(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0002245
(43) 공개일자 2024년01월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07D 417/04* (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
*A61P 35/00* (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
*C07D 413/14* (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
*C07D 471/04* (2006.01) *C07D 471/10* (2006.01)
*C07D 487/04* (2006.01) *C07D 487/08* (2006.01)
*C07D 487/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07D 417/04* (2013.01)
*A61K 31/517* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7031097
(22) 출원일자(국제) 2022년02월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년09월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/016487
(87) 국제공개번호 WO 2022/177917
국제공개일자 2022년08월25일
(30) 우선권주장
63/150,011 2021년02월16일 미국(US)
63/246,181 2021년09월20일 미국(US)

(71) 출원인
**테라스, 인크.**
미국 94304 캘리포니아 팔로 알토 포터 드라이브 3160
**로렌스 리버모어 내쇼날 시큐리티, 엘엘시**
미국 캘리포니아 94550 리버모어 스위트 204 퍼스트 스트리트 2300
**레이도스 바이오메디칼 리서치, 인크.**
미국 메릴랜드 21702 프레더릭 보일즈 스트리트 1050 피.오.박스 비
(72) 발명자
**왕, 빈**
미국 94304 캘리포니아 팔로 알토 포터 드라이브 3160 브리지바이오 서비시즈, 인크. 내
**슈, 루이**
미국 94304 캘리포니아 팔로 알토 포터 드라이브 3160 브리지바이오 서비시즈, 인크. 내
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**양영준, 김영**

전체 청구항 수 : 총 111 항

(54) 발명의 명칭 **RAS 저해용 조성물 및 방법**

## (57) 요 약

본 명세서에서는 화합물, 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 또는 입체이성질체 뿐만 아니라, 이를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 또한 본 명세서에서는, KRAS(예컨대, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS)를 조절(예컨대, 저해)하는 방법 및 이를 필요로 하는 대상체에서 암과 같은 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류
*A61P 35/00* (2018.01)
*C07D 403/12* (2013.01)
*C07D 413/14* (2013.01)
*C07D 417/14* (2013.01)
*C07D 471/04* (2022.08)
*C07D 471/10* (2013.01)
*C07D 487/04* (2022.08)
*C07D 487/08* (2013.01)
*C07D 487/10* (2013.01)

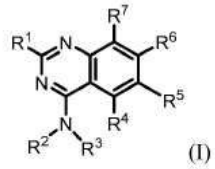
(72) 발명자
**왈라스, 엘리**
미국 94304 캘리포니아 팔로 알토 포터 드라이브 3160 브리지바이오 서비시즈, 인크. 내
**라이트스톤, 펠리스**
미국 94550 캘리포니아 리버모어 엘-703 피.오. 박스 808 이스트 애비뉴 7000 로렌스 리버모어 내쇼날 시큐리티, 엘엘시 내
**양, 웨**
미국 94550 캘리포니아 리버모어 엘-703 피.오. 박스 808 이스트 애비뉴 7000 로렌스 리버모어 내쇼날 시큐리티, 엘엘시 내
**비시그나노, 파올라**
미국 94550 캘리포니아 리버모어 엘-703 피.오. 박스 808 이스트 애비뉴 7000 로렌스 리버모어 내쇼날 시큐리티, 엘엘시 내
**마치아그, 안나 엘즈비에타**
미국 21704 메릴랜드 프레드릭 차터하우스 로드 9214
**터너, 데이비드 마이클**
미국 21704 메릴랜드 프레드릭 갈레나 드라이브 3320 아파트먼트 101
**시만수, 디렌드라 쿠마르**
미국 21704 메릴랜드 프레드릭 스위트 브라이어 레인 3902
**찬, 알베르트 헤이 와**
미국 21701 메릴랜드 프레드릭 브로큰 리드 코트 8016
**장, 주후이**
미국 94304 캘리포니아 팔로 알토 포터 드라이브 3160 브리지바이오 서비시즈, 인크. 내
**브라사드, 크리스토퍼 존**
미국 21702 메릴랜드 프레드릭 웨더번 웨이 2229
**리아오, 타오**
미국 21704 메릴랜드 프레드릭 스프리그 스트리트 엔. 3726

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

하기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(I)

식 중:

$R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클, 및 H로부터 선택되되, 상기 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

$R^2$는 H, 3-6원 카보사이클 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, 상기 3-6원 카보사이클 또는 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

$R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 상기 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

$R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

$R^5$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클, 3-6원 헤테로사이클, 5-6원 헤테로아릴 및 페닐로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클, 헤테로사이클, 헤테로아릴 및 페닐은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

$R^6$은 페닐, 단환식 헤테로아릴, 이환식 아릴 또는 이환식 헤테로아릴로부터 선택되되, 임의의 페닐, 단환식 헤테로아릴, 이환식 아릴 및 이환식 헤테로아릴은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환되고;

$R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

$R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고, 그리고 임의의 알킬헤테로사이클 중 알킬 모이어티는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

각각의 $R^{10}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알

킬)C(O)N($R^{19}$)$_2$, -C(N$R^{19}$)N$R^{19}$CN 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

각각의 $R^{11}$은 독립적으로 -N($R^{19}$)$_2$, -C(O)$R^{19}$, -C(O)N($R^{19}$)$_2$, -C(O)($C_{1-6}$알킬)N($R^{19}$)$_2$, -($C_{1-6}$알킬)C(O)N($R^{19}$)$_2$, -C(N$R^{19}$)N$R^{19}$CN 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

각각의 $R^{13}$은 독립적으로 -O$R^{22}$, -CN, -N($R^{22}$)$_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, -O$R^{12}$, -CN, -N($R^{12}$)$_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, -O$R^{12}$, -CN, -N($R^{12}$)$_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, -N($R^{12}$)$_2$, $C_{1-6}$알킬, -O$R^{12}$ 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, -O$C_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -NH$C_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, 3-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, -O$C_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -NH$C_{1-6}$알킬, 할로겐 및 3-6원 카보사이클로부터 선택되고;

각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, -O$C_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -NH$C_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, $R^{1}$은 -O$R^{8}$인, 화합물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, $R^{8}$은 헤테로사이클이되, 상기 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{8}$은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원 헤테로사이클이되, 상기 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 5**

제1항 또는 제2항에 있어서, $R^8$은 알킬헤테로사이클이되, 상기 알킬헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 상기 알킬헤테로사이클은 $-CH_2$(헤테로사이클)이되, 상기 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 7**

제5항 또는 제6항에 있어서, 상기 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원 헤테로사이클이고, 그리고 상기 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 8**

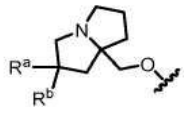
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, $R^8$은 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 10**

제1항, 제2항 및 제5 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, $-OR^8$은,

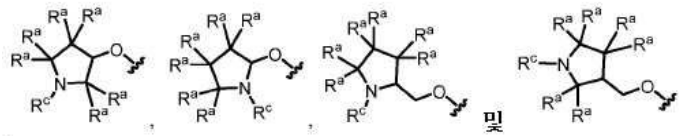


이되,

$R^a$ 및 $R^b$는 각각 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 11**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, $-OR^8$은 하기로부터 선택되는, 화합물:



식 중:

각각의 $R^a$는 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되고; 그리고

$R^c$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되,

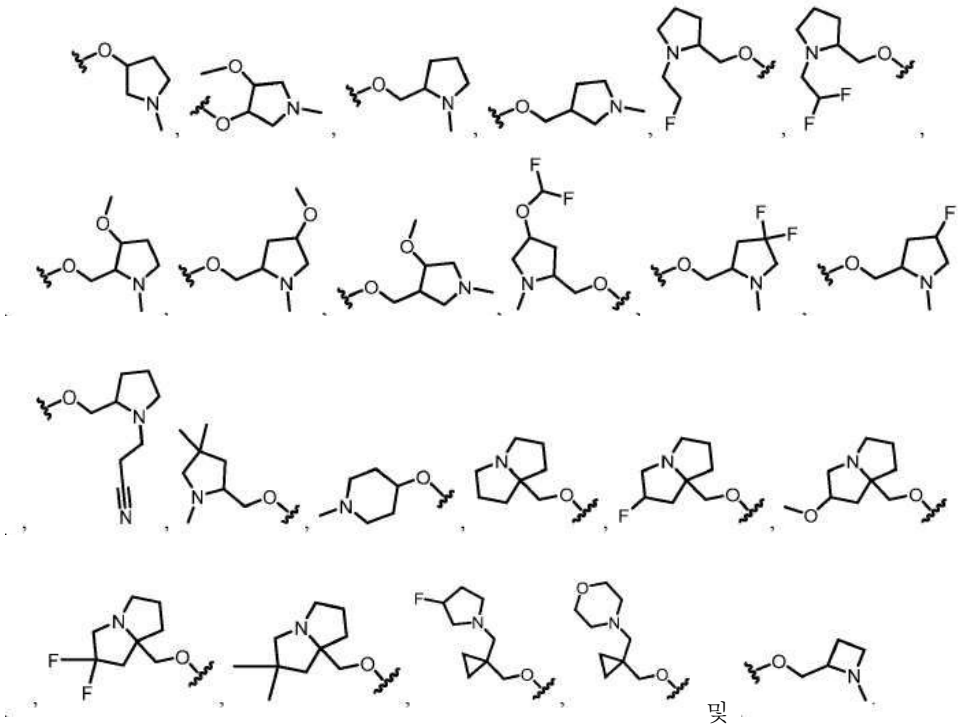
$R^a$ 또는 $R^c$ 중 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 1개의 $R^a$는 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되고, 나머지 $R^a$는 H인, 화합물.

**청구항 13**

제1항에 있어서, $-OR^8$은 하기로부터 선택되는, 화합물:



및

**청구항 14**

제1항에 있어서, $R^1$은 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클이되, 상기 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 15**

제1항 또는 제14항에 있어서, 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 16**

제1항, 제14항 및 제15항 중 어느 한 항에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:



및

**청구항 17**

제1항에 있어서, $R^1$은 H인, 화합물.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, $R^2$는 H인, 화합물.

**청구항 19**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, $R^2$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬인, 화합물.

**청구항 20**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, $R^2$는 3-6원 카보사이클인, 화합물.

**청구항 21**

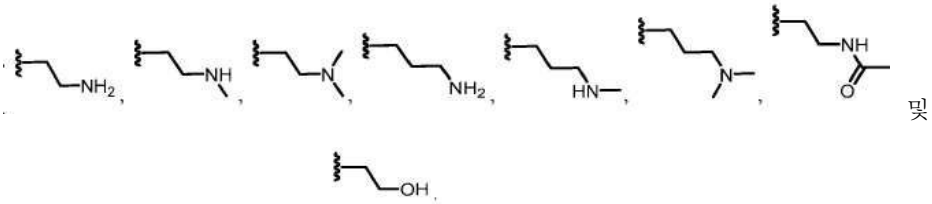
제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬인, 화합물.

**청구항 22**

제21항에 있어서, $R^9$는 $-N(R^{17})_2$인, 화합물.

**청구항 23**

제1항 또는 제21항에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:



및

**청구항 24**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 카보사이클인, 화합물.

**청구항 25**

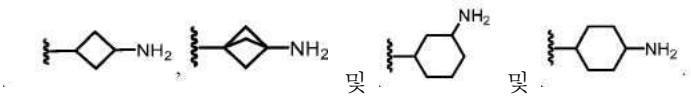
제24항에 있어서, $R^3$은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 4-6원 카보사이클인, 화합물.

**청구항 26**

제24항 또는 제25항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{10}$은 $-N(R^{19})_2$이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 27**

제1항, 제25항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:



및


및



**청구항 28**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, $R^3$은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 헤테로사이클인, 화합물.

**청구항 29**

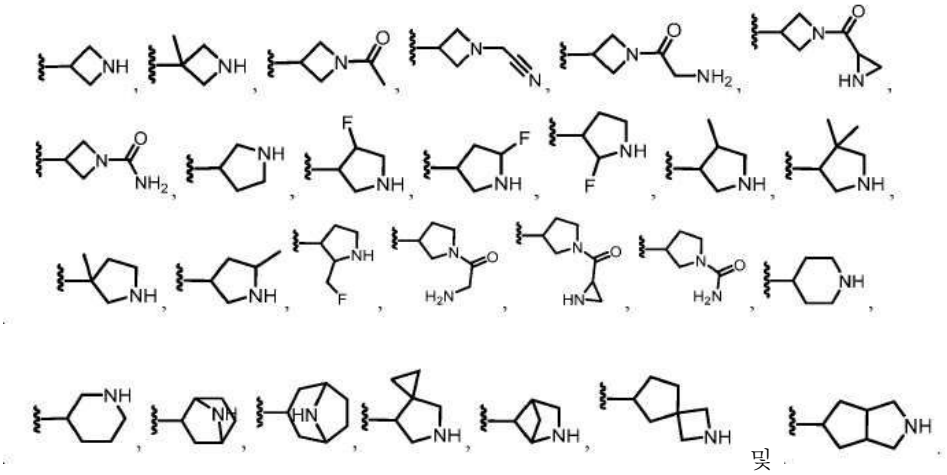
제28항에 있어서, $R^3$은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원 헤테로사이클이되, 상기 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 30**

제28항 또는 제29항에 있어서, 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 31**

제1항 및 제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:



**청구항 32**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

**청구항 33**

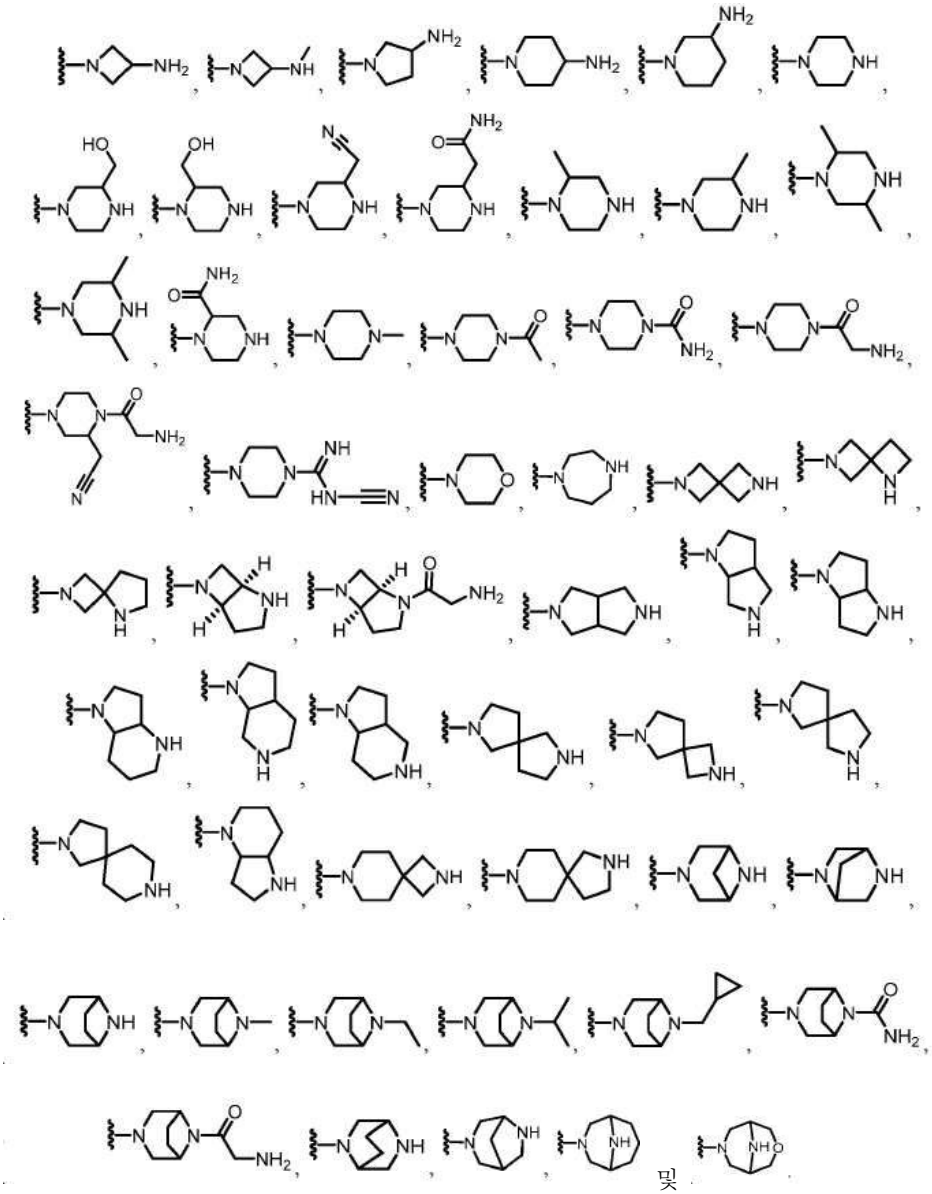
제32항에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 4-9원 헤테로사이클을 형성하되, 상기 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환되는, 화합물.

**청구항 34**

제1항, 제32항 및 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 35**

제1항, 제32항 및 제33항 중 어느 한 항에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:



및

**청구항 36**

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, $R^6$은 이환식 아릴 또는 이환식 헤테로아릴이되, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환되는, 화합물.

**청구항 37**

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, $R^6$은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 9-10원 헤테로아릴인, 화합물.

**청구항 38**

제37항에 있어서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환되는, 화합물.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, -CN 및 $-N(R^{12})_2$로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 40**

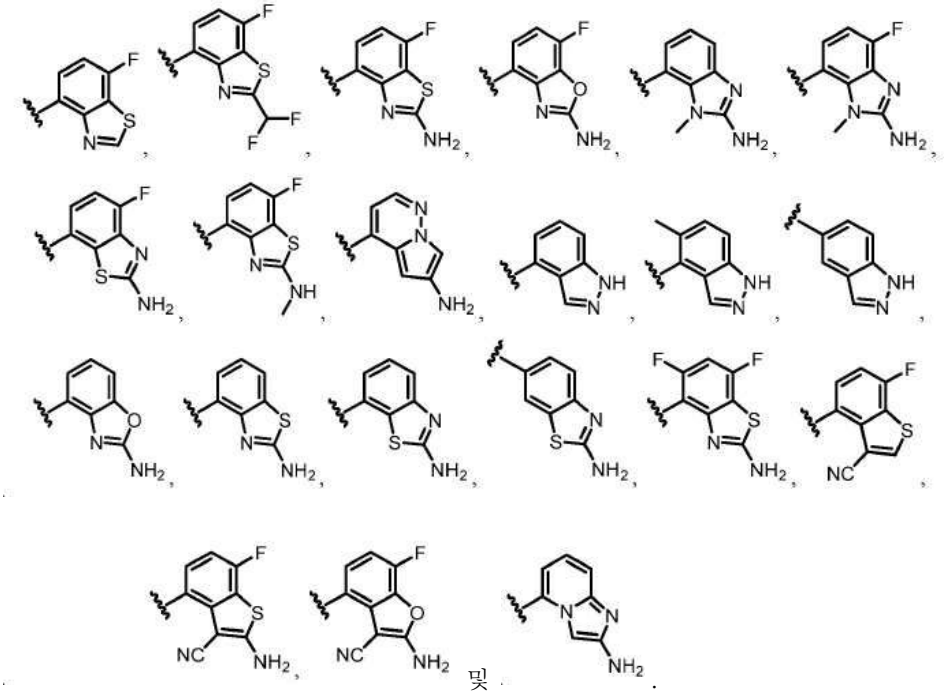
제38항 또는 제39항에 있어서, 적어도 1개의 $R^{15}$는 $-N(R^{12})_2$인, 화합물.

**청구항 41**

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 $R^{15}$는 할로겐인, 화합물.

**청구항 42**

제1항, 제36항 및 제37항 중 어느 한 항에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:



**청구항 43**

제42항에 있어서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 나프틸인, 화합물.

**청구항 44**

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, $R^6$은 페닐 또는 단환식 헤테로아릴이되, 상기 페닐 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환되는, 화합물.

**청구항 45**

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

**청구항 46**

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, $R^4$는 $-OR^{12}$인, 화합물.

**청구항 47**

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, $R^5$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클, 5-6원 헤테로아릴 및 페닐로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클, 헤테로아릴 및 페닐은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되는, 화합물.

**청구항 48**

제47항에 있어서, $R^5$는 H인, 화합물.

**청구항 49**

제47항에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

**청구항 50**

제47항에 있어서, $R^5$는, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬인, 화합물.

**청구항 51**

제47항에 있어서, $R^5$는 3-6원 카보사이클, 5-6원 헤테로아릴 및 페닐로부터 선택되되, 임의의 카보사이클, 헤테로아릴 및 페닐은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되는, 화합물.

**청구항 52**

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

**청구항 53**

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, $R^7$은 -CN인, 화합물.

