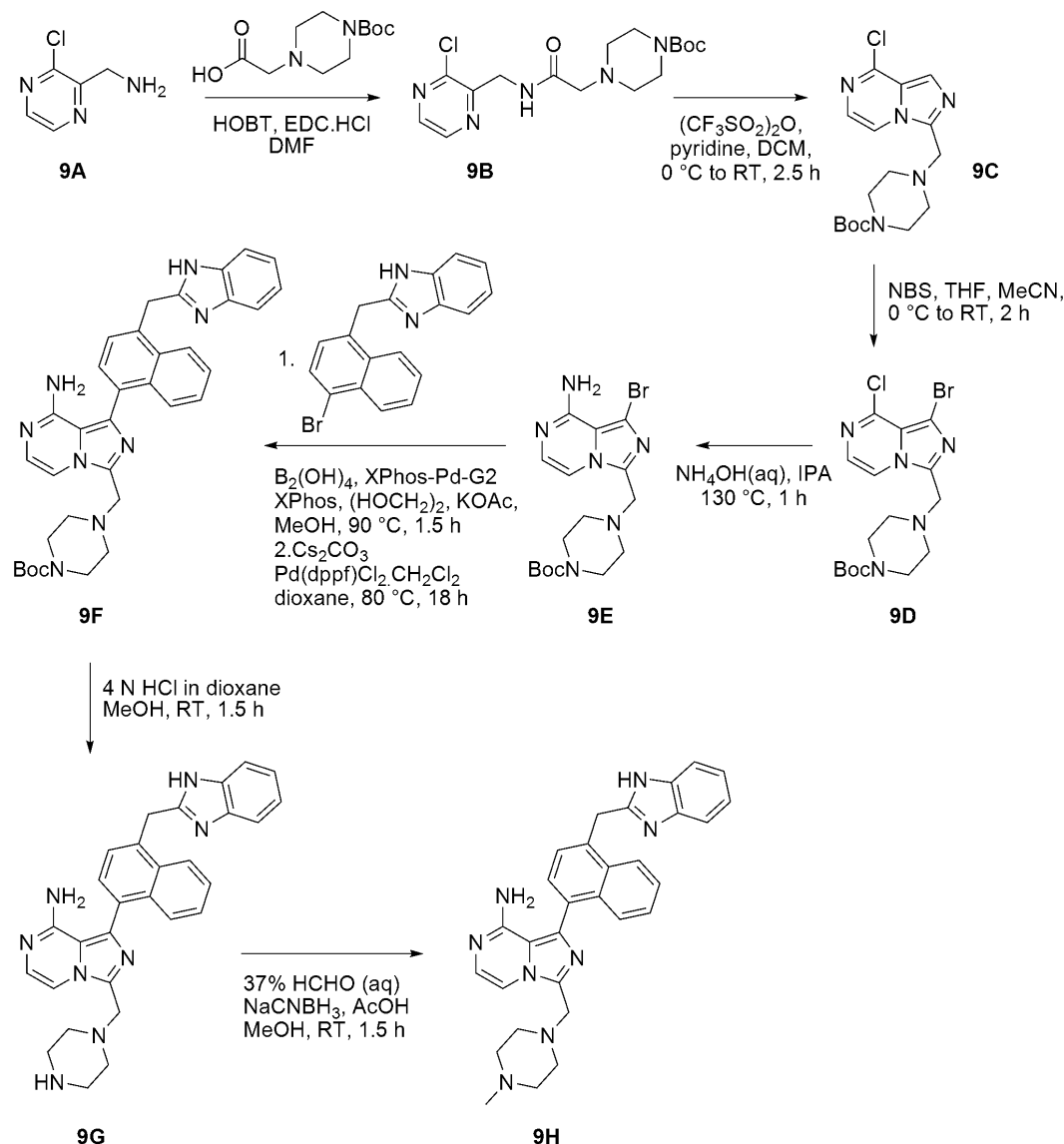
[0863] **실시예 231:** N-(4-(8-아미노-5-(4-((2-플루오로에틸)아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-메틸이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설폰아마이드