**청구항 54**

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$는 H 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

$R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

$R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

$R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또

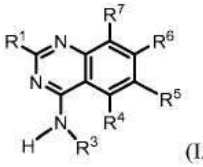
는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고; 그리고

각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, -O$C_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -NH$C_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 55**

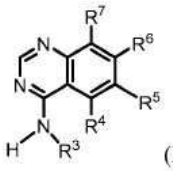
제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IA를 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



(IA)

**청구항 56**

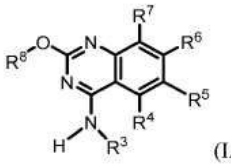
제55항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IA1을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



(IA1)

**청구항 57**

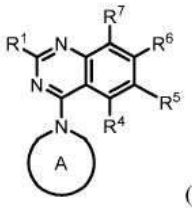
제55항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IA2를 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



(IA2)

**청구항 58**

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IB를 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



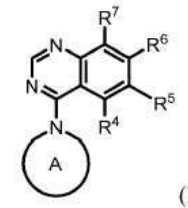
(IB)

식 중:

고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클이다.

**청구항 59**

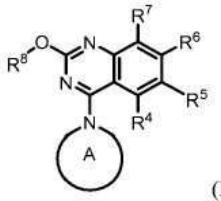
제58항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IB1을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



(IB1)

**청구항 60**

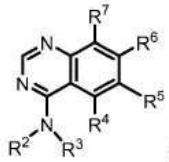
제58항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IB2를 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



(IB2)

**청구항 61**

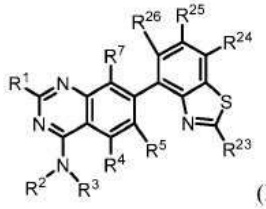
제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IC를 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



(IC)

**청구항 62**

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 ID 또는 ID'를 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



(ID) 또는



(ID')

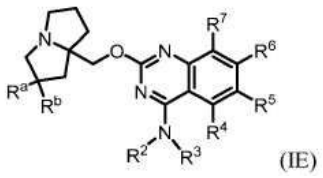
식 중:

$R^{23}$은 $-N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{12})_2$로부터 선택되고; 그리고

$R^{24}$, $R^{25}$ 및 $R^{26}$은 H, 할로겐, $-OR^{12}$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다.

**청구항 63**

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IE를 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



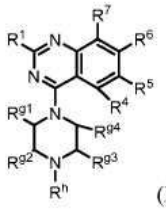
(IE)

식 중:

$R^a$ 및 $R^b$는 독립적으로 할로겐, $-OR^{12}$, $C_{1-6}$알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다.

**청구항 64**

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IF를 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



(IF)

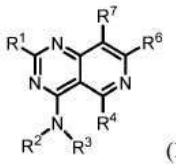
식 중:

$R^{g1}$, $R^{g2}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g4}$는 각각 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되거나; 또는 (a) $R^{g1}$과 $R^{g3}$ 또는 (b) $R^{g2}$와 $R^{g3}$은 합쳐져서 4-6원을 함유하는 제2 고리를 형성하고, 그리고 제2 고리의 부분이 아닌 $R^{g1}$, $R^{g2}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g4}$ 중 임의의 것은 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고; 그리고

$R^h$는 H, $C_{1-6}$알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)C_{1-6}$알킬$NH_2$로부터 선택된다.

**청구항 65**

하기 화학식 II에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(II)

식 중:

$R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

$R^2$는 H, 3-6원 카보사이클 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, 상기 3-6원 카보사이클 또는 상기 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

$R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 상기 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

$R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

$R^6$은 페닐, 단환식 헤테로아릴, 이환식 아릴 또는 이환식 헤테로아릴로부터 선택되되, 임의의 페닐, 단환식 헤테로아릴, 이환식 아릴 및 이환식 헤테로아릴은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환되고;

$R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

$R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고, 그리고 임의의 알킬헤테로사이클 중 알킬 모이어티는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

각각의 $R^{10}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알케닐은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $-N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $-N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬, $-OR^{12}$ 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, 3-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나

또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, -$OC_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -$NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐 및 3-6원 카보사이클로부터 선택되고;

각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, -$OC_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -$NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

**청구항 66**

제65항에 있어서, $R^1$은 -$OR^8$인, 화합물.

**청구항 67**

제65항 또는 제66항에 있어서, $R^8$은 헤테로사이클이되, 상기 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 68**

제65항 또는 제66항에 있어서, $R^8$은 알킬헤테로사이클이되, 상기 알킬헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 69**

제68항에 있어서, 상기 알킬헤테로사이클은 -$CH_2$(헤테로사이클)이되, 상기 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 70**

제65항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$알킬 및 -$OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 71**

제65항에 있어서, $R^1$은 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 이되, 상기 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는, 화합물.

**청구항 72**

제65항 또는 제71항에 있어서, 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 -$N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 73**

제65항에 있어서, $R^1$은 H인, 화합물.

**청구항 74**

제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, $R^2$는 H인, 화합물.

**청구항 75**

제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, $R^2$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬인, 화합물.

**청구항 76**

제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, $R^2$는 3-6원 카보사이클인, 화합물.

**청구항 77**

제65항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬인, 화합물.

**청구항 78**

제77에 있어서, $R^9$는 $-N(R^{17})_2$인, 화합물.

**청구항 79**

제65항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 카보사이클인, 화합물.

**청구항 80**

제65항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 헤테로사이클인, 화합물.

**청구항 81**

제65항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

**청구항 82**

제65항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, $R^6$은 이환식 아릴 또는 이환식 헤테로아릴이되, 상기 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환되는, 화합물.

**청구항 83**

제82항에 있어서, 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, -CN 및 $-N(R^{12})_2$로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 84**

제65항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

**청구항 85**

제65항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

**청구항 86**

제65항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$는 H 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

$R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

$R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고; 그리고

각각의 $R^{20}$은 독립적으로 $-OH$, $-OC_{1-6}$알킬, $-CN$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 87**

표 2 내지 표 9 중 어느 하나로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 88**

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 89**

의약으로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제87항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 90**

의약의 제조에 사용하기 위한, 제1항 내지 제87항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 91**

제89항 또는 제90항에 있어서, 상기 의약은 G12D 돌연변이를 갖는 KRAS의 저해에 의해 개선된 질환, 장애 또는 병태의 치료에 유용한, 화합물.

**청구항 92**

제89항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약은 암의 치료에 유용한, 화합물.

**청구항 93**

질환, 장애 또는 병태의 치료에 이용하기 위한, 제1항 내지 제87항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 94**

제93항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 암인, 화합물.

**청구항 95**

제92항 또는 제94항에 있어서, 상기 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 96**

치료적 유효량의 제1항 내지 제87항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 97**

제96항에 있어서, 상기 대상체는 G12D 돌연변이를 갖는 KRAS의 저해에 의해 개선된 질환, 장애 또는 병태를 갖는, 방법.

**청구항 98**

제96항 또는 제97항에 있어서, 상기 대상체는 암을 갖는, 방법.

**청구항 99**

제98항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 암으로 진단된 적이 있는, 방법.

**청구항 100**

제98항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 암에 대한 치료 요법을 받은 적인 있는, 방법.

**청구항 101**

제98항에 있어서, 상기 대상체는 이미 암으로부터 관해에 들어간 적이 있는, 방법.

**청구항 102**

제98항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 103**

제98항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 추가의 치료제와 조합하여 투여되는, 방법.

**청구항 104**

의약의 제조에서의, 제1항 내지 제87항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도.

**청구항 105**

제104항에 있어서, 상기 의약은 암을 치료하기 위한 것인, 용도.

**청구항 106**

제105항에 있어서, 상기 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

**청구항 107**

KRAS 단백질을 제1항 내지 제87항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 108**

제107항에 있어서, 상기 KRAS 단백질을 상기 화합물을 접촉시키는 것은 KRAS를 조절하는, 방법.

**청구항 109**

제107항 내지 제108항에 있어서, 상기 KRAS 단백질은 G12D 돌연변이를 갖는, 방법.

**청구항 110**

제107항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS 단백질은 활성 상태인, 방법.

**청구항 111**

제107항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 KRAS 단백질은 불활성 상태인, 방법.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] **연방 지원 연구 개발하에 이루어진 발명에 대한 권리에 관한 진술**

[0002] 본 발명은 (1) 국립 보건원이 부여한 계약 번호: 75N91019D00024 및 (2) 미국 에너지부가 부여한 계약 번호 DE-AC52-07NA27344하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 대한 소정의 권리를 갖는다.

[0003] **관련 출원**

[0004] 본 출원은 2021년 2월 16일자로 출원된 미국 가출원 제63/150,011호 및 2021년 9월 20일자로 출원된 미국 가출원 제63/246,181호에 대한 우선권 및 이의 유익을 주장하며, 이들 각각의 전체 내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

### *배 경 기 술*

[0005] RAS 돌연변이는 대부분의 췌관 선암종(PDAC), 대장암의 절반, 전체 폐암의 3분의 1을 포함하여 인간 암의 약 20 내지 30%에서 발생한다. 미국에서 암 사망의 상위 3대 원인(폐암, 대장암, 췌장암)에서 RAS 돌연변이 빈도가 가장 높은 상황에서 항-RAS 치료법의 개발은 암 연구의 최우선 과제이자 주요 과제이다. RAS 단백질은 GDP/GTP 결합 부위를 제외하고는 약물이 결합할 수 있는 적절한 포켓을 제공하지 않는 것으로 보인다. 불행하게도, RAS 단백질은 매우 높은(피코몰) 친화도로 이러한 뉴클레오타이드에 결합하므로 효과적인 뉴클레오타이드 유사체의 개발이 사실상 불가능하다. RAS-유발 암으로 고통받는 환자에게 임상적 이점을 제공하기 위해 RAS 하류 경로를 차단하려는 시도는 일반적으로 실망스러웠다. 아주 최근에, 대립유전자-특이적 공유결합 KRAS G12C 저해제가 임상 시험에 들어갔고, 초기 임상 데이터는 적어도 폐암에서 어느 정도 효과를 보인다.

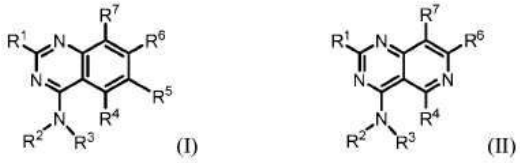
[0006] 3개의 RAS 유전자(*HRAS*, *NRAS* 및 *KRAS*)는 82% 내지 90% 아미노산 서열 동일성과 거의 동일한 구조적 및 생화학적 특성을 공유하는 4개의 188 내지 189번 아미노산 단백질을 암호화한다. 그러나 이들은 차등적으로 발현되며, 암에서는 상이한 빈도로 돌연변이된다. *KRAS*는 암에서 가장 빈번하게 돌연변이가 발생하는 종양 유전자이며 *KRAS* 돌연변이는 보통 예후가 좋지 않고 요법에 대한 저항성과 연관이 있다. RAS 유전자에는 중요한 암 유형 선호도가 존재한다. *KRAS* 돌연변이는 폐암, 결장직장암 및 췌장암에서 우세한 반면, *NRAS* 돌연변이는 피부 흑색종과 급성 골수성 백혈병에서 우세하며, *HRAS* 돌연변이는 방광 및 두경부 편평세포 암종에서 발견된다.

[0007] KRAS는 췌장암의 94%에서 돌연변이 활성화된다. 췌장암(예컨대, 췌관 선암종(PDAC))은 2016년 미국에서 암 사망의 세 번째 주요 원인이 되었다. 췌장암은, 발생률이 계속 증가함에 따라서, 2020년까지 암 사망의 두 번째 주요 원인이 될 것으로 예상된다. 조기 발견을 위한 바이오마커가 없고, 암이 이미 전이 상태에 도달했을 때 증상이 늦게 나타나며, 5년 생존율이 8%에 도달하는 췌장암은 미국에서 가장 치명적인 암이다.

[0008] KRAS 돌연변이는 췌장암의 개시 유전 단계이지만; 그러나 PDAC의 성장을 유지하기 위해서 지속적인 돌연변이 KRAS 기능이 요구된다. KRAS G12D-유발 PDAC에서 RNA 간섭-매개 KRAS 불활성화는 종양 성장의 급속한 퇴행을 나타내었다. 이러한 데이터는 PDAC의 치료 표적으로서 돌연변이 KRAS의 중요성을 뒷받침한다. PDAC의 40%가 KRAS G12D 돌연변이에 의해 유발되므로, 이 돌연변이를 표적화하는 저해제가 매우 바람직하다. KRAS G12D 돌연변이는 또한 폐암과 결장직장암에서 높은 빈도로 발생하므로, KRAS G12D는 직접적인 G12D 대립유전자-특이적 저해제에 대한 바람직한 치료 표적이 된다.

## 발명의 내용

[0009] 일 양상에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 화합물, 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태(zwitterionic form), 또는 입체이성질체를 포함하는 조성물을 제공한다:

[0010] 

(I) (II)

[0011] 식 중, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ 및 $R^7$은 본 명세서에 제공된 바와 같다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체는, KRAS 단백질, 예컨대, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS 단백질의 활성을 조절할 수 있다.

[0012] 다른 양상에서, 본 개시내용은 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 화합물을 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0013] 추가의 양상에서, 본 개시내용은 질환, 예컨대, 췌장암(예컨대, 췌관 선암종 (PDAC)), 결장직장암 및 폐암을 포함하는 암의 치료를 위한 인간 또는 동물 대상체에서의 KRAS 활성의 저해 방법을 제공한다.

[0014] 다른 양상에서, 본 개시내용은 G12D 돌연변이를 갖는 KRAS를 비롯한, KRAS의 저해에 의해 개선되거나, 치료되거나, 저해되거나 또는 저감된 질환, 장애 또는 병태(예컨대, 암)의 치료용 의약의 제조에서의, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체의 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 췌장암(예컨대, 췌관 선암종 (PDAC)), 결장직장암 또는 폐암이다.

[0015] 추가의 양상에서, 본 개시내용은 의약으로서 사용하기 위한, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 제공한다. 일부 실시형태에서, 의약은 질환, 장애 또는 병태(예컨대, 암)의 치료에 사용된다. 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 췌장암(예컨대, 췌관 선암종 (PDAC)), 결장직장암 또는 폐암이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 개시내용은 화학식 I 및 II의 화합물을 제공하며, 이러한 화합물은 유용한 KRAS 저해 활성을 가질 수 있고, KRAS가 활성 역할을 하는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 특히, 본 명세서에서 제공되는 소정의 화합물은 G12D 돌연변이를 갖는 KRAS의 유용한 저해 활성을 가질 수 있고, 이러한 KRAS 단백질은 활성(GTP-결합) 또는 불활성(GDP-결합) 형태로 존재한다. 본 개시내용은 또한 약학적으로 허용되는 담체와 함께 본 명세서에서 제공되는 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물뿐만 아니라, 상기 화합물 및 조성물의 제조 방법 및 사용 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 G12D 돌연변이를 갖는 KRAS를 포함하여 KRAS를 저해하는 방법을 제공하며, 여기서 KRAS는 활성 또는 불활성 형태이다. 일 양상에서, 본 개시내용은 G12D 돌연변이를 갖는 KRAS를 비롯한, KRAS에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이러한 장애를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 또한 본 명세서에서는, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS를 비롯한, KRAS의 저해에 의해서 개선, 치료, 저해 또는 저감되는 질환, 장애 또는 병태의 치료용 의약의 제조에서의, 본 명세서에서 제공되는 소정의 화합물의 용도가 제공된다. 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 암이다.

[0017] 값의 범위가 개시되고, "$n_1$에서 ... $n_2$까지" 또는 "$n_1$ 내지 ... $n_2$ 사이"라는 표기가 사용되는 경우(여기서 $n_1$과 $n_2$는 숫자임), 이어서 달리 특정되지 않는 한, 이러한 표기는 숫자 자체와 이들 사이의 범위를 포함하도록 의도된다. 이 범위는 최종값 사이 및 이들을 포함하여 정수이거나 연속적일 수 있다. 예를 들어, "2 내지 6개의 탄소" 범위는 2, 3, 4, 5 및 6개의 탄소를 포함하도록 의도되는데, 이는 탄소가 정수 단위로 나타나기 때문이다. 예를 들어, 1 μM, 3 μM 및 이들 사이의 모든 유효숫자(예컨대, 1.255 μM, 2.1 μM, 2.9999 μM 등)를 포함하도록 의도되는 "1 내지 3 μM(마이크로몰)" 범위를 비교한다.

[0018] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "약"은 수식되는 수치값을 정량하기 위한 것이며, 그러한 값을 오차 범위 내에서 변수로 표시한다. 차트나 데이터 표에 주어진 평균값에 대한 표준편차와 같은 특별한 오차 범위가 언급되

지 않는 경우, 용어 "약"은, 언급된 값과 그 범위를 포괄하는 범위를 의미하는 것으로 이해되어야 하는데, 이는 유효숫자를 고려하여 해당 숫자로 반올림하거나 내림하여 포함될 것이다.

[0019] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "아실"은, 알켄일, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 또는 카보닐에 부착된 원자가 탄소인 임의의 다른 모이어티를 지칭한다. "아세틸"기는 $-C(O)CH_3$기를 지칭한다. "알킬카보닐" 또는 "알카노일"기는 카보닐기를 통해서 모 분자 모이어티에 부착된 알킬기를 지칭한다. 이러한 기의 예는 메틸카보닐 및 에틸카보닐을 포함한다. 아실기의 예는 포르밀, 알카노일 및 아로일을 포함한다.

[0020] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "알켄일"은, 하나 이상의 이중결합을 갖고 2 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 상기 알켄일은 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 용어 "알켄일렌"은 에테닐렌[(-CH=CH-),(-C::C-)]과 같이 2개 이상의 위치에 부착된 탄소-탄소 이중결합계를 지칭한다. 적합한 알켄일 라디칼의 예는 에테닐, 프로페닐, 2-메틸프로페닐, 1,4-부타다이엔일 등을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한 용어 "알켄일"은 "알켄일렌"기를 포함할 수 있다.

[0021] "알킨일"은 적어도 2개의 탄소 원자와 적어도 1개의 삼중결합을 갖고 표시된 탄소 원자수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 지칭한다(즉, $C_{2-6}$은 2 내지 6개의 탄소를 의미한다). 알킨일은 임의의 탄소수, 예컨대, $C_2$, $C_{2-3}$, $C_{2-4}$, $C_{2-5}$, $C_{2-6}$, $C_{2-7}$, $C_{2-8}$, $C_{2-9}$, $C_{2-10}$, $C_3$, $C_{3-4}$, $C_{3-5}$, $C_{3-6}$, $C_4$, $C_{4-5}$, $C_{4-6}$, $C_5$, $C_{5-6}$ 및 $C_6$을 포함할 수 있다. 알킨일기의 예는, 아세틸렌일, 프로핀일, 1-부틴일, 2-부틴일, 부타다이인일, 1-펜틴일, 2-펜틴일, 아이소펜틴일, 1,3-펜타다이인일, 1,4-펜타다이인일, 1-헥신일, 2-헥신일, 3-헥신일, 1,3-헥사다이인일, 1,4-헥사다이인일, 1,5-헥사다이인일, 2,4-헥사다이인일 및 1,3,5-헥사트라이인일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0022] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "알콕시"는, 알킬 에터 라디칼을 지칭하고, 여기서 용어 알킬은 본 명세서에 기재된 바와 같다. 적합한 알킬 에터 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시, n-부톡시, 아이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 포함한다.

[0023] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "알킬"은, 1 내지 20개의 탄소 원자(예컨대, $C_{1-20}$ 알킬)를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 상기 알킬은 1 내지 10개의 탄소 원자(예컨대, $C_{1-10}$ 알킬)를 포함할 것이다. 추가의 실시형태에서, 상기 알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자(예컨대, $C_{1-8}$ 알킬)를 포함할 것이다. 추가의 실시형태에서, 상기 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자(예컨대, $C_{1-6}$ 알킬)를 포함할 것이다. 추가의 실시형태에서, 상기 알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자(예컨대, $C_{1-3}$ 알킬)를 포함할 것이다. 알킬기는 본 명세서에 정의된 바와 같이 비치환되거나 또는 치환된다. 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 아이소-아밀, 헥실, 옥틸, 노닐, 등을 포함한다. 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "알킬렌"은, 2개 이상의 위치에 부착된 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유도된 포화 지방족 기, 예컨대, 메틸렌($-CH_2-$)을 지칭한다. 달리 특정되지 않는 한 용어 "알킬"은 "알킬렌"기를 포함할 수 있다.

[0024] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "알킬아미노"는, 아미노기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬기를 지칭한다. 적합한 알킬아미노기는, 예를 들어, N-메틸아미노, N-에틸아미노, N,N-다이메틸아미노, N,N-에틸메틸아미노, 등과 같은 모노- 또는 다이알킬화 형성기일 수 있다.

[0025] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "알킬티오"는, 알킬 티오에터(R-S-) 라디칼을 지칭하고, 여기서 알킬은 본 명세서에 기재된 바와 같고, 황은 단일 또는 이중으로 산화될 수 있다. 적합한 알킬 티오에터 라디칼의 예는 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 아이소프로필티오, n-부틸티오, 아이소-부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오, 메탄설포닐, 에탄설피닐, 등을 포함한다.

[0026] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "아미도" 및 "카바모일"은, 카보닐기를 통해서 모 분자 모이어티에 부착된 본 명세서에 기재된 바와 같은 아미노기를 지칭하거나 또는 그 반대의 경우이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "아미도"기는 "C-아미도" 및 "N-아미도"기를 포함한다. 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "C-아미도"는 $-C(O)N(RR')$기를 지칭하며, R 및 R'는 본 명세서에 정의된 바와 같거나 또는 지정된 특별히 나열된 "R"기에 의해 정의된 바와 같다. 일부 실시형태에서, "아미도"기는 $-C(O)NH_2$, $C_{1-4}$알킬아미도 및 다이($C_{1-4}$알킬)아미도를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "$C_{1-4}$알킬

아미도"는 -C(O)NH($C_{1-4}$알킬)을 지칭하며, 여기서 $C_{1-4}$알킬은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "N-아미도"는 RC(O)N(R')-기를 지칭하며, R 및 R'는 본 명세서에 정의된 바와 같거나 또는 지정된 특별히 나열된 "R"기에 의해 정의된 바와 같다. 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "아실아미노"는, 아미노기를 통해서 모 모이어티에 부착된 아실기를 포괄한다. "아실아미노"기의 예는 아세틸아미노($CH_3C(O)NH$-)이다.

[0027] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "아미노"는 -NRR'을 지칭하며, 여기서 R 및 R'는 독립적으로 수소, 알킬, 아실, 헤테로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 그 자체로 비치환될 수 있거나 또는 치환될 수 있다. 부가적으로, R과 R'는 합쳐져서, 비치환되거나 또는 치환된 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있다. "아미노"기는 1차 아민(예컨대, $-NH_2$), 2차 또는 이-치환 아민(예컨대, -NHR, 여기서 R은 수소가 아님), 또는 3차 또는 삼-치환 아민(예컨대, -NRR', 여기서 R 또는 R'는 수소가 아님)일 수 있다.

[0028] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "아릴"은, 1, 2 또는 3개의 고리를 함유하는 카보사이클릭 방향족 계를 지칭하며, 여기서 이러한 다환식 고리계는 함께 융합된다. 용어 "아릴"은 페닐, 나프틸, 안트라세닐 및 페난트릴과 같은 방향족 기를 포함한다. 아릴 모이어티는, 예를 들어, 5 내지 20개의 탄소 원자, 예컨대, 5 내지 12개의 탄소 원자, 예컨대, 5 또는 6개의 탄소 원자를 포함할 수 있다.

[0029] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "아릴알켄일" 또는 "아르알켄일"은 알켄일기를 통해서 모 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.

[0030] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "아릴알콕시" 또는 "아르알콕시"는, 알콕시기를 통해서 모 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.

[0031] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "아릴알킬" 또는 "아르알킬"은, 알킬기를 통해서 모 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.

[0032] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "아릴옥시"는, 옥시를 통해서 모 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.

[0033] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "카바메이트"는, 질소 또는 산 말단으로부터 모 분자 모이어티에 부착될 수 있고 본 명세서에 정의된 바와 같이 비치환되거나 또는 치환된 카밤산(-NHCOO-)의 에스터를 지칭한다.

[0034] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "O-카바밀"은, -OC(O)NRR'기를 지칭하며, 여기서 R 및 R'는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0035] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "N-카바밀"은 ROC(O)NR'-기를 지칭하며, 여기서 R 및 R'는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0036] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "카보닐"은 단독일 경우 포르밀[-C(O)H]을 포함하고, 조합하여 사용될 경우 -C(O)-기이다.

[0037] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "카복실" 또는 "카복시"는, -C(O)OH 또는 대응하는 "카복실레이트" 음이온(예컨대, 카복실산염에 있음)을 지칭한다. "O-카복시"기는 RC(O)O-기를 지칭하며, 여기서 R은 본 명세서에 정의된 바와 같다. "C-카복시"기는 -C(O)OR기를 지칭하며, 여기서 R은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0038] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "사이아노"는 -CN을 지칭한다.

[0039] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "사이클로알킬" 또는 대안적으로, "카보사이클"은, 각각의 환식 모이어티가 3 내지 12개의 탄소 원자 고리 구성원을 함유하고 선택적으로 본 명세서에 정의된 바와 같은 비치환되거나 또는 치환된 벤조 융합 고리계일 수 있는, 포화 또는 부분 포화 단환식, 이환식 또는 삼환식 알킬기를 지칭한다. 카보사이클은 브리지형 고리계 및/또는 스피로 고리계(예컨대, 단일의 탄소 원자를 공유하는 2개의 고리를 포함하는 계)를 포함할 수 있다. 용어 "사이클로알켄일"은 1 또는 2개의 이중결합을 갖는 사이클로알킬기를 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 상기 사이클로알킬(또는 사이클로알켄일)은 5 내지 7개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 이러한 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로부텐일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 테트라하이드로나프틸, 인단일, 옥타하이드로나프틸, 2,3-다이하이드로-1H-인덴일, 아다만틸 등을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은

"이환식" 및 "삼환식"은 데카하이드로나프탈렌 및 옥타하이드로나프탈렌과 같은 두 융합된 고리계뿐만 아니라, 다환식(다중 중심) 포화 또는 부분 불포화 유형을 둘 다 포함하도록 의도된다. 후자 유형의 이성질체는 바이사이클로[1,1,1]펜탄, 캄퍼, 아다만탄 및 바이사이클로[3,2,1]옥탄에 의해 일반적으로 예시된다.

[0040] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "에스터"는, 탄소 원자에 연결된 두 모이어티를 가교시키는 카복시기를 지칭한다.

[0041] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "에터"는, 탄소 원자에 연결된 두 모이어티를 가교시키는 옥시기를 지칭한다.

[0042] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "할로" 또는 "할로겐"은, 플루오린, 염소, 브로민 또는 오오드를 지칭한다.

[0043] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "할로알콕시"는 산소 원자를 통해서 모 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 지칭한다.

[0044] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "할로알킬"은, 하나 이상의 수소가 할로겐으로 대체된 본 명세서에 기재된 바와 같은 의미를 갖는 알킬 라디칼을 지칭한다. 특히 모노할로알킬, 다이할로알킬 및 폴리할로알킬 라디칼이 포함된다. 모노할로알킬 라디칼은, 일례로서, 라디칼 내에 아이오도, 브로모, 클로로, 또는 플루오로 원자를 가질 수 있다. 다이할로 및 폴리할로알킬 라디칼은 2개 이상의 동일한 할로 원자 또는 상이한 할로 라디칼의 조합을 가질 수 있다. 할로알킬 라디칼의 예는 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 클로로메틸, 다이클로로메틸, 트라이클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 다이플루오로클로로메틸, 다이클로로플루오로메틸, 다이플루오로에틸, 다이플루오로프로필, 다이클로로에틸 및 다이클로로프로필을 포함한다. "할로알킬렌"은 2개 이상의 위치에 부착된 할로알킬기를 지칭한다. 그 예는 플루오로메틸렌(-CFH-), 다이플루오로메틸렌($-CF_2-$), 클로로메틸렌(-CHCl-) 등을 포함한다.

[0045] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "헤테로알킬"은, 완전히 포화되거나 1 내지 3의 불포화도를 함유하고, 명시된 수의 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 사슬을 지칭하며, 여기서 N 및 S 원자는 선택적으로 산화될 수 있고 N 헤테로원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들)는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 위치될 수 있다. 예를 들어 $-CH_2-NH-OCH_3$와 같이 최대 2개의 헤테로원자가 연속적일 수 있다.

[0046] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "헤테로아릴"은, 융합된 고리가 방향족이고 고리 또는 고리계 중 적어도 1개가 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 원자를 함유하는, 3 내지 15원 방향족 단환식 고리, 또는 융합된 단환식, 이환식 또는 삼환식 고리계를 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 상기 헤테로아릴은 고리 구성원으로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 추가의 실시형태에서, 상기 헤테로아릴은 고리 구성원으로서 1 내지 2개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 소정의 실시형태에서, 상기 헤테로아릴은 5 내지 7개의 원자를 포함할 것이다. 이 용어는 또한 헤테로사이클릭 고리가 아릴 고리와 융합되거나, 헤테로아릴 고리가 다른 헤테로아릴 고리와 융합되거나, 헤테로아릴 고리가 헤테로사이클로알킬 고리와 융합되거나, 헤테로아릴 고리가 사이클로알킬 고리와 융합되는 융합된 다환식 기를 또한 포함한다. 헤테로아릴기의 예는 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 트라이아졸릴, 퓨릴, 티엔일, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아졸릴, 티아다이아졸릴, 아이소티아졸릴, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 퀴녹살린일, 퀴나졸린일, 인다졸릴, 벤조트라이아졸릴, 벤조다이옥솔릴, 벤조피란일, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사다이아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아다이아졸릴, 벤조퓨릴, 벤조티엔일, 크로모닐, 쿠마린일, 벤조피란일, 테트라하이드로퀴놀린일, 테트라졸로피리다진일, 테트라하이드로아이소퀴놀린일, 티에노피리딘일, 퓨로피리딘일, 피롤로피리딘일 등을 포함한다. 예시적인 삼환식 헤테로사이클릭기는 카바졸릴, 페난트롤린일, 다이벤조퓨란일, 아크리딘일, 페난트리딘일, 잔텐일 등을 포함한다.

[0047] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "헤테로사이클로알킬" 및 호환 가능하게 "헤테로사이클"은, 각각의 상기 헤테로원자가 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택될 수 있는, 고리 구성원으로서 적어도 1개의 헤테로원자를 함유하는 포화, 부분 불포화 또는 불포화(그러나 비방향족) 단환식, 이환식, 또는 삼환식 헤테로사이클릭기를 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 상기 헤테로사이클로알킬은 고리 구성원으로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 추가의 실시형태에서, 상기 헤테로사이클로알킬은 고리 구성원으로서 1 내지 2개의 헤테로원자를 포함할 것이다. 소정의 실시형태에서, 상기 헤테로사이클로알은 각각의 고리에 3 내지 8개의 고리 구성원을 포함할 것이다. 추가의 실시형태에서, 상기 헤테로사이클로알킬은 각각의 고리에 3 내

지 7개의 고리 구성원을 포함할 것이다. 더욱 추가의 실시형태에서, 상기 헤테로사이클로알킬은 각각의 고리에 5 내지 6개의 고리 구성원을 포함할 것이다. 헤테로사이클은 브리지형 고리계 및/또는 스피로 고리계(예컨대, 단일의 탄소 원자와 같은 단일 원자를 공유하는 2개의 고리를 포함하는 계)를 포함할 수 있다. "헤테로사이클로알킬" 및 "헤테로사이클"은 설폰, 설폭사이드, 3차 질소 고리 구성원의 N-옥사이드, 및 카보사이클릭 융합 및 벤조 융합 고리계를 포함하도록 의도되며; 부가적으로, 두 용어는 또한 헤테로사이클 고리가 본 명세서에 정의된 바와 같은 아릴기에 융합된 계 또는 추가의 헤테로사이클기를 포함한다. 헤테로사이클기의 예는 아지리딘일, 아제티딘일, 1,3-벤조다이옥솔릴, 다이하이드로아이소인돌릴, 다이하이드로아이소퀴놀린일, 다이하이드로신놀린일, 다이하이드로벤조다이옥신일, 다이하이드로[1,3]옥사졸로[4,5-b]피리딘일, 벤조티아졸릴, 다이하이드로인돌릴, 다이하이드로피리딘일, 1,3-다이옥산일, 1,4-다이옥산일, 1,3-다이옥솔란일, 아이소인돌린일, 모르폴린일, 피페라진일, 피롤리딘일, 테트라하이드로피리딘일, 피페리딘일, 티오모르폴린일 등을 포함한다. 헤테로사이클기는 특별히 금지되지 않는 한 비치환되거나 또는 치환된다.

[0048] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "하이드라진일"은 단일 결합에 의해 연결된 2개의 아미노기, 즉, -N-N-을 지칭한다.

[0049] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "하이드록시"는 -OH를 지칭한다.

[0050] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "하이드록시알킬"은 알킬기를 통해서 모 분자 모이어티에 부착된 하이드록시기를 지칭한다.

[0051] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "이미노하이드록시"는 =N(OH) 및 =N-O-를 지칭한다.

[0052] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "저급 아미노"는 -NRR'를 지칭하되, 여기서 R 및 R'는 독립적으로 수소 및 저급 알킬로부터 선택되며, 이들 중 하나는 비치환되거나 또는 치환된다.

[0053] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "머캅틸"은 RS-기를 지칭하되, 여기서 R은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0054] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "나이트로"는 $-NO_2$를 지칭한다.

[0055] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "옥시" 또는 "옥사"는 -O-를 지칭한다.

[0056] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "옥소"는 =O를 지칭한다.

[0057] "퍼할로알콕시"는 모든 수소 원자가 할로겐 원자로 대체된 알콕시기를 지칭한다.

[0058] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "퍼할로알킬"은, 모든 수소 원자가 할로겐 원자로 대체된 알킬기를 지칭한다.

[0059] 화학 구조 또는 이의 일부와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "고리" 또는 동등하게는, "사이클"은, 모든 원자가 공통 환신 구조의 구성원인 기를 의미한다. 고리는, 달리 제공되지 않는 한, 방향족을 포함하여 포화 또는 불포화될 수 있고, 3 내지 9개의 구성원을 가질 수 있다. 고리가 헤테로사이클인 경우, 이는 B, N, O, S, C(O), $S(O)_m$으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 또는 헤테로원자-포함 기를 함유할 수 있다. 특별히 금지하지 않는 한, 고리는 비치환되거나 또는 치환된다. 2개 이상의 고리는, 예컨대, 함께 융합될 수 있고, 이들은 결합과 2개의 공통 원자를 공유할 수 있다). 2개 이상의 고리는 두 개의 고리 사이에 단일 원자만 공유되도록 스피로 배열로 함께 연결될 수 있다. 2개 이상의 고리는 또한 또는 대안적으로 3개 이상의 원자가 2개 이상의 고리 사이에 공유되도록 가교 배열로 구성될 수 있다.

[0060] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "설포네이트", "설폰산" 및 "설포닉"은, $-SO_3H$기 또는 설폰산이 염 형성에 사용되는 이의 음이온을 지칭한다.

[0061] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "설파닐"은 -S-를 지칭한다.

[0062] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "설피닐"은 -S(O)-를 지칭한다.

[0063] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "설포닐"은 $-S(O)_2-$를 지칭한다.

[0064] "N-설폰아미도"는 $RS(=O)_2NR'-$기를 지칭하며, R 및 R'는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0065] "S-설폰아미도"는 -S(=O)$_2$NRR'기를 지칭하며, R 및 R'는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0066] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "호변이성질체"는, 신속하게 상호전환되는 두 가지 이상의 이성질체 중 하나를 지칭한다. 일반적으로, 이러한 상호전환은 충분히 빨라서 개별 호변이성체가 다른 호변이성체가 없어도 단리되지 않게 된다. 호변이성질체 양의 비율은 용매 조성, 이온 강도, pH 및 기타 용액 파라미터에 따라 달라질 수 있다. 호변이성체 양의 비율은 특정 용액 및 상기 용액 내 생체분자 결합 부위의 미세환경에서 다를 수 있다. 당업계에 잘 알려진 호변이성체의 예는 케토/엔올, 엔아민/이민 및 락탐/락팀 호변이성질체를 포함한다. 당업계에 잘 알려진 호변이성체의 예는 또한 2-하이드록시피리딘/2(1*H*)-피리돈 및 2-아미노피리딘/2(1*H*)-이미노피리돈 호변이성질체를 포함한다.

[0067] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "티아" 및 "티오"는, 산소가 황으로 대체된 -S-기 또는 에터를 지칭한다. 티오기의 산화된 유도체, 즉, 설피닐 및 설포닐은 티아 및 티오의 정의에 포함된다.

[0068] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "티올"은 -SH기를 지칭한다.

[0069] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "티오카보닐"은, 단독의 경우, 티오포르밀 -C(S)H를 포함하고, 조합하여 사용되는 경우 -C(S)-기이다.

[0070] "N-티오카바밀"은 ROC(S)NR'-기를 지칭하며, R 및 R'는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0071] "O-티오카바밀"은 -OC(S)NRR'기를 지칭하며, R 및 R'는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0072] "티오사이아나토"는 -CNS기를 지칭한다.

[0073] 본 명세서에서 임의의 정의는 복합 구조기를 설명하기 위해 임의의 다른 정의와 조합하여 사용될 수 있다. 관례적으로, 이러한 임의의 정의의 후미 요소는 모 모이어티에 부착되는 요소이다. 예를 들어, 복합기인 알킬아미도는 아미도기를 통해서 모 분자에 부착된 알킬기를 나타내고, 용어 알콕시알킬은 알킬기를 통해 모 분자에 부착된 알콕시기를 나타낸다.

[0074] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 기는 치환될 수 있거나 또는 비치환될 수 잇다(예컨대, "선택적으로 치환"될 수 있다). 달리 특정되지 않는 한 임의의 기는 하나 이상의 치환체, 예컨대, 본 명세서에서 제공되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 기를 치환할 수 있는 치환체의 예는, 단독으로 또는 조합해서, 다음의 기 또는 특별히 지정된 세트의 기로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: 알킬(예컨대, $C_{1-20}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-10}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-6}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-3}$ 알킬), 알켄일(예컨대, $C_{2-20}$ 알켄일, 예컨대, $C_{2-10}$ 알켄일, 예컨대, $C_{2-6}$ 알켄일), 알킨일(예컨대, $C_{2-20}$ 알킨일, 예컨대, $C_{2-10}$ 알킨일, 예컨대, $C_{2-6}$ 알킨일), 알카노일(예컨대, $C_{1-20}$ 알카노일, 예컨대, $C_{1-10}$ 알카노일, 예컨대, $C_{1-6}$ 알카노일), 헤테로알킬(예컨대, 1 내지 20개의 탄소 원자 및 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로알킬 모이어티, 예컨대, 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로알킬 모이어티), 할로알킬(예컨대, 할로-치환된 $C_{1-20}$ 알킬, 예컨대, 할로-치환된 $C_{1-10}$ 알킬, 할로-치환된 $C_{1-6}$ 알킬), 할로알켄일(예컨대, 할로-치환된 $C_{2-20}$ 알켄일, 예컨대, 할로-치환된 $C_{2-6}$ 알켄일), 할로알킨일(예컨대, 할로-치환된 $C_{2-20}$ 알킨일, 예컨대, 할로-치환된 $C_{2-6}$ 알킨일), 퍼할로알킬(예컨대, $C_{1-20}$ 퍼할로알킬, 예컨대, $C_{1-6}$ 퍼할로알킬, 예컨대, $C_{1-3}$ 퍼할로알킬), 퍼할로알콕시(예컨대, $C_{1-20}$ 퍼할로알콕시, 예컨대, $C_{1-6}$ 퍼할로알콕시), 페닐, 아릴(예컨대, $C_{5-20}$ 아릴, 예컨대, $C_{5-10}$ 아릴, 예컨대, $C_{5-6}$ 아릴), 아릴옥시(예컨대, $C_{5-20}$ 아릴옥시, 예컨대, $C_{5-10}$ 아릴옥시, 예컨대, $C_{5-6}$ 아릴옥시), 알콕시(예컨대, $C_{1-20}$ 알콕시, 예컨대, $C_{1-10}$ 알콕시, 예컨대, $C_{1-6}$ 알콕시), 할로알콕시(예컨대, $C_{1-20}$ 할로알콕시, 예컨대, $C_{1-10}$ 할로알콕시, 예컨대, $C_{1-6}$ 할로알콕시), 옥소, 아실옥시(예컨대, 1 내지 20개의 탄소 원자, 예컨대, 1 내지 10개의 탄소 원자, 예컨대, 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 아실옥시기), 카보닐(예컨대, C(O) 또는 C=O), 카복실(예컨대, C(O)O), 알킬카보닐(예컨대, $C_{1-20}$ 알킬카보닐, 예컨대, $C_{1-10}$ 알킬카보닐, 예컨대, $C_{1-6}$ 알킬카보닐, 예컨대, $C_{1-3}$ 알킬카보닐), 카복시에스터 예컨대, C(O)OR, 여기서 R은, 예컨대, 알킬(예컨대, $C_{1-20}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-10}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-6}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-3}$ 알킬), 알켄일(예컨대, (예컨대, $C_{2-20}$ 알켄일, 예컨대, $C_{2-10}$ 알켄일, 예컨대, $C_{2-6}$ 알켄일), 또는 알킨일(예컨대, $C_{2-20}$ 알킨일, 예컨대, $C_{2-10}$ 알킨일, 예컨대, $C_{2-6}$ 알킨일)이고, 이들 중 임의의 것은 본 명세서에서 제공되는 임의의 기로 치환될 수 있음), 카복스아미도, 사이아노(예컨대, CN), 수소, 할로겐(예컨대, 요도드, 브로민, 염소 또는 플루오린), 하이드록시, 아미노(예컨대,