[0864] **실시예 232:** N-(4-(8-아미노-3-이소프로필-5-(4-(옥세탄-3-일아미노)사이클로헥스-1-엔-1-일)이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-2-플루오로페닐)-2-클로로벤젠설폰아마이드

[0865] 본 발명의 추가의 화합물은 반응식 9에 개시된 화학적 작용에 따라 제조될 수 있다. (3-클로로피라진-2-일)메탄아민 **9A**와 4-Boc-1-피페라진아세트산과 같은 산의 커플링은 아마이드 중간체 **9B**를 제공하여 이미다조피라진 **9C**로 고리화될 수 있다. 이것은 이어서 브롬화시켜 **9D**를 제공한 다음, 암모니아로 처리하여 **9E**를 제공하고, 이는 한 용기내에서 반응(in-situ)으로 형성된 보로네이트와 Pd(0)-촉매화된 커플링을 수행하여 **9F**와 같은 커플링 생성물을 제공한다. 산 탈보호는 최종 생성물 **9G**를 제공하고, 이어서 후속적으로 알킬화되어 **9H**와 같은 생성물을 제공할 수 있다.

[0866]

반응식 9:



[0867]

[0868]

실시예 221: 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-8-클로로-3-(피페라진-1-일메틸)이미다조 [1,5-a]피라진 **9G**

[0869]

단계 1 : tert-부틸 4-(2-(((3-클로로피라진-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-카르복실레이트 **9B**

[0870]

DMF 를 용매로 하는 4-Boc-1-피페라진아세트산 (2.7g, 11.1mmol), HOBT (1.6g, 12.0mmol), EDC.HCl (2.3g, 12.0mmol) 및 DIPEA (4.0mL, 25mmol)의 혼합물 (30 mL)을 실온에서 5분 동안 교반한 후에 (3-클로로피라진-2-일)메탄아민 (1.4 g, 10.0 mmol)을 첨가하고 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 DCM 사이에 분배시키고, 결합한 유기 추출물을 포화 NaCl 수용액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 헥산을 용매로 하는 0 내지 50% 에틸아세테이트로 용리시키면서, 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하였다. 잔류물을 DCM 에 용해시키고, 물로 2 회 세척 한 후, 염수 및 진공에서 증발시켜 표제 화합물 **9B** (2.21 g, 67 %)를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.33 (m, 1H), 8.28 (br s, 1H), 4.75 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz), 3.51 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 2.55 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

[0871]

단계 2 : tert-부틸 4-((8-클로로이미다조[1,5-a]피라진-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트 **9C**

[0872]

0°C 에서 DCM (20 mL) 을 용매로 하는 tert-부틸 4-(2-(((3-클로로피라진-2-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-카르복실레이트 **9B** (2.21 g, 5.98 mmol)의 용액에 피리딘 1.45 mL, 17.9 mmol)을 첨가한 후, 10 분에 걸쳐 트리플루오로메탄설폰산 무수물 (3.02 mL, 18.0 mmol)을 적가하였다. 생성된 슬러리를 상온으로

가온하고, 교반을 보조하기 위해 더 많은 DCM (10 mL)을 첨가한 다음, 2.5 시간 동안 교반하였다. 수성 NaHCO_3 용액을 첨가하고 혼합물을 DCM으로 2 회, 이어서 EtOAc로 추출하였다. 결합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 DCM을 용매로 하는 0 내지 15% 메탄올로 용리시키면서, 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **9C** (1.0 g, 86 %)를 수득하였다. LC-MS : R_t = 1.11 min, m/z = 352.2 [$\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}$] $^+$.