NR'R", 여기서 R' 및 R"는 독립적으로, 예컨대, 수소, 알킬(예컨대, $C_{1-20}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-10}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-6}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-3}$ 알킬), 알켄일(예컨대, (예컨대, $C_{2-20}$ 알켄일, 예컨대, $C_{2-10}$ 알켄일, 예컨대, $C_{2-6}$ 알켄일) 또는 알킨일(예컨대, $C_{2-20}$ 알킨일, 예컨대, $C_{2-10}$ 알킨일, 예컨대, $C_{2-6}$ 알킨일)이며, 이들 중 임의의 것은 본 명세서에서 제공되는 임의의 기로 치환될 수 있음), 알킬아미노(예컨대, NR'R", 여기서 R'은 알킬(예컨대, $C_{1-20}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-10}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-6}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-3}$ 알킬)이고 R"는, 예컨대, 수소, 알킬(예컨대, $C_{1-20}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-10}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-6}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-3}$ 알킬), 알켄일(예컨대, (예컨대, $C_{2-20}$ 알켄일, 예컨대, $C_{2-10}$ 알켄일, 예컨대, $C_{2-6}$ 알켄일), 또는 알킨일(예컨대, $C_{2-20}$ 알킨일, 예컨대, $C_{2-10}$ 알킨일, 예컨대, $C_{2-6}$ 알킨일)이고, 이들 중 임의의 것은 본 명세서에서 제공되는 임의의 기로 치환될 수 있음), 아릴아미노(예컨대, NR'R", 여기서 R'는 아릴(예컨대, $C_{5-20}$ 아릴, 예컨대, $C_{5-10}$ 아릴, 예컨대, $C_{5-6}$ 아릴)이고 R"는, 예컨대, 수소, 알킬(예컨대, $C_{1-20}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-10}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-6}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-3}$ 알킬), 알켄일(예컨대, (예컨대, $C_{2-20}$ 알켄일, 예컨대, $C_{2-10}$ 알켄일, 예컨대, $C_{2-6}$ 알켄일), 또는 알킨일(예컨대, $C_{2-20}$ 알킨일, 예컨대, $C_{2-10}$ 알킨일, 예컨대, $C_{2-6}$ 알킨일), 이들 중 임의의 것은 본 명세서에서 제공되는 임의의 기로 치환될 수 있음), 아미도(예컨대, C(O)NR'R", 여기서, R' 및 R"는 독립적으로, 예컨대, 수소, 알킬(예컨대, $C_{1-20}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-10}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-6}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-3}$ 알킬), 알켄일(예컨대, (예컨대, $C_{2-20}$ 알켄일, 예컨대, $C_{2-10}$ 알켄일, 예컨대, $C_{2-6}$ 알켄일), 또는 알킨일(예컨대, $C_{2-20}$ 알킨일, 예컨대, $C_{2-10}$ 알킨일, 예컨대, $C_{2-6}$ 알킨일), 이들 중 임의의 것은 본 명세서에서 제공되는 임의의 기로 치환될 수 있음), 나이트로(예컨대, $NO_2$), 티올(예컨대, SH), 알킬티오(예컨대, 티올기로 치환된 $C_{1-20}$ 알킬, 예컨대, 티올기로 치환된 $C_{1-10}$ 알킬, 예컨대, 티올기로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬, 예컨대, 티올기로 치환된 $C_{1-3}$ 알킬), 할로알킬티오(예컨대, $C_{1-20}$ 할로알킬티오, 예컨대, $C_{1-10}$ 할로알킬티오, 예컨대, $C_{1-6}$ 할로알킬티오, 예컨대, $C_{1-3}$ 할로알킬티오), 퍼할로알킬티오(예컨대, $C_{1-20}$ 퍼할로알킬티오, 예컨대, $C_{1-10}$ 퍼할로알킬티오, 예컨대, $C_{1-6}$ 퍼할로알킬티오, 예컨대, $C_{1-3}$ 퍼할로알킬티오), 아릴티올(예컨대, $C_{5-20}$ 아릴티올, 예컨대, $C_{5-10}$ 아릴티올, 예컨대, $C_{5-6}$ 아릴티올), 설포네이트(예컨대, $S(O)_2OR$, 여기서 R은, 예컨대, 알킬(예컨대, $C_{1-20}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-10}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-6}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-3}$ 알킬), 알켄일(예컨대, (예컨대, $C_{2-20}$ 알켄일, 예컨대, $C_{2-10}$ 알켄일, 예컨대, $C_{2-6}$ 알켄일), 또는 알킨일(예컨대, $C_{2-20}$ 알킨일, 예컨대, $C_{2-10}$ 알킨일, 예컨대, $C_{2-6}$ 알킨일), 이들 중 임의의 것은 본 명세서에서 제공되는 임의의 기로 치환될 수 있음), 설폰산(예컨대, $S(O)_2OH$), 삼치환된 실릴(예컨대, SiR'R"R*, 여기서 R', R" 및 R*는 독립적으로, 예컨대, 알킬(예컨대, $C_{1-20}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-10}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-6}$ 알킬, 예컨대, $C_{1-3}$ 알킬), 알켄일(예컨대, (예컨대, $C_{2-20}$ 알켄일, 예컨대, $C_{2-10}$ 알켄일, 예컨대, $C_{2-6}$ 알켄일), 또는 알킨일(예컨대, $C_{2-20}$ 알킨일, 예컨대, $C_{2-10}$ 알킨일, 예컨대, $C_{2-6}$ 알킨일)로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 본 명세서에서 제공되는 임의의 기로 치환될 수 있음; 일부 경우에, 삼치환된 실릴은 트라이메틸실릴일 수 있음), $N_3$, $SCH_3$, $C(O)CH_3$, $CO_2CH_3$, $CO_2H$, 피리딘일, 티오펜, 퓨란일, 카바메이트 및 유레아. 추가의 기가 또한 상정될 수 있다. 구조적으로 실현 가능하다면, 2개의 치환체가 함께 연결되어 0 내지 3개의 헤테로원자(예컨대, N, O, S 등)로 이루어진 융합된 5-, 6- 또는 7-원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 예를 들어, 메틸렌다이옥시 또는 에틸렌다이옥시를 형성할 수 있다. 비치환 또는 치환된 기는 비치환(예컨대, $-CH_2CH_3$), 완전 치환(예컨대, $-CF_2CF_3$), 일치환(예컨대, $-CH_2CH_2F$) 또는 완전 치환과 일치환 사이의 어딘가의 수준에서 치환(예컨대, $-CH_2CF_3$)될 수 있다. 치환체가 치환된 데 관하여 자격조건 없이 언급되는 경우, 치환된 형태와 비치환 형태 둘 다가 포함된다. 치환체가 "치환된"으로 한정된 경우, 치환된 형태가 구체적으로 의도된다. 부가적으로, 특정 모이어티에 대한 다양한 선택적 치환체 세트가 필요에 따라 정의될 수 있고; 이러한 경우에, 선택적 치환체는, 정의된 바와 같이, 종종 "비치환되거나 또는 로 치환된"이라는 어구 바로 뒤에 표시될 것이다.

[0075] 용어 R, R', R", R*, 등은, 달리 정의되지 않는 한, 이들 자체로 수의 지정이 없이 나타나는 경우, 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 모이어티를 지칭하며, 이들 중 임의의 것은 (예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같이) 비치환되거나 또는 치환된다. 이러한 R 및 R'기는 본 명세서에 정의된 바와 같이 비치환되거나 또는 치환된 것으로 이해되어야 한다. R기가 번호 지정되거나 지정되

지 않든지 간에, R, R' 및 $R^n$(여기서 n=(1, 2, 3, ... n)임)을 비롯한 모든 R기는 그 기로부터의 선택의 측면에서 모든 다른 것과는 독립적인 것으로 이해되어야 한다. 변수, 치환체 또는 용어(예컨대, 아릴, 헤테로사이클, R 등)는 화학식 또는 일반 구조에서 1회 초과로 나타나는 경우, 각 존재에서의 그의 정의는 모든 다른 존재에서의 정의와는 독립적이다. 당업자라면, 소정의 기가 모 분자에 부착될 수 있거나 기재된 바와 같이 원소의 사슬 내의 위치를 차지할 수 있다는 것을 더욱 인식할 것이다. 예를 들어, -C(O)N(R)-과 같은 비대칭 기는 탄소 또는 질소에서 모 모이어티에 부착될 수 있다.

[0076] "결합"은 두 원자 또는 결합에 의해 연결된 원가 더 큰 하위구조의 일부인 것으로 간주될 경우 두 모이어티 사이의 공유 결합을 지칭한다. 결합은 달리 특정되지 않는 한 단일, 이중 또는 삼중일 수 있다. 분자의 그림에서 두 원자 사이의 대시선은 그 위치에 존재할 수도 있고 부재할 수도 있음을 나타낸다.

[0077] 본 명세서에 개시된 화합물에는 비대칭 중심이 존재할 수 있다. 이들 중심은 카이럴 탄소 원자 주위의 치환체의 배열에 따라서 "R" 또는 "S" 기호로 지정된다. 본 개시내용은 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체 및 에피머 형태뿐만 아니라 d-이성질체 및 l-이성질체, 및 이들의 혼합물을 포함하는 모든 입체화학적 이성질체 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 화합물의 개별 입체이성질체는 카이럴 중심을 포함하는 상업적으로 입수 가능한 출발 물질로부터 합성적으로 제조될 수 있거나, 거울상이성질체 생성물의 혼합물 제조 후 분리, 예컨대, 부분입체 이성질체 혼합물로의 전환 후 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기법, 카이럴 크로마토그래피 칼럼 상에서의 거울상 이성질체의 직접 분리, 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정 입체화학의 출발 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나 당업계에 공지된 기술에 의해 제조되고 분할될 수 있다. 부가적으로, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 기하이성질체로 존재할 수 있다. 본 개시내용은 시스, 트랜스, syn, anti, 반대쪽(E) 및 같은쪽(Z) 이성질체뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 모두 포함한다. 또한 화합물은 호변이성질체로 존재할 수 있고; 모든 호변 이성질체가 본 개시내용에 의해 제공된다. 부가적으로, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 형태 이성질체를 포함할 수 있으며, 이러한 화합물은 또 다른 부분과 관련하여 다양한 형태로 배향될 수 있는 기를 포함한다. 부가적으로, 본 명세서에 개시된 화합물은 비용매화된 형태뿐만 아니라 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용 가능한 용매와 함께 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0078] "조합 요법"은 본 개시내용에 기재된 치료적 병태 또는 질환을 치료하기 위하여 2종 이상의 치료제의 투여를 의미한다. 이러한 투여는 각 활성 성분의 고정된 비율을 갖는 단일 용량 단위(예컨대, 캡슐) 또는 각 활성 성분에 대한 다중, 별도 용량 단위(예컨대, 캡슐)와 같이 실질적으로 동시적인 방식으로 이들 치료제를 공동 투여하는 것을 포함한다. 또한, 이러한 투여에는 각 유형의 치료제를 순차적으로 사용하는 것도 포함된다. 두 경우 모두, 치료 요법은 본 명세서에 기재된 병태 또는 장애를 치료함에 있어서 약물 조합의 유익한 효과를 제공할 것이다.

[0079] "KRAS 저해제"는, 표면 플라스몬 공명 KRAS-G12D 단백질 결합 검정 및/또는 KRAS G12D 단백질-효과기 단백질 상호작용 방해 검정(interaction disruption assay)과 같이, 본 명세서에 일반적으로 기재된 검정에서 측정된 경우, 약 100 μM 이하, 더욱 전형적으로 약 50 μM 이하의 KRAS 활성에 대해서 $IC_{50}$을 나타내는 화합물을 지칭하기 위하여 본 명세서에서 사용된다. "$IC_{50}$"은 효소(예컨대, KRAS)의 활성을 최대 반치 수준으로 저감시키는 저해제의 농도이다. 본 명세서에 개시된 소정의 화합물은 KRAS에 대한 저해를 나타내도록 개발되었다. 소정의 실시형태에서, 화합물은, 본 명세서에 기재된 KRAS 검정에서 측정되는 경우, KRAS(예컨대, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS)에 관하여 약 50 μM 이하의 $IC_{50}$을 나타낼 것이고; 추가의 실시형태에서, 화합물은 KRAS(예컨대, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS)에 관하여 약 10 μM 이하의 $IC_{50}$을 나타낼 것이고; 더욱 추가의 실시형태에서, 화합물 KRAS(예컨대, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS)에 관하여 약 1 μM 이하의 $IC_{50}$을 나타낼 것이고; 더욱 추가의 실시형태에서, 화합물은 KRAS(예컨대, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS)에 관하여 약 200 μM 이하의 $IC_{50}$을 나타낼 것이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 KRAS(예컨대, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS)에 관하여 약 50 μM 미만, 예컨대, 약 40 μM, 30 μM, 20 μM, 10 μM, 5 μM, 1 μM, 500nM, 200nM, 100nM, 50nM의 $IC_{50}$을 나타낼 것이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 KRAS(예컨대, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS)에 관하여 약 1 μM 미만의 $IC_{50}$을 나타낼 것이다. 일부 실시형태에서, KRAS 저해제는 다른 돌연변이, 예컨대, G12C, G12R, G12S, G12A 또는 G12V 돌연변이를 갖는 KRAS에 대한 저해 활성을 초과하는, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS에 대한 저해 활성을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 KRAS 저해제는 다른 돌연변이, 예컨대, G12C, G12R, G12S, G12A 또는 G12V 돌연변이, 예컨대, G12C 돌연변이를 갖는 KRAS에 비해서 G12D 돌연변이를 갖는 KRAS에 대해서 적어도 2배, 5배, 10배, 20배 또는 그 초과의 저해 활성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 KRAS 저해제

는 G12D 돌연변이를 갖는 불활성 KRAS에 대한 것보다 G12D 돌연변이를 갖는 활성 KRAS에 대해서 더 큰 저해 활성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 KRAS 저해제는 G12D 돌연변이를 갖는 불활성 KRAS에 대한 것보다 G12D 돌연변이를 갖는 활성 KRAS에 대해서 더 낮은 저해 활성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 KRAS 저해제는 G12D 돌연변이를 갖는 활성 및 불활성 KRAS에 대해서 유사한 저해 활성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 KRAS 저해제는 K-RAS4a 스플라이스 변이체에 대해서 저해 활성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 KRAS 저해제는 K-RAS4b 스플라이스 변이체에 대해서 저해 활성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 KRAS 저해제는 K-RAS4a 및 K-RAS4b 스플라이스 변이체 둘 다에 대해서 저해 활성을 갖는다.

[0080] "치료적 유효량"은 확인된 질환, 장애 또는 병태를 치료 또는 개선하거나 또는 검출 가능한 치료 또는 저해 효과를 나타내는 데 유용한 화합물 또는 약제학적 조성물의 양을 지칭한다. 정확한 양은 치료 목적에 따라 달라질 것이며, 공지된 기술을 사용하여 당업자에 의해 확인될 수 있을 것이다(예컨대, [Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); 및 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins] 참조).

[0081] 용어 "치료상 허용 가능한"은, 과도한 독성, 자극 및 알레르기 반응 없이 환자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 유익/유해비를 가지며 의도된 용도에 효과적인 화합물(또는 염, 전구약물, 호변이성질체, 양쪽성 이온 형태 등)을 지칭한다.

[0082] 용어 "치료한다", "치료하는" 또는 "치료"는, 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터, 예를 들어, 경감; 차도; 증상을 감소시키거나 부상, 병리 또는 병태를 환자가 더 견딜 수 있게 만드는 것; 퇴화 또는 약화의 속도를 지연시키는 것; 퇴화의 최종 지점을 덜 쇠약하게 만드는 것; 및/또는 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙을 개선시키는 것을 비롯하여, 부상, 병리 또는 병태의 치료 또는 개선에 있어서 임의의 성공 지표를 지칭한다. 증상의 치료 또는 개선은 신체 검사, 신경정신과 검사 및/또는 정신과 평가의 결과를 포함하는 객관적 또는 주관적 파라미터를 기반으로 할 수 있다. 치료는 본질적으로 선제적일 수도 있으며; 즉, 이는 질환, 장애 또는 병태의 예방, 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발병 예방 및/또는 질환, 장애 또는 병태의 악화 예방을 포함할 수 있다. 질환, 장애 또는 병태의 예방은 질환으로부터의 완전한 보호 및/또는 질환 진행(예컨대, 질환, 장애 또는 병태의 후기 단계로)의 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 질환 예방은 어떤 수준에서든 질환과 관련된 효과를 완전히 배제하는 것을 의미하는 것이 아니라, 대신에 질환, 장애 또는 병태의 증상을 임상적으로 유의하거나 검출 가능한 수준으로 예방하는 것을 의미할 수 있다.

[0083] "환자" 또는 "대상체"는 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있거나 그러한 경향이 있는 살아있는 유기체를 지칭한다. 비제한적인 예는 인간, 래트, 마우스, 토끼, 햄스터, 기니피그, 햄스터, 고양이, 개, 인간이 아닌 영장류(예컨대, 원숭이), 염소, 돼지, 양, 소, 사슴, 말 및 기타 비-포유 동물을 포함한다. 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 포유동물의 예는, 예를 들어, 설치류(예컨대, 래트, 마우스, 다람쥐, 기니피그, 햄스터 등), 토끼류(예를 들어, 토끼, 산토끼 등), 영장류(예컨대, 원숭이, 유인원 등), 소과(bovine)(예컨대, 소(cattle)), 홀수 발가락 유제류(예컨대, 말), 짝수 발가락 유제류(예컨대, 소과, 예컨대, 소, 양(ovine), 예컨대, 양(sheep), 염소(caprine), 예컨대, 염소, 돼지(porcine), 예컨대, 돼지(pig) 등) 및 유대류(예컨대, 캥거루, 왈라비, 왈라루, 슈가글라이더 등)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 대상체는 인간이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 대상체는 반려 동물, 예컨대, 고양이 또는 개이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 대상체는 염소, 양, 소, 돼지 또는 말과 같은 농장 동물이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 대상체는 영장류(예를 들어, 원숭이), 유대류(예를 들어, 캥거루, 왈라비, 왈라루, 슈가 글라이더 등) 또는 비-가축 또는 잡종 고양이 또는 개와 같은 외래 동물이다.

[0084] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "조성물"은, 특정 성분을 특정 양으로 포함하는 제품뿐만 아니라, 특정 성분을 특정 양으로 조합하여 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 모든 제품을 포함하도록 의도된다. "약제학적으로 허용 가능한"이란, 담체, 희석제 또는 부형제가 제형의 다른 성분과 상용성이어야 하며 수용자에게 해를 끼치지 않아야 함을 의미한다.

[0085] "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 대상체에 대한 활성제의 투여 및 흡수를 돕는 물질을 지칭한다. 본 개시내용에 유용한 약제학적 부형제는 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 색소를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 당업자라면 다른 약제학적 부형제가 본 개시내용에 유용하다는 것을 인식할 것

이다.

[0086] 용어 "전구약물"은 생체내에서 더욱 활성이 되게 되는 화합물을 지칭한다. 본 명세서에 개시된 소정의 화합물은 전구약물로서 존재할 수도 있다. 본 명세서에 기재된 화합물의 전구약물은 생리학적 조건 하에서 쉽게 화학적 변화를 거쳐 화합물을 제공하는 구조적으로 변형된 형태의 화합물이다. 부가적으로로, 전구약물은 생체외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 저장소에 배치될 때 서서히 화합물로 전환될 수 있다. 전구약물은 어떤 상황에서는 화합물이나 모 약물보다 투여하기가 더 쉬울 수 있기 때문에 종종 유용하다. 예를 들어, 이들은 경구 투여를 통해 생물학적 이용이 가능할 수 있게 하는 반면 모 약물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한 모 약물에 비해 약제학적 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다.

[0087] 본 명세서에 개시된 화합물은 치료상 허용 가능한 염으로 존재할 수 있다. 본 개시내용은 산부가염을 비롯한 염 형태로 본 명세서에서 제공되는 화합물을 포함한다. 적합한 염은 유기산과 무기산 둘 다로 형성된 것들을 포함한다. 그러한 산부가염은 통상적으로 약제학적으로 허용 가능할 것이다. 그러나 치료적으로 허용 가능하지 않은 염의 염은 해당 화합물의 제조 및 정제에 유용할 수 있다. 염기성 부가염도 형성될 수 있으며 약학적으로 허용 가능하다.

[0088] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료상 허용 가능한 염"은, 본 명세서에 정의된 바와 같이 수용성 또는 유용성 또는 분산성이고 치료상 허용 가능한 본 명세서에 개시된 화합물의 염 또는 양쪽성 이온 형태를 나타낸다. 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 중에 제조될 수 있거나, 유리 염기 형태의 적절한 화합물을 적절한 산과 반응시켜 별도로 제조될 수 있다. 대표적인 산부가염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, L-아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트(베실레이트), 바이설페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 다이글루코네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 겐티세이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 염산염, 브로민화수소산염, 요오드화수소산염, 2-하이드록시에탄설포네이트(이세티오네이트), 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, DL-만델레이트, 메시틸렌설포네이트, 메탄설포네이트, 나프틸렌설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스포네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로글루타메이트, 석시네이트, 설포네이트, 타르트레이트, L-타르트레이트, 트라이클로로아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카보네이트, 파라-톨루엔설포네이트(p-토실레이트) 및 운데카노네이트를 포함한다. 또한, 본 명세서에 개시된 화합물의 염기성 기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 다이메틸, 다이에틸, 다이부틸 및 다이아밀 설페이트; 데실, 라우릴, 미리스틸, 스테릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오드화물; 및 벤질 및 페네틸 브로마이드로 4차화될 수 있다. 치료상 허용되는 부가 염을 형성하기 위해 사용될 수 있는 산의 예는 염산, 브로민화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기산, 및 옥살산, 말레산, 석신산 및 시트르산과 같은 유기산을 포함한다. 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토류 이온과 화합물의 배위를 통해 형성될 수도 있다. 따라서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 화합물의 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘 염 등을 고려한다.

[0089] 염기성 부가염은 카복시기를 금속 양이온의 하이드록사이드, 카보네이트, 또는 바이카보네이트와 같은 적합한 염기 또는 암모니아 또는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 반응시킴으로써 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 제조될 수 있다. 치료상 허용 가능한 염의 양이온은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄뿐만 아니라, 비독성 4차 아민 양이온, 예컨대, 암모늄, 테트라메틸암모늄, tetra에틸암모늄, 메틸아민, 다이메틸아민, 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 다이에틸아민, 에틸아민, 트라이부틸아민, 피리딘, *N,N*-다이메틸아닐린, *N*-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 다이사이클로헥실아민, 프로카인, 다이벤질아민, *N,N*-다이벤질페네틸아민, 1-에펜아민 및 *N,N'*-다이벤질에틸렌다이아민. 염기 부가염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민은 에틸렌다이아민, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진을 포함한다.

[0090] 화합물의 염은 유리 염기 형태의 적절한 화합물을 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0091] "KRAS G12D-양성 암"은 KRAS G12D 돌연변이를 특징으로 하는 암을 지칭한다.

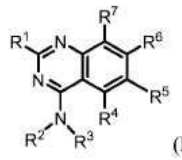
[0092] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "공동 치료적 유효량"은 치료제가 치료할 온혈 동물, 특히 인간에게 별도로 (연대순으로 시차를 두는 방식, 특히 서열 특이적 방식으로) 제공될 때, (추가적이지만 바람직하게는 상승작용적) 상호작용(공동 치료 효과)을 나타내는 양을 의미한다. 이것이 그 사례인지의 여부는 특히 혈액 수준에 따라 결정될 수 있으며, 이는 두 화합물이 적어도 특정 시간 간격 동안 치료할 인간의 혈액에 존재함을 나타낸다.

[0093] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "상승작용적 효과"는 적어도 2가지 치료제, 즉, 본 명세서에 정의된 바와 같은 KRAS G12D 저해제와, 추가의 제제의 효과를 지칭하며, 추가의 제제는 질환, 장애 또는 병태, 또는 이의 증상을 치료하도록 구성된 제제일 수 있다. 효과는, 예를 들어, 암, 특히 폐암과 같은 증식성 질환의 증상 진행 또는 이의 증상을 늦추는 것일 수 있다. 유사하게는, "상승적 유효량"은 상승작용적 효과를 얻는 데 필요한 양을 지칭한다.

[0094] 본 명세서에서 치환체의 그룹 또는 "치환체 기"와 관련하여 사용될 경우, 선행하는 단수 형태의 관사("a", "an" 또는 "a(n)")는 적어도 하나를 의미한다. 예를 들어, 화합물이 알킬 또는 아릴로 치환되는 경우, 화합물은 비치환되거나 또는 적어도 하나의 알킬 및/또는 적어도 하나의 아릴로 치환되며, 여기서 각각의 알킬 및/또는 아릴은 선택적으로 상이하다. 다른 예에서, 화합물이 치환기로 치환되는 경우, 화합물은 적어도 하나의 치환기로 치환되며, 여기서 각 치환기는 선택적으로 상이하다.

[0095] **화합물**

[0096] 일 양상에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 제공한다:

[0097] 
(I)

[0098] 식 중:

[0099] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[0100] $R^2$는 H, 3-6원 카보사이클 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, 3-6원 카보사이클 또는 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0101] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[0102] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[0103] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0104] $R^5$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클, 3-6원 헤테로사이클, 5-6원 헤테로아릴 및 페닐로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클, 헤테로사이클, 헤테로아릴 및 페닐은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0105] $R^6$은 페닐, 단환식 헤테로아릴, 이환식 아릴 또는 이환식 헤테로아릴로부터 선택되되, 임의의 페닐, 단환식 헤테로아릴, 이환식 아릴 및 이환식 헤테로아릴은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환되고;

[0106] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[0107] $R^8$은 H, 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클은 비치환되거

나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고, 그리고 임의의 알킬헤테로사이클 중 알킬 모이어티는 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되고;

[0108] 각각의 $R^{9}$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[0109] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[0110] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[0111] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알케닐은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0112] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, $-CN$, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0113] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $-OR^{12}$, $-CN$, $-N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0114] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $-OR^{12}$, $-CN$, $-N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0115] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬, $-OR^{12}$, 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0116] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[0117] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 $-OH$, $-OC_{1-6}$알킬, $-CN$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0118] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, 3-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

[0119] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 $-OH$, $-OC_{1-6}$알킬, $-CN$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬, 할로겐 및 3-6원 카보사이클로부터 선택되;

[0120] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 $-OH$, $-OC_{1-6}$알킬, $-CN$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

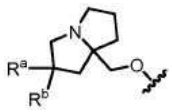
[0121] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐 및 H로부터 선택된다.

[0122] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다.

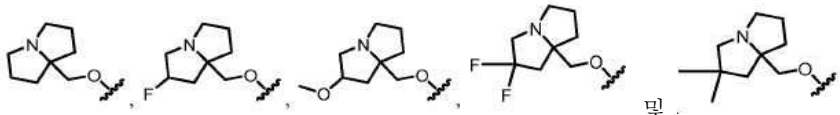
[0123] 일부 실시형태에서, $R^{1}$은 $-OR^{8}$이다. 일부 실시형태에서, $R^{8}$은 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^{8}$은 알킬헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^{8}$은 알킬헤테로사이클이되, 알킬헤테로사이클 중 알킬 모이어티는 $C_{1-6}$ 알

킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 $-CH_2$(헤테로사이클)이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자(예컨대, 1 내지 2개의 헤테로원자)를 포함하는 4-8원을 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 4-8원 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4-6원 단환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 8-원 이환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클은 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OR^{12}$이되, $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OCH_3$이다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 할로겐(예컨대, F)이다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 -F, $-CH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CN$, $-OCH_3$ 및 $-OCHF_2$로부터 선택된다.

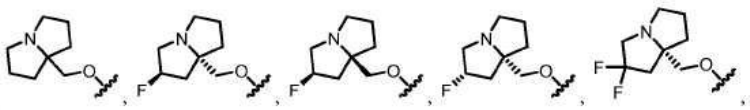
[0124] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

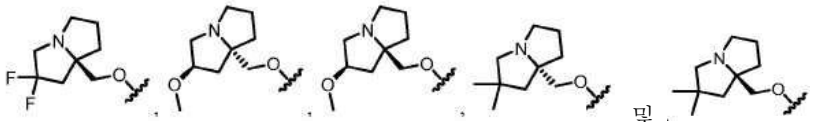
[0125] 

[0126] 여기서 $R^a$ 및 $R^b$는 각각 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 메틸이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 $-OC_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 메틸이다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

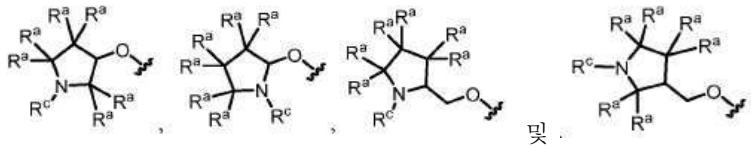
[0127] 

[0128] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

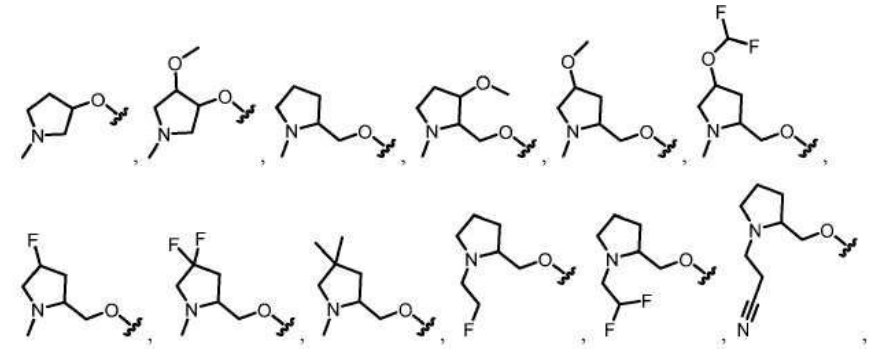
[0129] 

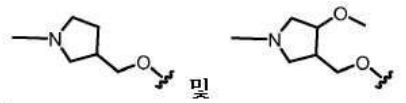
[0130] 

[0131] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

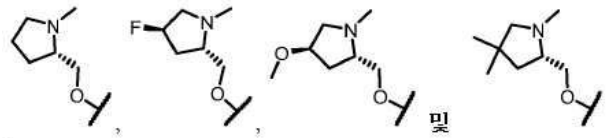
[0132] 

[0133] 여기서 각각의 $R^a$는 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되고; 그리고 $R^c$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, $R^a$ 또는 $R^c$ 중 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 1개의 $R^a$는 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되고, 나머지 $R^{a'}$은 H이다. 일부 실시형태에서, 1개의 $R^a$는 할로겐(예컨대, F)이다. 일부 실시형태에서, 2개의 $R^{a'}$는 할로겐(예컨대, F)이다. 일부 실시형태에서, 1개의 $R^a$는 $-OR^{12}$(예컨대, $-OCH_3$ 또는 $-CHF_2$)이다. 일부 실시형태에서, 1개의 $R^a$는 $C_{1-6}$ 알킬(예컨대, 메틸)이다. 일부 실시형태에서, 2개의 $R^{a'}$는 $C_{1-6}$ 알킬(예컨대, 메틸)이다. 일부 실시형태에서, $R^c$는 $-CH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$ 및 $-CH_2CH_2CN$으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

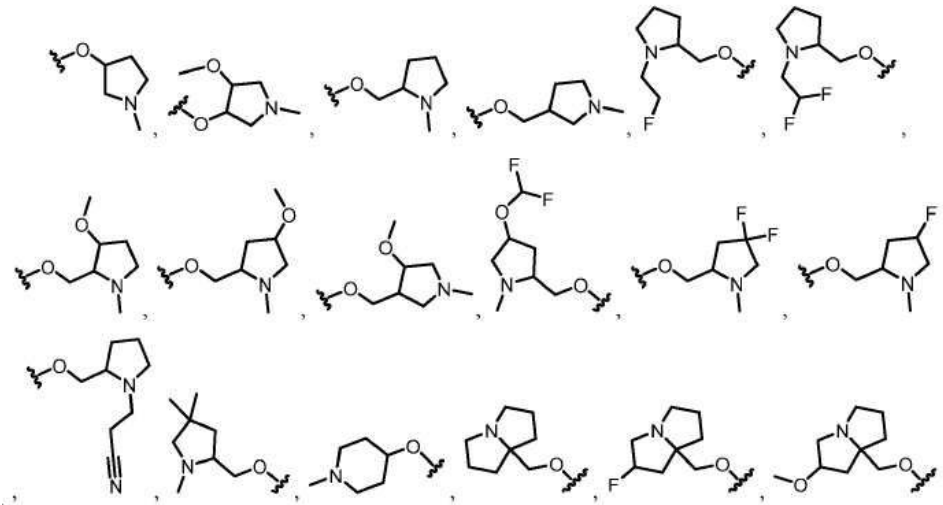
[0134] 

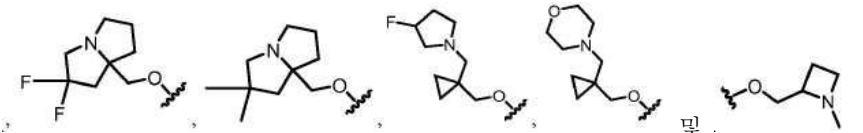
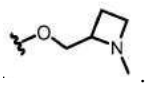
[0135] 

[0136] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

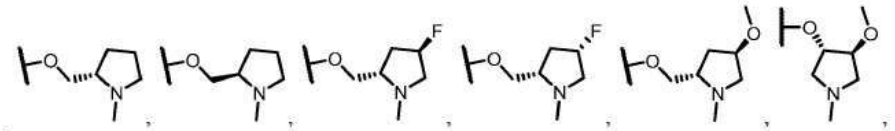
[0137] 

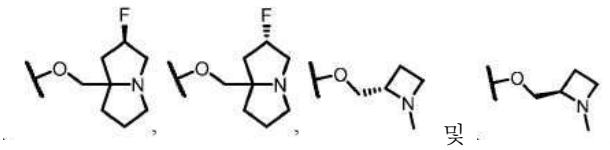
[0138] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0139] 

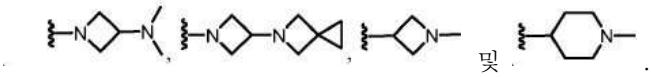
[0140]  및  .

[0141] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0142] 

 및 .

[0143] 일부 실시형태에서, $R^1$은 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된다. 이러한 일부 실시형태에서, $R^{16}$은 $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^{16}$은 $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 예컨대, $-N(CH_3)_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{16}$은 $C_{1-6}$알킬(예컨대, 메틸)이다. 일부 실시형태에서, $R^{16}$은 1개의 질소 원자를 갖는 이환식 6-원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0144]  .

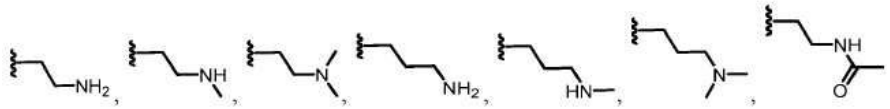
[0145] 일부 실시형태에서, $R^1$은 H이다.

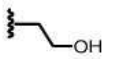
[0146] 일부 실시형태에서, $R^2$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다. 이러한 일부 실시형태에서, 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$(예컨대, -OH) 및 -CN으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CN$ 및 $-CH(CH_3)_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 3-6원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 사이클로

프로필이다.

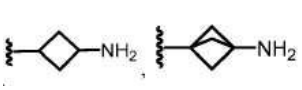
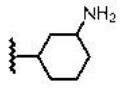
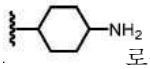
[0147] 일부 실시형태에서, $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬이되, $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^{17})_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이되, 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$, $-NH(CH_3)$ 또는 $-N(CH_3)_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬(예컨대, $-N(H)C(O)CH_3$)로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-OR^{17}$(예컨대, -OH)로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이다.

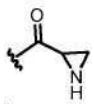
[0148] 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

[0149]  및

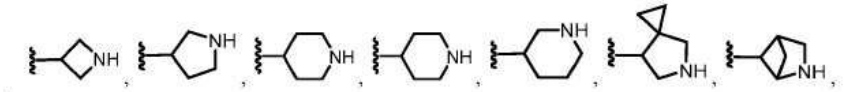
[0150]  .

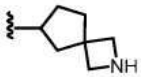
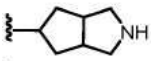
[0151] 일부 실시형태에서, $R^3$은 카보사이클이되, 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 4-6원 카보사이클이되, 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 다환식 카보사이클(예컨대, 5-6원 이환식 카보사이클)이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 단환식 카보사이클(예컨대, 4-6원 단환식 카보사이클)이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^{19})_2$로 치환된 카보사이클이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 카보사이클이다.

[0152] 일부 실시형태에서, $R^3$은  및  및  로부터 선택된다.

[0153] 일부 실시형태에서, $R^3$은 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 다환식 헤테로사이클(예컨대, 6-8원 이환식 헤테로사이클)이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 단환식 헤테로사이클(예컨대, 4-6원 단환식 헤테로사이클)이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클은 1개 이상의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 헤테로사이클이되, 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은, 비치환되거나 또는 -F, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CH_2CN$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2NH_2$, $-C(O)NH_2$ 및  로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환된 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^{19})_2$로 치환된 헤테로사이클이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 헤테로사이클이다.

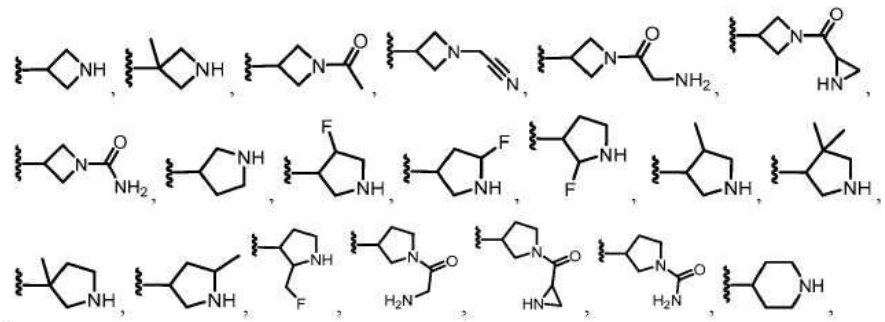
[0154] 일부 실시형태에서, $R^3$은,

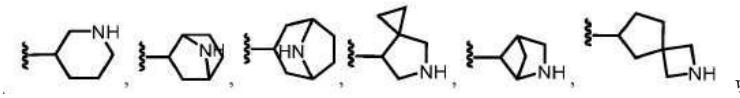
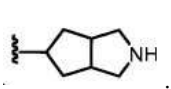
[0155] 

[0156]  및  로부터 선택되되,

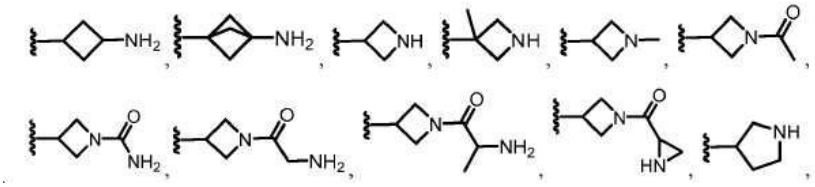
[0157] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

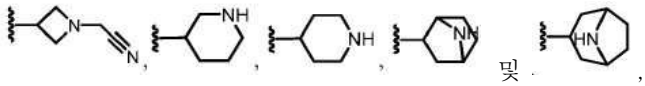
[0158] 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

[0159] 

[0160]  및  .

[0161] 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

[0162] 

[0163]  및 ,

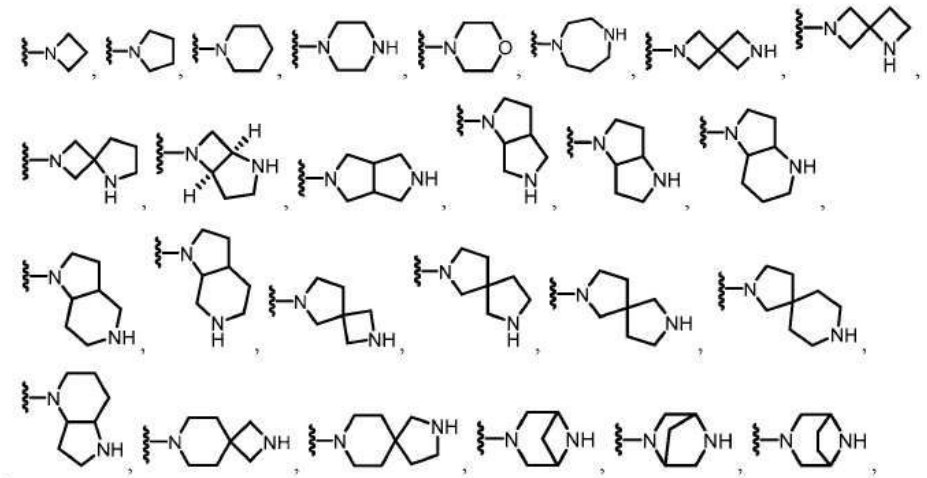
[0164] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

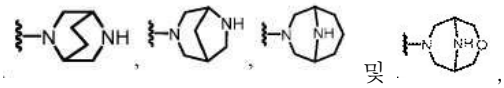
[0165] 일부 실시형태에서, $R^2$ 또는 $R^3$은 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^2$ 또는 $R^3$은 아미노 모이어티(즉, $-N(R^{17})_2$ 또는 $-N(R^{19})_2$)로 치환된다.