[0873] **단계 3** : tert-부틸 4-((1-브로모-8-클로로이미다조[1,5-a]피라진-3-일) 메틸)피페라진-1-카복실레이트 **9D**

[0874] 0°C 에서 THF (7.7 mL) 및 아세트니트릴(18.9 mL)을 용매로 하는 tert-부틸 4-((8-클로로이미다조[1,5-a]피라진-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트 **9C** (1.0 g, 2.84 mmol)의 용액에 NBS (0.6 g, 3.37 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 DCM에 현탁시키고 여과하였다. 여액을 진공에서 증발시키고 DCM을 용매로 하는 0 내지 15% 메탄올로 용리시키면서, 실리카-겔 크로마토 그래피로 정제하여 표제 화합물 **9D** (700 mg, 57 %)를 수득하였다. LC-MS : R_t = 1.34 min, m/z = 430.1 [$\text{M}(^{35}\text{Cl}^{79}\text{Br})+\text{H}$] $^+$.

[0875] **단계 4** : tert-부틸 4-((8-아미노-1-브로모이미다조[1,5-a]피라진-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트 **9E**

[0876] 이것은 tert-부틸 4-((1-브로모-8-클로로이미다조[1,5-a]피라진-3-일) 메틸)피페라진-1-카복실레이트 **9D**를 사용하여 **5E**에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 64% 수율로 수득되었다. LC-MS: R_t = 1.14 min, m/z = 411.1 [$\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}$] $^+$.

[0877] **단계 5** : tert-부틸 4-((1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-8-클로로 이미다조[1,5-a] 피라진-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트 **9F**

[0878] 메탄올을 용매로 하는 2-((4-브로로나프탈렌-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸 (**7C** 기술된 것과 유사한 방식으로 제조 됨) (160 mg, 0.47 mmol), 테트라히드록시디보론 (128 mg, 1.42), 칼륨 아세트산 염 (140 mg, 1.42 mmol), XPhos Pd G2 (11 mg, 0.01 mmol), 에틸렌 글리콜 (80 vL, 1.42 mmol) 혼합물을 질소로 30 분 동안 퍼지시키고, 90° C 에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 1,4-디옥산 (2.4mL)에 용해되고 tert-부틸 4-((8-아미노-1-브로모이미다조[1,5-a]피라진-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트 **9E** (117 mg, 0.28 mmol), 탄산 세슘 (3.7 M 수용액, 385 L, 1.42 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 .DCM (39 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 질소로 퍼지한 다음 80°C 에서 18 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 DCM 및 NaHCO_3 수용액 사이에 분배시켰다. 수성층을 DCM으로 2 회 추출하였다. 결합한 유기층을 상 분리기를 통과시키고 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 헥산을 용매로 하는 0 내지 50% 에틸 아세테이트로 용리시키면서, 실리카-겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **9F** (99 mg, 59 %)를 수득하였다. LC-MS : R_t = 1.16 min, m/z = 589.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0879] **단계 6** : 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-8-클로로-3-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진 **9G**

[0880] 메탄올 (2 mL)을 용매로 하는 tert-부틸 4-((1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-8-클로로 이미다조[1,5-a]피라진-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트 **9F** (99 mg, 0.20 mmol)에 1,4-디옥산 (2 mL)을 용매로 하는 4 M HCl을 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 교반하였다. 1.5 시간 용매를 진공에서 농축시키고, 잔류물을 SCX-2 카트리지 (5 g)로 통과시켰다. 염기성 분획을 진공에서 농축시키고 잔류물을 MDAP로 정제하여 표제 화합물 **9G** (11.6 mg, 14 %)를 제공하였다. QC LC-MS (방법 1) : R_t = 1.16 min, m/z = 589.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0881] **실시예 222** : 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-8-클로로-3-((4-메틸 피페라진-1-일)메틸)이미다조[1,5-a]피라진 **9H**

[0882] 메탄올 (2 mL)을 용매로 하는 1-(4-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)나프탈렌-1-일)-8-클로로-3-(피페라진-1-일메틸)이미다조[1,5-a]피라진 (실시예 220) **9G** (40 mg, 0.082 mmol)에 포름알데히드 (수중 37 % 용액, 0.1 mL, 1.3 mmol) 및 아세트산 (0.1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 소듐시아노보로하이드라이드 (8 mg, 0.12 mmol)를 첨가하고 혼합물을 추가로 1.5 시간 동안 교반하였다. 물 (0.4 mL)을 첨가하고 혼합물을 SCX-2 카트리지 (5 g)에 로딩하였다. 카트리지를 메탄올로 세척한 다음 메탄올 중 1M 암모니아 용액으로 용리시켰다. 염기성 분획을 진공에서 농축시키고 잔류 물을 MDAP로 정제하여 표제 화합물 **9H**를 제공하였다. QC

LC-MS (방법 2) : Rt = 2.71 min, m/z = 503.4 [M+H]⁺.