[0166] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자(예컨대, 질소 원자)와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자(예컨대, 질소 원자)와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 4-9원 헤테로사이클을 형성하되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자(예컨대, 질소 원자)와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 1개의 추가의 헤테로원자를 갖는 4-7원 단환식 헤테로사이클을 형성하되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자(예컨대, 질소 원자)와 함께,

질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 7-9원 이환식 헤테로사이클을 형성하되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 이러한 일부 실시형태에서, 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)CH_2NH_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-C(NH)NHCN$, $-CH_2OH$ 및  로부터 선택된다.

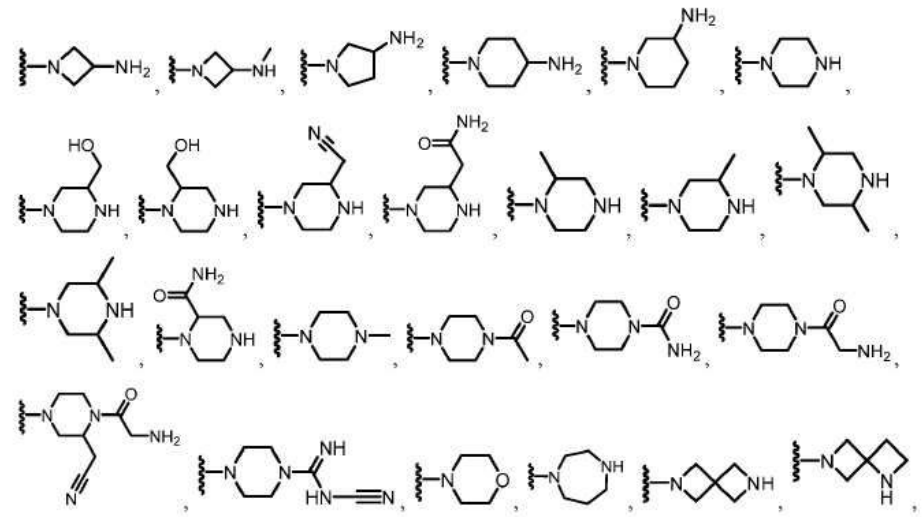
[0167] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기로부터 선택된 헤테로사이클을 형성하되:

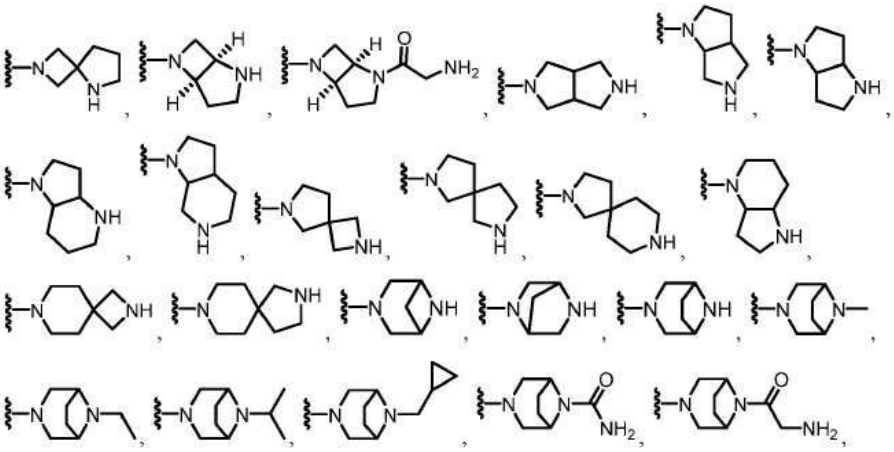
[0168] 

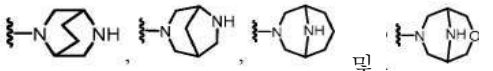
[0169]  및 ,

[0170] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다.

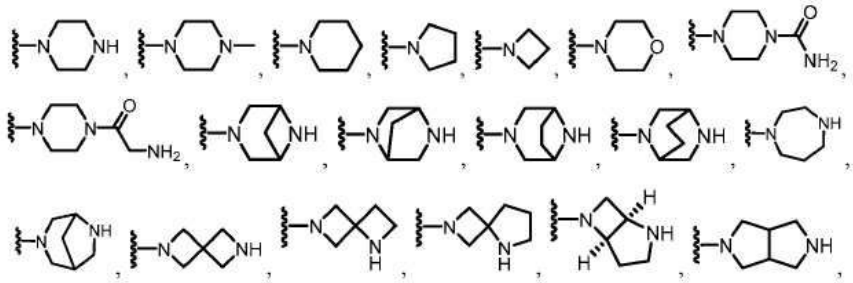
[0171] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기로부터 선택된 헤테로사이클을 형성한다:

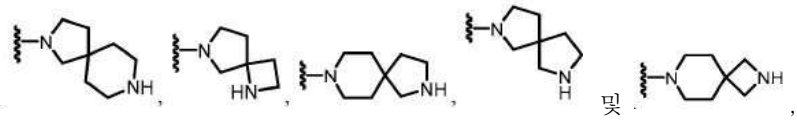
[0172] 

[0173] 

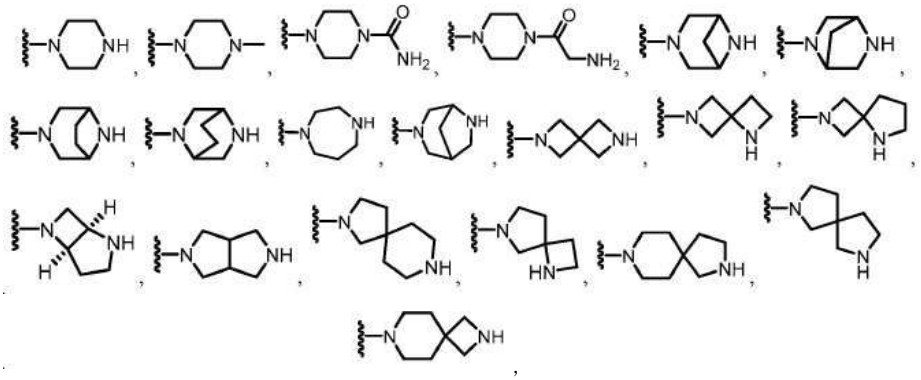
[0174]  및 .

[0175] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하되:

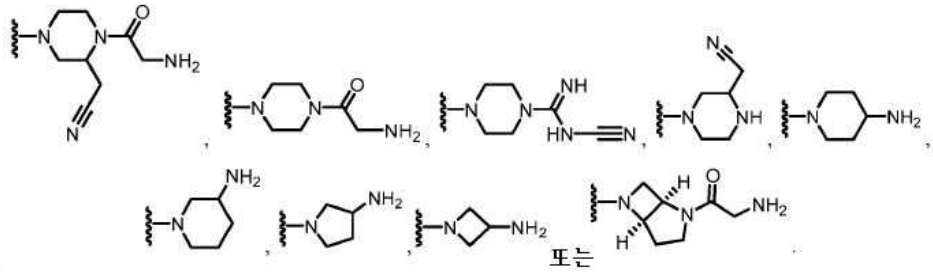
[0176] 

[0177]  및 ,

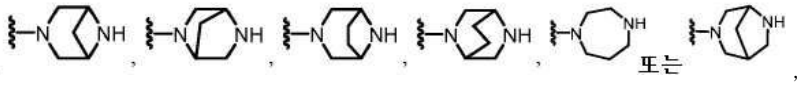
[0178] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하되:

[0179]  또는 ,

[0180] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성한다:

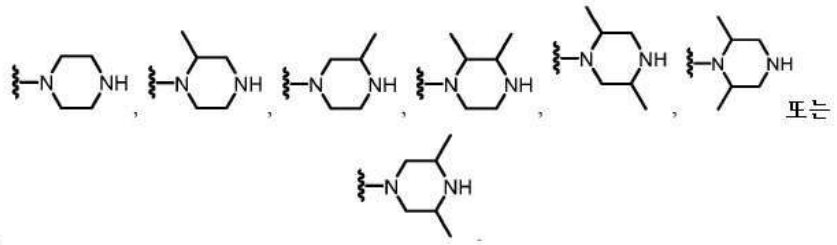
[0181] 

[0182] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하되:

[0183] 

[0184] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다.

[0185] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성한다:

[0186] 

[0187] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하되, 헤테로사이클은 추가의 질소 원자를 포함하고/하거나 아미노 모이어티(예컨대, $-N(R^{19})_2$)를 포함하는 기로 치환된다

[0188] 일부 실시형태에서, $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 $-OR^{12}$이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 $-OCH_3$이다.

[0189] 일부 실시형태에서, $R^5$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환된 3-6원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$(예컨대, 1개 이상의 $-OR^{12}$ 또는 -CN)로 치환된 3-4원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환된 3-6원 헤테로사이클(예컨대, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3-6원 헤테로사이클)이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환된 5 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 페닐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$(예컨대, $C_{1-6}$알킬)로 치환된 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 피리딜, 퓨란일, 또는 이미다졸릴이고, 각각은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$(예컨대, $C_{1-6}$알킬)로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 퓨란일이다.

[0190] 일부 실시형태에서, $R^5$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 비치환된 $C_{1-6}$알킬, 예컨대, 메틸 또는 에틸로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^5$ 1개 이상의 할로겐 또는 -CN로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 $-CF_3$, $-CF_2H$ 및 $-CH_2CN$으로부터 선택된

다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_2H$, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$ 및 $-CH_2CN$로부터 선택된다.

[0191] 일부 실시형태에서, $R^5$는 $C_{2-6}$알켄일이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 $C_{2-6}$알킨일(예컨대, 에틴일)이다.

[0192] 일부 실시형태에서, $R^5$는 $-OR^{12}$로부터 선택되되, $R^{12}$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 $-OCH_3$, $-OCF_3$ 또는 $-OCF_2H$이다.

[0193] 일부 실시형태에서, $R^5$는 -CN이다.

[0194] 일부 실시형태에서, $R^5$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 Cl 또는 F이다.

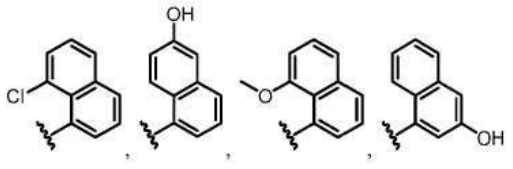
[0195] 일부 실시형태에서, $R^5$는 수소이다.

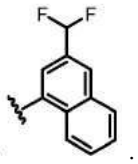
[0196] 일부 실시형태에서, $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 $-OR^{12}$이되, $R^{12}$는 H 및 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 $-OH$, $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CF_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 -CN이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 수소이다.

[0197] 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 Cl 및 F로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 독립적으로 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 Cl 및 F로부터 선택된다.

[0198] 일부 실시형태에서, $R^6$은 이환식 아릴 또는 이환식 헤테로아릴이되, 아릴 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 이환식 아릴 또는 이환식 헤테로아릴이되, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된다.

[0199] 일부 실시형태에서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 아릴이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 나프틸이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

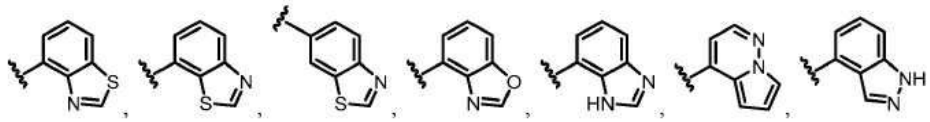
[0200] 

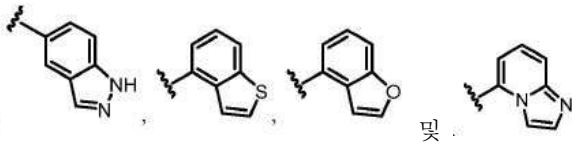
및 

.

[0201] 일부 실시형태에서, $R^6$은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 9-10원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은, 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 9-원 헤테로아릴이다. 이러한 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{15}$는 $-N(R^{12})_2$(예컨대, $-NH_2$)이다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{15}$는 할로겐(예컨대, F)이다. 일부 실시형태에서, 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, -CN 및 $-N(R^{12})_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 적어도 2개의 $R^{15}$(예컨대, 적어도 할로겐 및 $-NH_2$)로 치환된다.

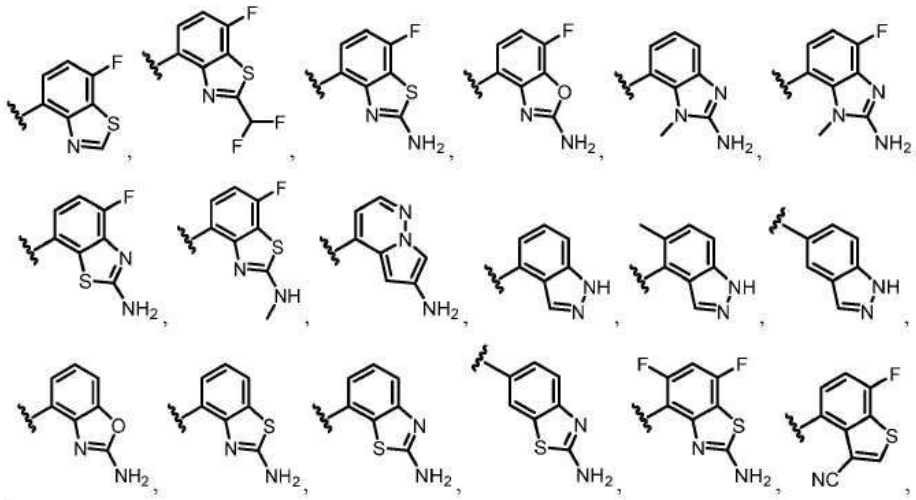
[0202] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

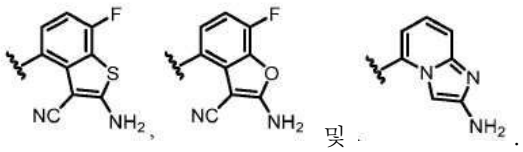
[0203] 

[0204] 

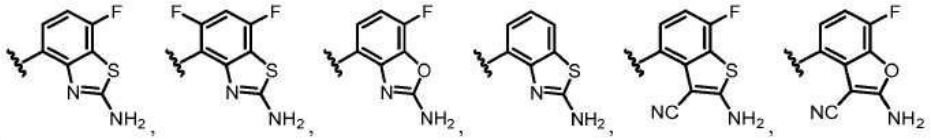
[0205] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된다.

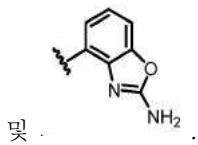
[0206] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0207] 

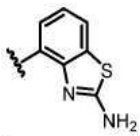
[0208] 

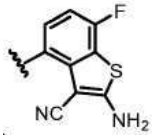
[0209] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0210] 

[0211] 

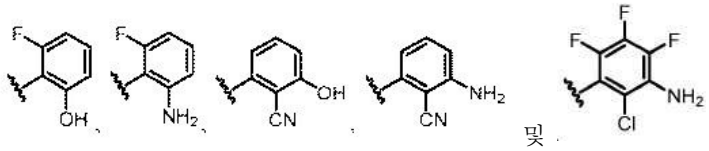
[0212] 일부 실시형태에서, $R^6$은,

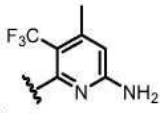
[0213]   또는  이다.

[0214] 일부 실시형태에서, $R^6$은  이다.

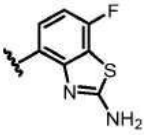
[0215] 일부 실시형태에서, $R^6$은 페닐 또는 단환식 헤테로아릴이되, 페닐 또는 헤테로아릴은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된다.

[0216] 일부 실시형태에서, $R^6$은 페닐 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된다. 이러한 일부 실시형태에서, 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 $-N(R^{12})_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

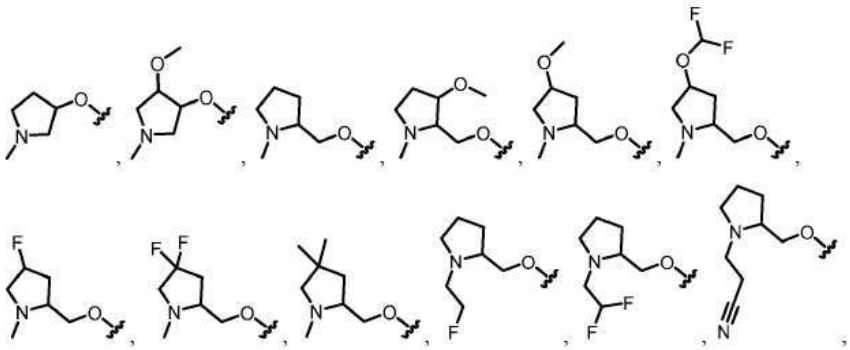
[0217]  및  .

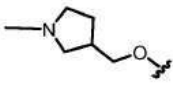
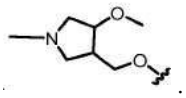
[0218] 일부 실시형태에서, $R^6$ 은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 단환식 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 피리딜이다. 이러한 일부 실시형태에서, 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 $-N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^6$은  이다.

[0219] 일부 실시형태에서, (i) $R^2$는 $C_{1-6}$알킬 및 3-6원 카보사이클로부터 선택되되, $C_{1-6}$알킬 및 3-6원 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고; 그리고 (ii) $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 할로겐(예컨대, F)이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 $C_{1-6}$알킬, 할로겐, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고. 일부 실시형태에서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은,

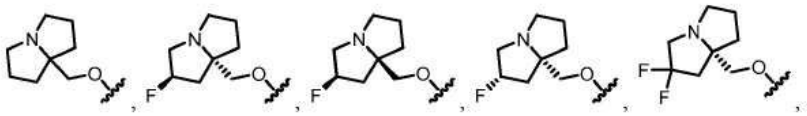
[0220]  이다.

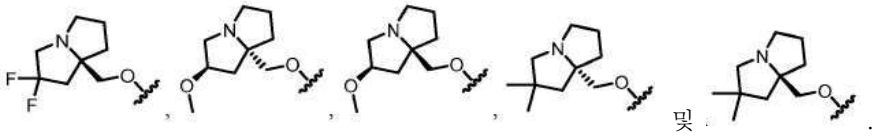
[0221] 일부 실시형태에서, $R^1$은 $-OR^8$이되, $R^8$은 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0222] 

[0223]  및  .

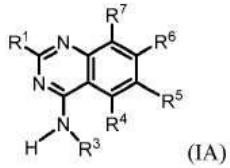
[0224] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0225] 

[0226]  및 .

[0227] 일부 실시형태에서, (i) $R^2$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이고; 그리고 (ii) $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, (i) $R^2$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)이고; 그리고 (ii) $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, (i) $R^2$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 3-6원 카보사이클(예컨대, 사이클로프로필)이고; 그리고 (ii) $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, (i) $R^2$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 3-6원 카보사이클(예컨대, 사이클로프로필)이고; 그리고 (ii) $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 헤테로사이클로부터 선택된다.

[0228] 일 양상에서, 본 개시내용은 화학식 IA로 표시되는 화합물 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 제공한다:

[0229] 
(IA)

[0230] 식 중, $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ 및 $R^7$은, 단독으로 또는 조합하여, 화학식 I에 대해서 위에서 정의되고 본 명세서에서 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IA의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다.

[0231] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IA의 화합물을 제공하되, 식 중:

[0232] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는

1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[0233] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되고;

[0234] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0235] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0236] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[0237] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[0238] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고, 그리고 임의의 알킬헤테로사이클 중 알킬 모이어티는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

[0239] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[0240] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[0241] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0242] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0243] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0244] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0245] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0246] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[0247] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0248] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로

치환되고;

[0249] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0250] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

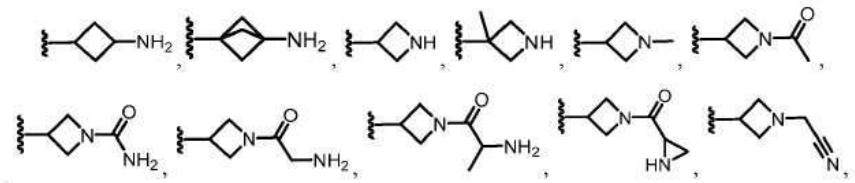
[0251] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

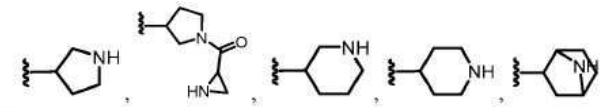
[0252] 일부 실시형태에서, $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 3-6원 카보사이클 또는 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 3-7원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 3-7원 헤테로사이클이다.

[0253] 일부 실시형태에서, $R^3$은 카보사이클이되, 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 다환식 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 단환식 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^{19})_2$로 치환된 카보사이클이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 카보사이클이다.

[0254] 일부 실시형태에서, $R^3$은 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 다환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 단환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클은 1개 이상의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^{19})_2$로 치환된 헤테로사이클이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 헤테로사이클이다.

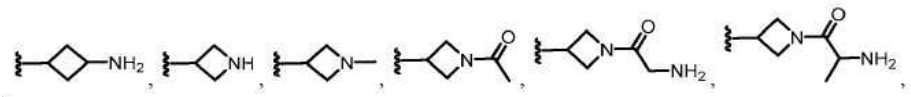
[0255] 일부 실시형태에서, $R^3$은,

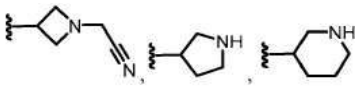
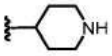
[0256] 

[0257]  및  로부터 선택되되,

[0258] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

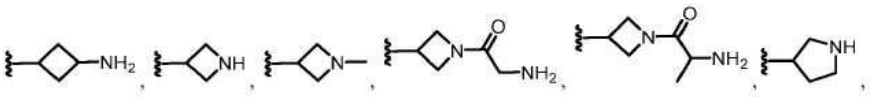
[0259] 일부 실시형태에서, $R^3$은,

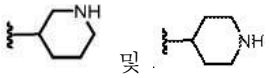
[0260] 

[0261]  및  로부터 선택되되,

[0262] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

[0263] 일부 실시형태에서, $R^3$은,

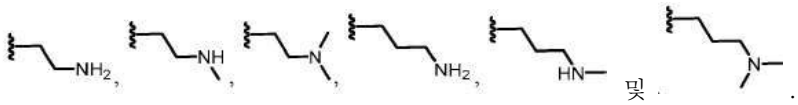
[0264] 

[0265]  및  로부터 선택되되,

[0266] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

[0267] 일부 실시형태에서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})_2$로부터 선택되되, 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이다.

[0268] 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

[0269]  .

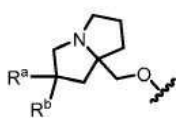
[0270] 일부 실시형태에서, $R^3$은 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 헤테로사이클의 성분이다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 카보사이클 또는 헤테로사이클에 부가된다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 1차 아민(예컨대, $-NH_2$)이다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 2차 아민(예컨대, -NHR)이다.

[0271] 일부 실시형태에서, $R^1$은 H이다.

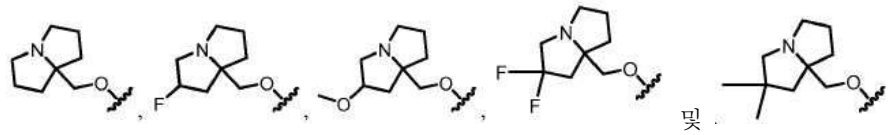
[0272] 일부 실시형태에서, $R^1$은 $-OR^8$이다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 알킬헤테로사이클이다.

[0273] 일부 실시형태에서, $R^8$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된 3-6원 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클 또는 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 4-8원을 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클은 1개 이상의 $R^{16}$ 치환체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OR^{12}$이되, $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OCH_3$이다.

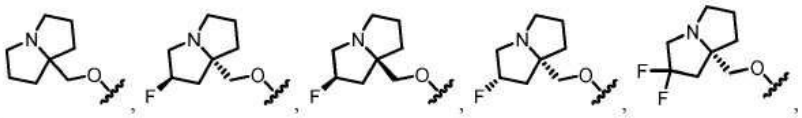
[0274] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

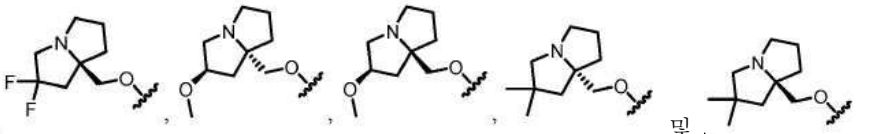
[0275]  ,

[0276] 여기서 $R^a$ 및 $R^b$는 각각 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 $-OC_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

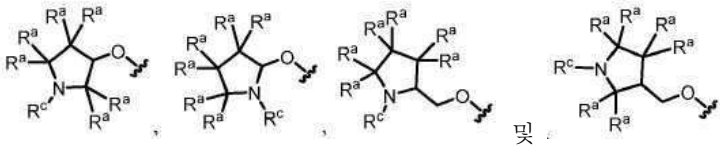
[0277] 

[0278] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

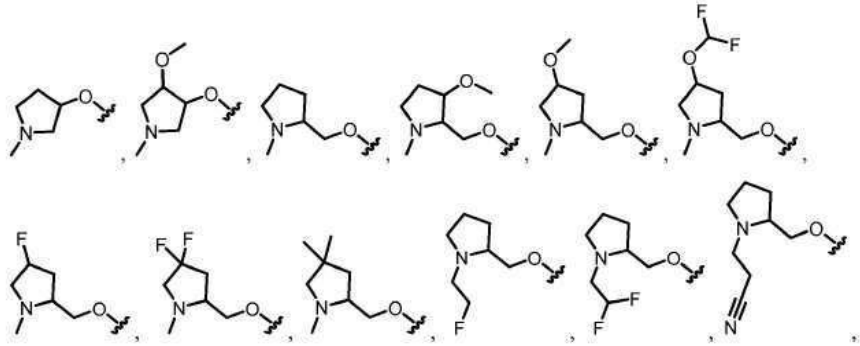
[0279] 

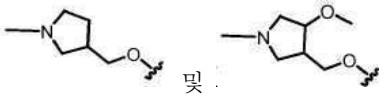
[0280] 

[0281] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

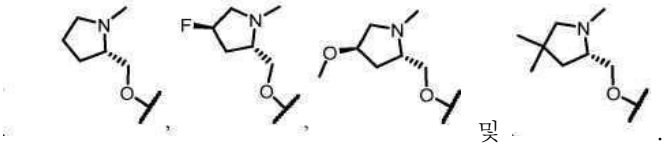
[0282] 

[0283] 여기서 각각의 $R^a$는 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되고; 그리고 $R^c$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

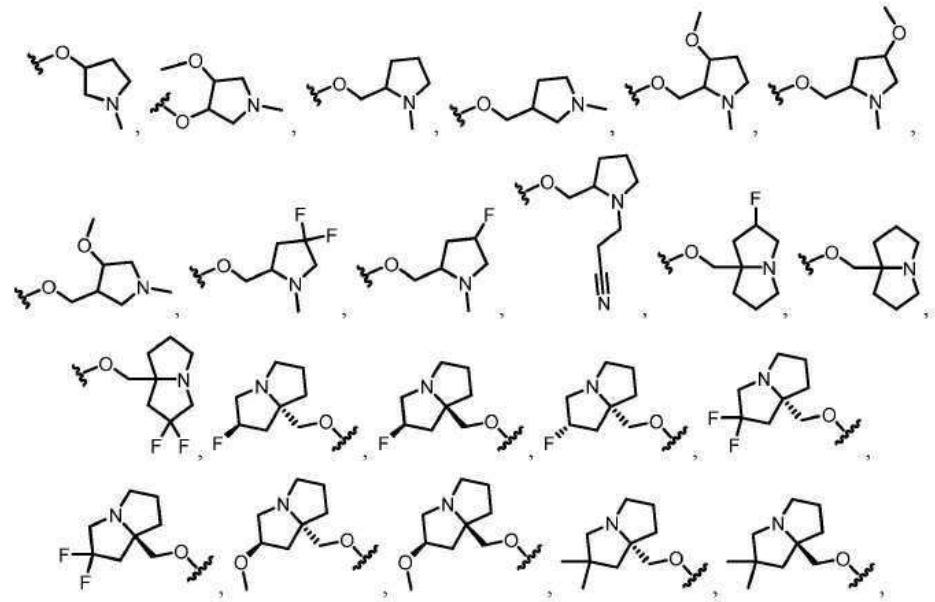
[0284] 

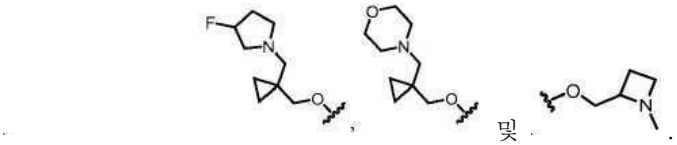
[0285] 

[0286] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

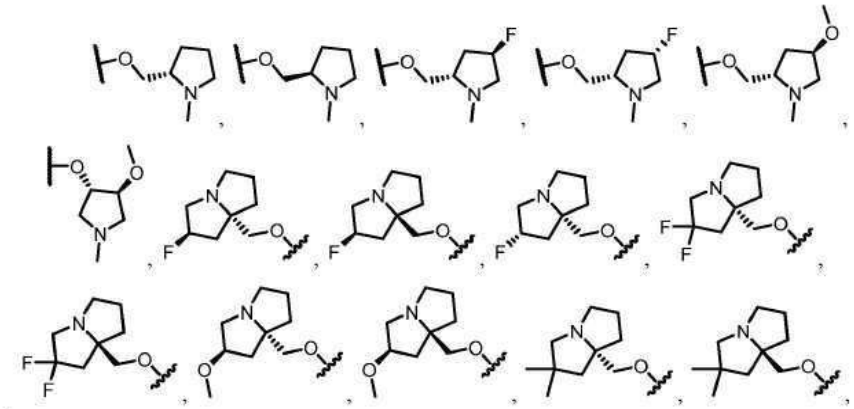
[0287] 

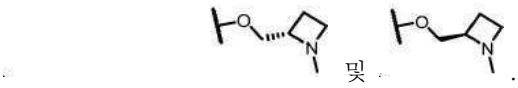
[0288] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0289] 

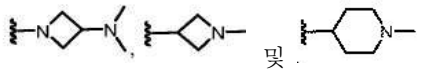
[0290] 

[0291] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

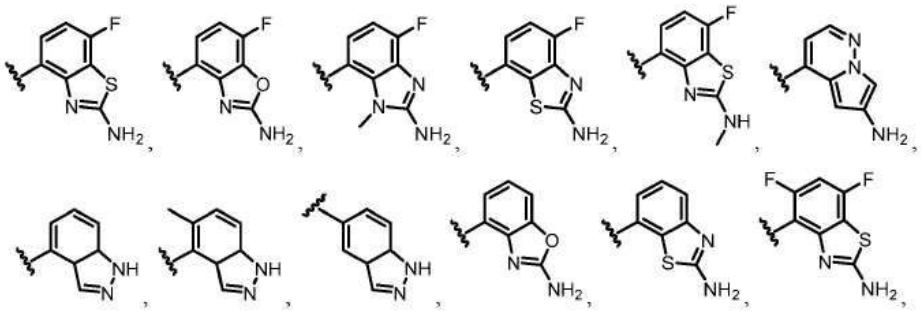
[0292] 

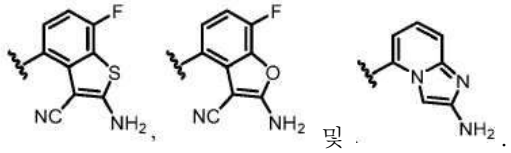
[0293] 

[0294] 일부 실시형태에서, $R^1$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

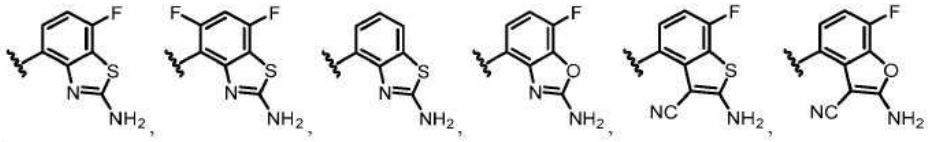
[0295] 

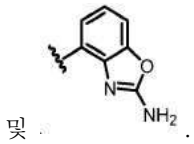
[0296] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0297] 

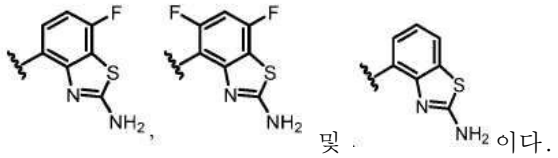
[0298] 

[0299] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0300] 

[0301] 

[0302] 일부 실시형태에서, $R^6$은,

[0303] 

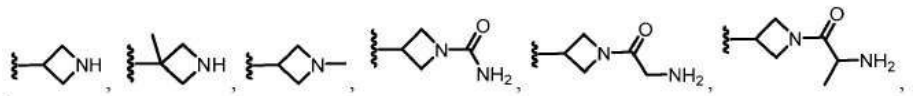
[0304] 일부 실시형태에서, $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 할로겐이다.

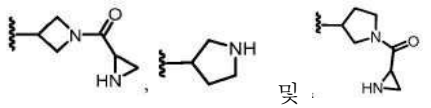
[0305] 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 5 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 퓨란이다.

[0306] 일부 실시형태에서, $R^5$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 Cl 및 F로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 독립적으로 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 Cl 및 F로부터 선택된다.

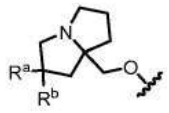
[0307] 일부 실시형태에서, (i) $R^3$은 단일 질소 원자를 포함하는 4- 또는 5-원 헤테로사이클(예컨대, 아제티딘)이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되고; 그리고 (ii) $R^1$은 $-OR^8$이되, 여기서 $R^8$은 헤테

로사이클 또는 알킬헤테로사이클이고, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중의 헤테로사이클은 단일 질소 원자를 포함하는 4-8-원 고리계 (예컨대, 8-원 고리계 또는 5-원 고리계)이다. 일부 실시형태에서, (iii) $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, (iv) $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

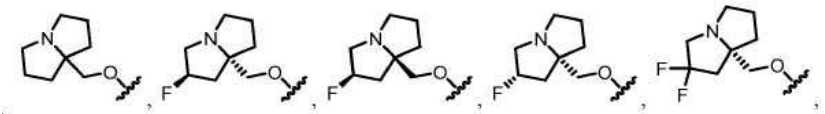
[0308] 

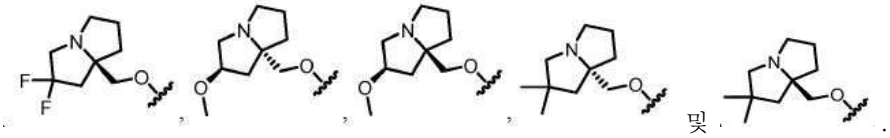
[0309]  및 .

[0310] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

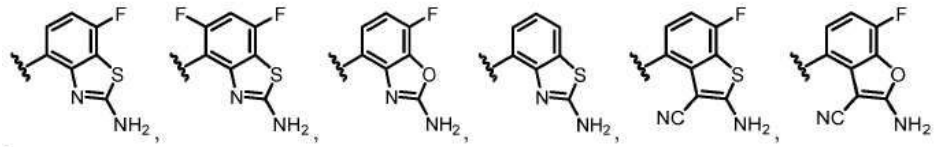
[0311]  ,

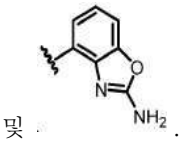
[0312] 여기서 각각의 $R^a$ 및 $R^b$는 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0313]  ,

[0314]  및 .

[0315] 일부 실시형태에서, $R^7$은 F이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

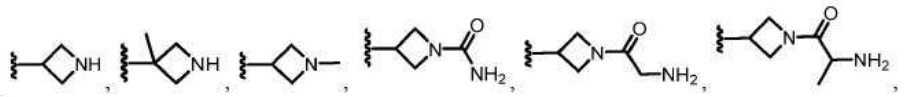
[0316]  ,

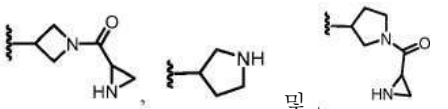
[0317]  및 .

[0318] 일부 실시형태에서, $R^5$는 $-CF_3$, -Cl, $-CH_2CN$, 퓨란 및 페닐로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, (i) $R^3$은 단일 질소 원자를 포함하는 4-원 헤테로사이클(예컨대, 아제티딘)이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되고; (ii) $R^1$은 $-OR^8$이되, $R^8$은 알킬헤테로사이클이고, 헤테로사이클은 단일 질소 원자를 포함하는 8-원 고리계이고; (iii) $R^4$는 H이고; 그리고 (iv) $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, (i) $R^3$은 단일 질소 원자(예컨대, 아제티딘)를 포함하는 5-원 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되고; (ii) $R^1$은 $-OR^8$이되, $R^8$은 알킬헤테로사이클이고, 헤테로사이클은 단일 질소 원자를 포함하는 8-

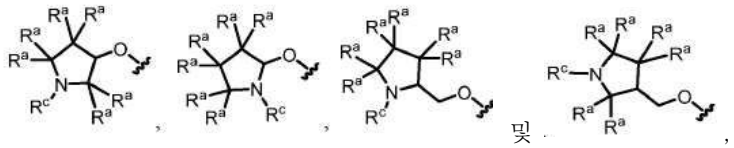
원 고리계이고; (iii) $R^4$는 H이고; 그리고 (iv) $R^7$은 할로겐이다.

[0319] 일부 실시형태에서, (i) $R^3$은 단일 질소 원자를 포함하는 4- 또는 5-원 헤테로사이클(예컨대, 아제티딘)이되, 헤테로사이클 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되고; 그리고 (ii) $R^1$은 $-OR^8$ 이되, $R^8$은 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클이고, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 단일 질소 원자를 포함하는 4-8-원 고리계, 예컨대, 5-원 고리계이다. 일부 실시형태에서, (iii) $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, (iv) $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

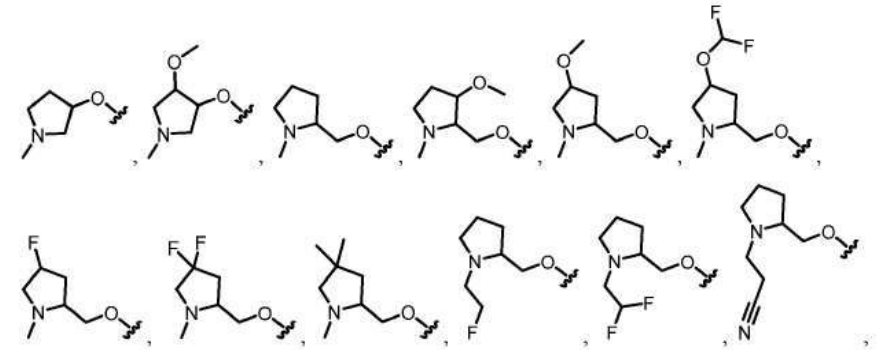
[0320] 

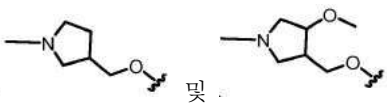
[0321] 

[0322] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0323] 

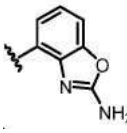
[0324] 여기서 각각의 $R^a$는 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되고; 그리고 $R^c$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0325] 

[0326] 

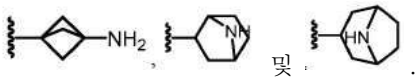
[0327] 일부 실시형태에서, $R^7$은 F이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0328] 

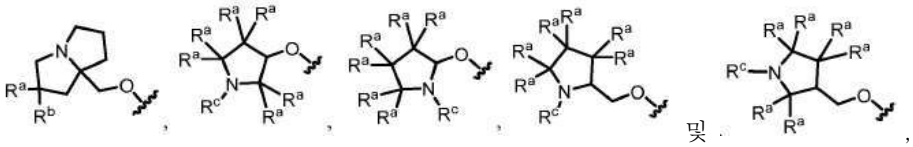
[0329]  및  이다.

[0330] 일부 실시형태에서, $R^5$는 $-CF_3$, -Cl, 퓨란 및 페닐로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, (i) $R^3$은 단일 질소 원자를 포함하는 4-원 헤테로사이클(예컨대, 아제티딘)이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되고; 그리고 (ii) $R^1$은 $-OR^8$이되, $R^8$은 알킬헤테로사이클이고, 헤테로사이클은 단일 질소 원자를 포함하는 5-원 고리계이고; (iii) $R^4$는 H이고; 그리고 (iv) $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, (i) $R^3$은 단일 질소 원자를 포함하는 5-원 헤테로사이클(예컨대, 피롤리딘)이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되고; 그리고 (ii) $R^1$은 $-OR^8$이되, $R^8$은 알킬헤테로사이클이고, 헤테로사이클은 단일 질소 원자를 포함하는 5-원 고리계이고; (iii) $R^4$는 H이고; 그리고(iv) $R^7$은 할로겐이다.