[0883] 실시예 233 : IRE1α의 키나제 활성 억제제를 검출하기 위한 생화학적 분석

[0884] 키나제 반응을 1 mM 디티오프레이톨, 25 mM MgCl₂, 12.5 mM β- 클리세로포스페이트, 5 mM EGTA 및 50 μg/mL BSA를 갖는 25 mM MOPS 분석 완충액을 사용하여 384 웰 화이트 ProxiPlate-384 Plus 플레이트 (PERKIN Elmer 6008280)에서 수행하였다. 시험 당일 시험 화합물을 제조하고, D300 디지털 디스펜서를 10-포인트^{1/2} 로그 희석 시리즈로서 2회 반복하여 분배하고, 3%의 최종 DMSO 농도로 정규화하였다. 시험 화합물을 2.5 μl의 분석 완충액에서 10 nM IRE1α 키나제 (신호 화학의 E31-11G)와 함께 30 분 동안 실온에서 사전 배양하고, 분석 완충액에 2.5 μl의 ATP를 첨가하여 반응을 시작하여 최종 100 μM 및 5 nM IRE1α 키나제의 ATP 농도를 얻었다. 실온에서 4 시간 동안 인큐베이션 한 후, 반응은 중단되었고, 키나제 활성은 제조사의 지시에 따라 Promega의 ADP-GloTM 시약을 사용하여 측정되었다. 발광농도 (EnVision, PerkinElmer)는 발광계 (EnVision, PerkinElmer) 및 화합물 농도의 Log10 대비 대조군 억제 백분율에 맞추어 피팅된 시그모이달 곡선을 통해 계산된 IC₅₀ 값으로 발광성을 측정하였다. 각 화합물에 대한 IRE1α 키나제 억제 활성이 표 6에 보고되어있다.

표 6

[0885]

실시예	IRE1α 키나제 IC ₅₀ (μM)	실시예	IRE1α 키나제 IC ₅₀ (μM)
1	0.083	112	0.086
2	1.0	113	0.053
3	2.7	114	10-100
4	0.75	115	0.083
5	1.5	116	0.022
6	2.6	117	0.015
7	0.072	118	0.025
8	1.63	119	0.014
9	0.33	120	0.020
10	10-50	121	0.003
11	0.042	122	0.010
12	0.088	123	0.009
13	0.057	124	0.007
14	1.42	125	0.001
15	0.50	126	0.001
16	0.028	127	0.028
17	0.57	128	0.004
18	0.20	129	0.001
19	0.18	130	0.001
20	0.016	131	0.015
21	0.027	132	0.031
22	0.047	133	0.027
23	0.44	134	0.011
24	0.029	135	0.007
25	0.41	136	0.003
26	1.27	137	0.009
27	0.013	138	0.001
28	0.15	139	0.009
29	0.10	140	0.003
30	0.18	141	0.001
31	0.11	142	0.002
32	0.10	143	0.005
33	0.26	144	0.005

34	0.039	145	0.004
35	0.027	146	0.001
36	0.021	147	0.007
37	0.10	148	0.001
38	0.10	149	0.001
39	0.056	150	0.002
40	0.026	151	0.001
41	0.047	152	0.003
42	0.654	153	0.009
43	0.076	154	0.002
44	0.047	155	0.019
45	0.80	156	0.003
46	1.16	157	0.078
47	0.59	158	0.104
48	50-100	159	0.009
49	0.83	160	0.019
50	0.15	161	0.002
51	0.91	162	0.005
52	0.48	163	0.003
53	0.82	164	0.004
54	0.23	165	0.003
55	1.47	166	0.018
56	0.93	167	0.007
57	0.027	168	0.02
58	0.060	169	0.002
59	0.043	170	0.075
60	0.060	171	0.080
61	10-50	172	0.065
62	0.010	173	0.009
63	0.039	174	0.010
64	0.004	175	1-10
65	0.002	176	0.009
66	0.066	177	0.241
67	0.002	178	0.250
68	0.008	179	0.013
69	0.002	180	0.009
70	0.002	181	0.027
71	0.002	182	0.010
72	0.009	183	0.020
73	0.021	184	0.012
74	0.009	185	0.005
75	0.005	186	0.005
76	0.021	187	0.011
77	0.020	188	0.016
78	0.010	189	0.012
79	0.023	190	0.012
80	0.008	191	0.026
81	0.008	192	0.011
82	0.007	193	0.019
83	0.033	194	0.027
84	0.023	195	0.004

85	0.006	196	0.009
86	0.008	197	0.017
87	0.032	198	0.028
88	0.55	199	0.042
89	0.043	200	0.017
90	0.032	201	0.015
91	0.88	202	0.024
92	0.55	203	0.57
93	0.053	204	0.10
94	0.022	205	0.15
95	0.042	206	0.017
96	0.13	207	0.037
97	0.008	208	0.033
98	0.012	209	0.17
99	0.12	210	0.012
100	0.029	211	1-10
101	0.22	212	0.085
102	0.10	213	0.055
103	0.028	214	0.65
104	0.043	215	0.16
105	0.019	216	0.17
106	0.003	217	0.08
107	0.014	218	0.007
108	0.026	219	0.0114
109	0.016	220	0.097
110	0.084	221	0.65
111	0.12	222	0.86
223	0.010	227	0.003
224	0.085	230	0.004
225	0.118	231	0.011

[0886] 실시예 234 : 시험관 내 약리학적 분석

[0887] 생화학 적 분석 : IRE1 α 의 RNase 활성 억제

[0888] RNase 반응을 0.5 mM MgCl₂, 10 mM KCl, 0.03% 트윈, 2 mM DTT 및 1% DMSO와 함께 50 mM 트리스 분석 완충액을 사용하여 384 웰 블랙 프록시플레이트-384 플러스 플레이트 (PERKIN Elmer)에서 수행하였다. 시험 당일 시험 화합물을 제조하고, D300 디지털 디스펜서를 10-포인트^{1/2} 로그 희석 시리즈로서 2 회 반복하여 분배하고, 4%의 최종 DMSO 농도로 정규화하였다. 시험 화합물을 2.5 μ l의 분석 완충액에서 IRE1 α 키나제 (Signal Chem의 E31-11G)와 함께 실온에서 30분 동안 사전 배양하였다. 이어서 기질 (5 'Alexa Fluor 647-rCrArU rGrUrC rCrGrC rArGrC rGrCrArUrG-Iowa Black RQ quencher 3')을 함유하는 2.5 μ l의 분석 완충액을 첨가하여, 0.325 nM의 효소 및 100 nM의 기질의 최종 농도를 제공하였다. 실온에서 20 분 동안 인큐베이션 한 후, 5 μ L의 5 M 우레아를 첨가하여 반응을 중단시키고, 실온에서 10 분 동안 인큐베이션 한 후, 화합물 농도 대비 대조군 농도의 억제 백분율에 맞추어 피팅된 시그모이달 곡선으로 계산된 플레이트 리더 (EnVision, PerkinElmer) IC₅₀ 값에서 형광을 측정하였다.

[0889] 실시예 235 : 시험관 내 세포 분석

[0890] 세포질 XBP-1 접합 분석

[0891] 나노-루시퍼라제 유전자 서열이 연결된 XBP-1 (aa 1-376)을 안정적으로 발현하는 ARPE-19 세포는 XBP-1이 스플라이싱될 때 프레임에 있고, 10% FBS, 0.044% 중탄산 나트륨, 150 μ g/ml 하이그로마이신 B 를 함유한 F12 배지

에서 배양되었고, 384 웰 플레이트에 있는 5,000 세포에서 분석을 위해 하이그로마이신 B가 없는 배양 배지에서 시딩되고 37°C/5% CO₂에서 인큐베이션 하였다. 밤새 인큐베이션 후, 시험 화합물을 10-포인트^{1/2} 로그 희석 시리즈 세포 플레이트에 2번에 걸쳐 첨가하였다(최종 DMSO 농도 0.117%). 30분의 추가 인큐베이션 후, 타프시가진(최종 농도 150 nM)을 첨가한 다음, 또 다른 4 시간 동안 인큐베이션 하였다. 나노루크 루시퍼 라제 분석(Promega)을 루시퍼라제 및 루미노미터 (EnVision, PerkinElmer)에서 측정된 발광농도를 측정하기 위해 제조자의 지시에 따라 사용하였다. IC₅₀ 값은 대조군의 화합물 농도의 억제 백분율에 시그모이달 곡선을 피팅함으로써 계산되었다.

[0892] **세포의 세포 사멸 분석**

[0893] mIRE-1을 발현하는 INS-1 세포를 RPMI, 10% FCS, 0.0003% β-머캅토포탄올 및 150 μg/mL 하이그로마이신 B에서 성장시키고, 분석을 위해 하이그로마이신 B가 없는 배지에서 384웰 플레이트에 10,000 세포/웰로 시딩하였다. 24 시간 인큐베이션 시험 후 화합물을 플레이트 10-포인트^{1/2} 로그 희석 시리즈에 2번에 걸쳐 첨가하고 30 분 동안 인큐베이션 하였다. 독시사이클린(최종 농도 100 nM)을 첨가하고 플레이트를 추가 72 시간 동안 인큐베이션 하였다. 세포의 세포사멸 비율을 결정하기 위해 회흐스트 33342(최종 농도 10 μg/mL)를 첨가한 다음, 30 분 배양 후 세포를 이미지화하고 InCell 고품량 이미저로 분석하였다.

표 7

[0894]

실시예	IRE1 α RNase IC ₅₀ (μM)	세포분석 IC ₅₀ (μM)	실시예	IRE1 α RNase IC ₅₀ (μM)	세포분석 IC ₅₀ (μM)
20	0.011	0.47	146	0.006	0.24
36	0.156	1.53	147	0.007	3.1
37	0.007	0.32	148	0.001	1.3
40	0.020	0.28	149	0.001	0.78
67	0.001	0.21	150	0.001	0.090
68	0.003	0.43	151	0.001	0.060
69	0.001	0.35	152	0.001	0.10
70	0.001	0.14	155	0.019	0.64
71	0.001	0.062	156	0.001	0.016
81	0.005	0.29	168	0.003	0.096
82	0.006	0.40	169	0.001	0.031
121	0.001	0.089	185	0.002	0.21
123	0.002	0.23	195	0.002	0.066
124	0.005	0.43	218	0.017	0.025
125	0.001	0.30	219	0.002	0.020
126	0.001	0.45	220	0.002	0.050
129	0.001	0.28	224	0.010	0.042
130	0.001	0.41	225	0.121	0.25
139	0.003	0.38	226	0.213	0.33
140	0.001	0.078	227	0.073	0.087
141	0.001	0.059	228	0.006	0.010
142	0.001	0.094	229	0.025	0.025
143	0.002	0.21	230	0.012	0.019
144	0.002	0.49	231	0.029	0.019
145	0.004	0.074	232	0.060	0.20

[0895] 세포 분석 (IC₅₀ 데이터)은 XBP1 스플라이싱 분석 또는 세포사멸 분석을 위한 것이다.

[0896] 본원에 인용된 각각의 모든 특허, 특허 출원 및 공개의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본 발명은 특정 실시예들을 참조하여 개시되었지만, 본 발명의 진정한 사상 및 범위를 벗어나지 않고 본 발명의 다른 실시

예들 및 변형들이 당업자에 의해 고안될 수 있음이 명백하다. 첨부된 청구범위는 모든 이러한 실시예 및 동등한 변형을 포함하는 것으로 해석되도록 의도된다.