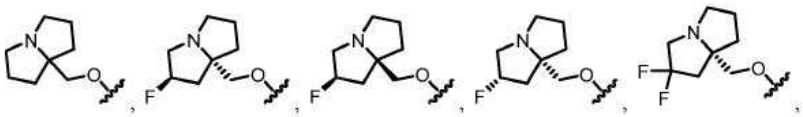
[0331] 일부 실시형태에서, (i) $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 브리지형 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리계이고; 그리고 (ii) $R^1$은 $-OR^8$이되, $R^8$은 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클이고, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 단일 질소 원자를 포함하는 4-8-원 고리계이다. 일부 실시형태에서, (iii) $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, (iv) $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, (i) $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 브리지형 헤테로사이클릭 고리계고이고; 그리고 (ii) $R^1$은 $-OR^8$이되, $R^8$은 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클이고, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 단일 질소 원자를 포함하는 4-8-원 고리계이다. 일부 실시형태에서, (i) $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 브리지형 카보사이클릭 고리계이고; 그리고 (ii) $R^1$은 $-OR^8$이되, $R^8$은 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클이고, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 단일 질소 원자를 포함하는 4-8-원 고리계이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

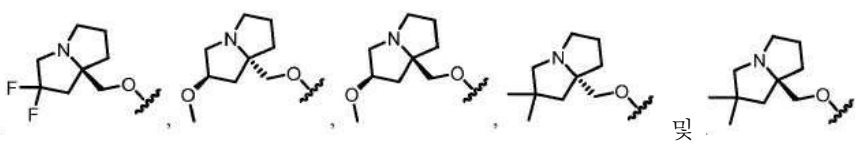
[0332] 

[0333] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

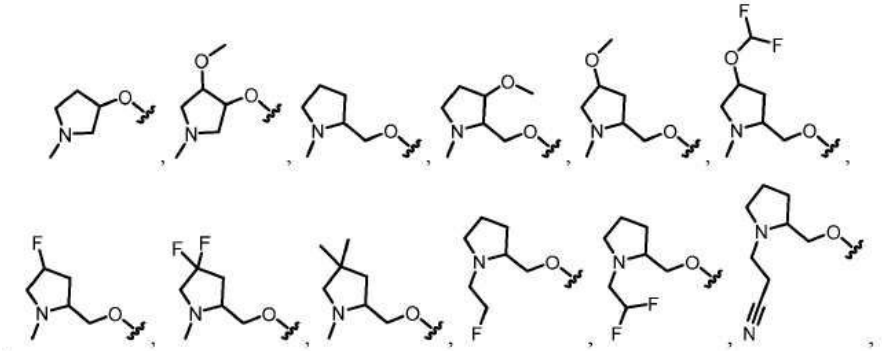
[0334] 

[0335] 여기서 각각의 $R^a$ 및 $R^b$는 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되고; 그리고 $R^c$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0336] 

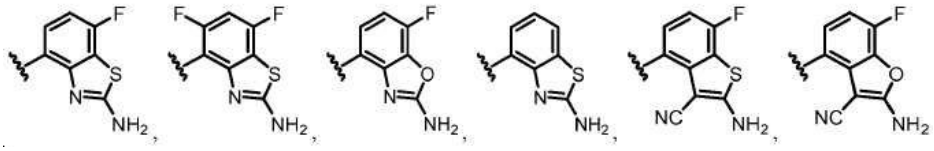
[0337] 

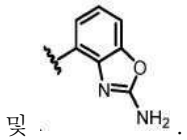
[0338] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0339] 

[0340] 

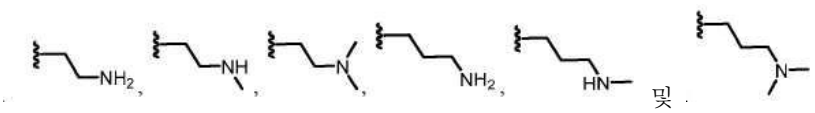
[0341] 일부 실시형태에서, $R^7$은 F이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 $-CF_3$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0342] 

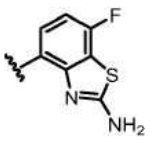
[0343] 

[0344] 일부 실시형태에서, (i) $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 브리지형 헤테로사이클릭 고리계이고; (ii) $R^1$은 $-OR^8$이되, $R^8$은 알킬헤테로사이클이고, 헤테로사이클은 단일 질소 원자를 포함하는 4-8-원 고리계이고; (iii) $R^4$는 H이고; 그리고 (iv) $R^7$은 할로겐이다.

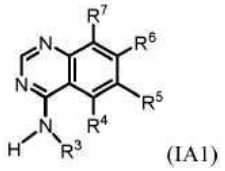
[0345] 일부 실시형태에서, (i) $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})_2$로부터 선택되고; 그리고 (ii) $R^1$은 $-OR^8$이되, $R^8$은 알킬헤테로사이클이고, 헤테로사이클은 단일 질소 원자를 포함하는4-8-원 고리계이다. 일부 실시형태에서, (iii) $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, (iv) $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

[0346] 

[0347] 일부 실시형태에서, (i) $R^3$은 $C_2$알킬-$N(R^{17})_2$로부터 선택되고; (ii) $R^1$은 $-OR^8$이되, $R^8$은 알킬헤테로사이클이고, 헤테로사이클은 단일 질소 원자를 포함하는 4-8-원 고리계이고; (iii) $R^4$는 H이고; 그리고 (iv) $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은

[0348]  이다.

[0349] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IA1에 따른 화합물:

[0350] 

(IA1)

[0351] 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 제공하되, 식 중 $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ 및 $R^7$은, 단독으로 또는 조합하여, 화학식 I에 대해서 위에서 정의되고 본 명세서에서 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IA1의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다.

[0352] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IA1에 따른 화합물을 제공하되, 식 중:

[0353] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되고;

[0354] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0355] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0356] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[0357] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[0358] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[0359] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[0360] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[0361] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0362] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0363] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0364] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0365] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[0366] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0367] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

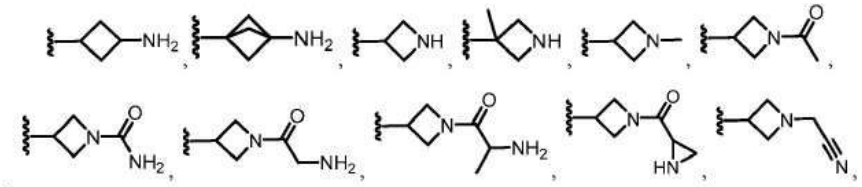
[0368] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

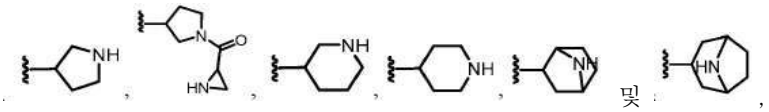
[0369] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[0370] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[0371] 일부 실시형태에서, $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는 3-6원 카보사이클 또는 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는 3-7원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는 3-7원 헤테로사이클이다.

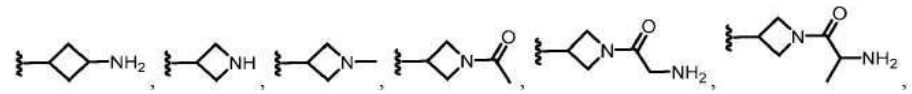
[0372] 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

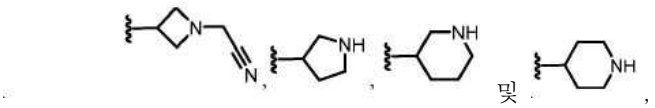
[0373] 

[0374] 

[0375] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

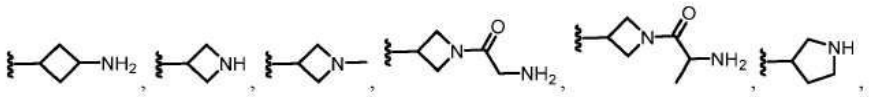
[0376] 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

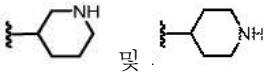
[0377] 

[0378] 

[0379] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

[0380] 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

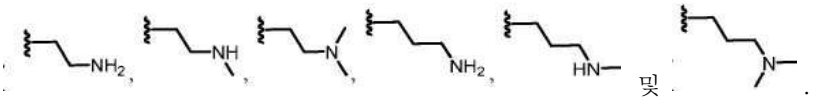
[0381] 

[0382] 

[0383] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

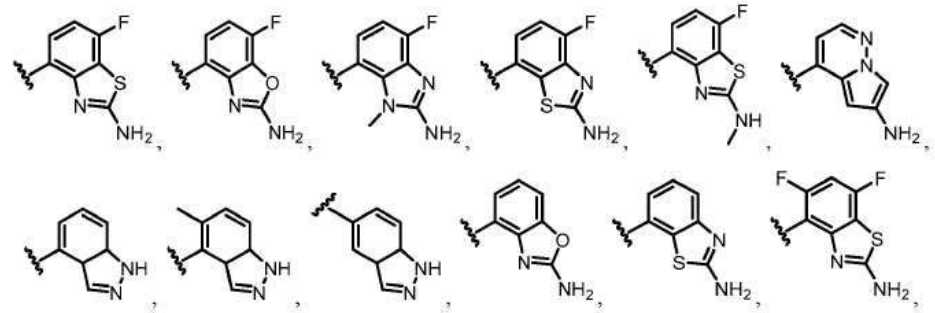
[0384] 일부 실시형태에서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})_2$로부터 선택되되, 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이다.

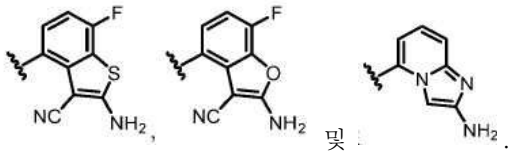
[0385] 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

[0386] 

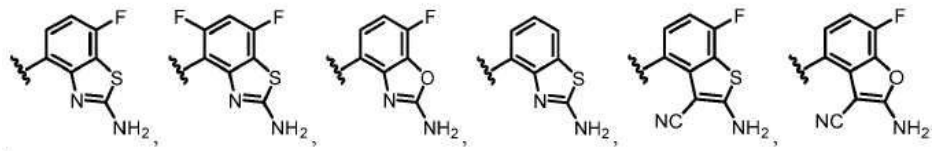
[0387] 일부 실시형태에서, $R^3$은 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 헤테로사이클의 성분이다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 카보사이클 또는 헤테로사이클에 부가된다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 1차 아민(예컨대, $-NH_2$)이다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 2차 아민(예컨대, -NHR)이다.

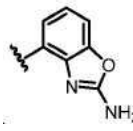
[0388] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0389] 

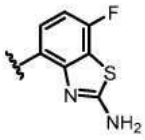
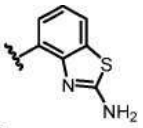
[0390] 

[0391] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0392] 

[0393] 및  .

[0394] 일부 실시형태에서, $R^6$은,

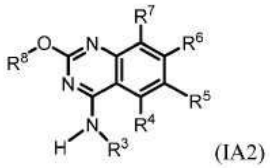
[0395]  ,  또는  이다.

[0396] 일부 실시형태에서, $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 할로겐이다.

[0397] 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 5 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 퓨란이다.

[0398] 일부 실시형태에서, $R^5$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 Cl 및 F로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 독립적으로 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 Cl 및 F로부터 선택된다.

[0399] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 IA2에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 제공하되:

[0400]  (IA2)

[0401] 식 중 $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$ 및 $R^8$은, 단독으로 또는 조합하여, 화학식 I에 대해서 위에서 정의되고 본 명세서에서 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IA2의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다.

[0402] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IA2의 화합물을 제공하되, 식 중:

[0403] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되고;

[0404] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0405] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0406] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[0407] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[0408] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[0409] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[0410] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[0411] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0412] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0413] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0414] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0415] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0416] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[0417] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0418] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

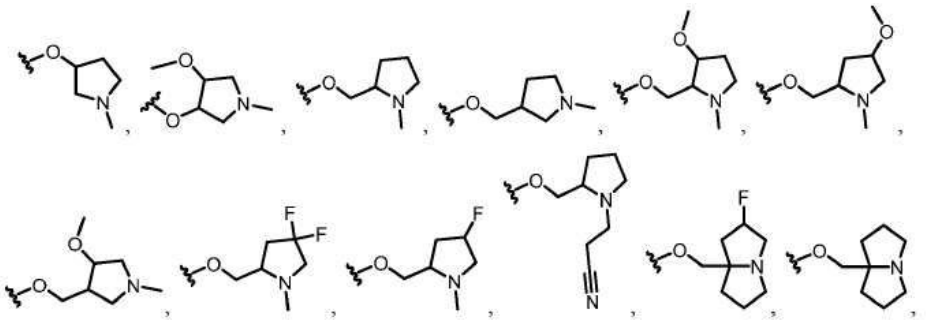
[0419] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

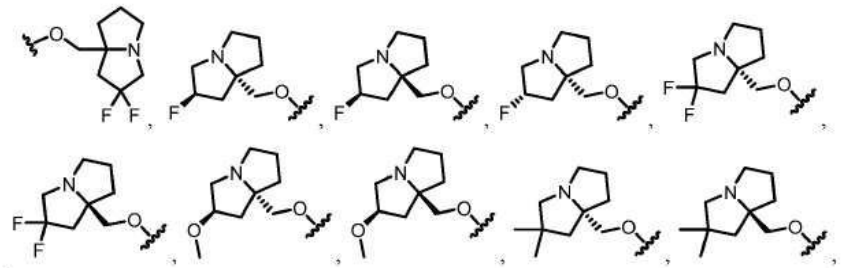
[0420] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

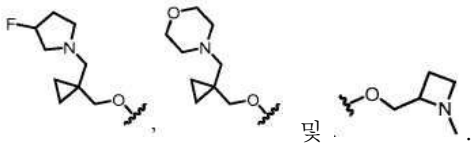
[0421] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[0422] 일부 실시형태에서, $R^8$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된 3-6원 헤테로사이클을 포함한다.

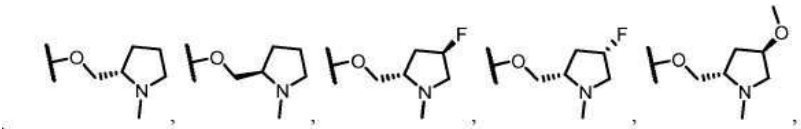
[0423] 일부 실시형태에서, $-OR^8$은 하기로부터 선택된다:

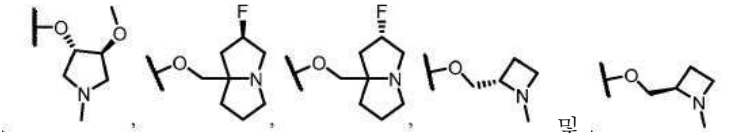
[0424] 

[0425] 

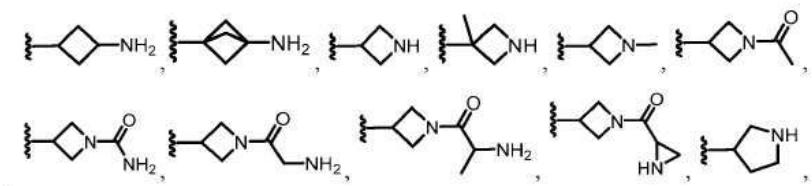
[0426] 

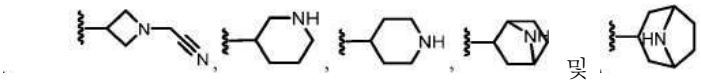
[0427] 일부 실시형태에서, $-OR^8$은 하기로부터 선택된다:

[0428] 

[0429] 

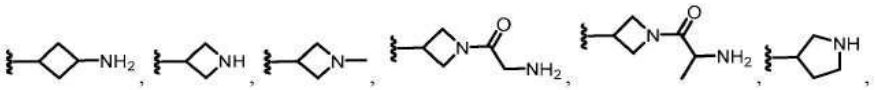
[0430] 일부 실시형태에서, $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는 3-6원 카보사이클 또는 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은,

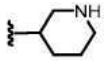
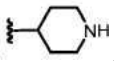
[0431] 

[0432] 

[0433] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

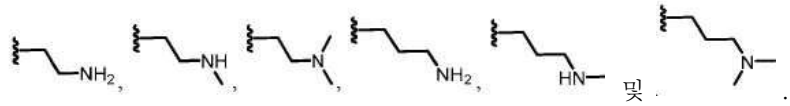
[0434] 일부 실시형태에서, $R^3$은,

[0435] 

[0436]  및  로부터 선택되되,

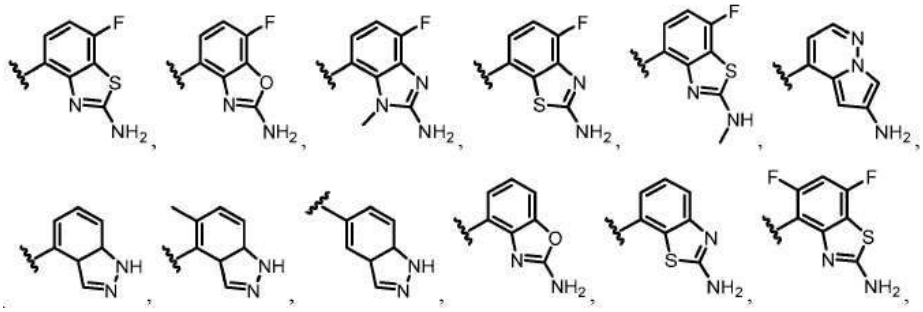
[0437] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

[0438] 일부 실시형태에서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

[0439]  및 .

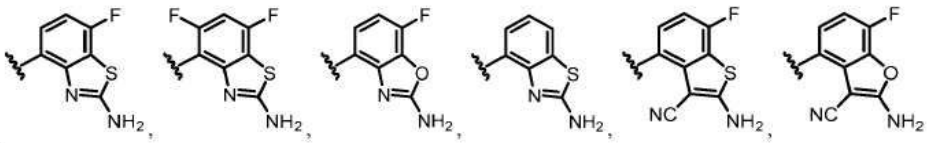
[0440] 일부 실시형태에서, $R^3$은 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함한다.

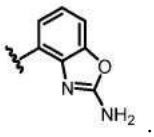
[0441] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0442] 

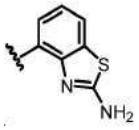
[0443]  및 .

[0444] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0445] 

[0446] 및  .

[0447] 일부 실시형태에서, $R^6$은

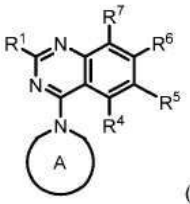
[0448]   또는  이다.

[0449] 일부 실시형태에서, $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 할로겐이다.

[0450] 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 5 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 퓨란이다.

[0451] 일부 실시형태에서, $R^5$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 Cl 및 F로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 독립적으로 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 Cl 및 F로부터 선택된다.

[0452] 다른 양상에서, 본 개시내용은 하기 화학식 IB에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 제공한다:

[0453] 
(IB)

[0454] 식 중 $R^1$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ 및 $R^7$은, 단독으로 또는 조합하여, 화학식 I에 대해서 위에서 정의되고, 본 명세서에서 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같고; 그리고 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IB의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다.

[0455] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IB의 화합물을 제공하되, 식 중:

[0456] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[0457] 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클이고;

[0458] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0459] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0460] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[0461] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[0462] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의

$R^{16}$으로 치환되고;

[0463] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[0464] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0465] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0466] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0467] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0468] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

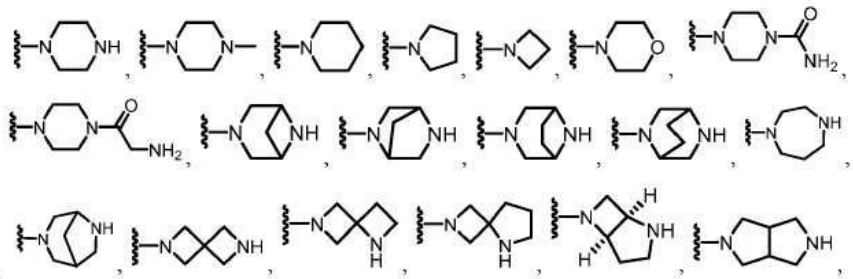
[0469] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

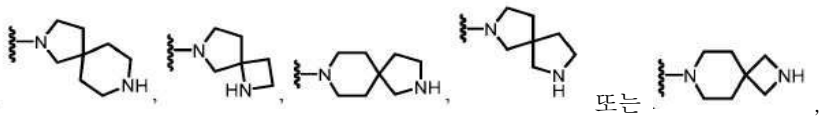
[0470] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0471] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[0472] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

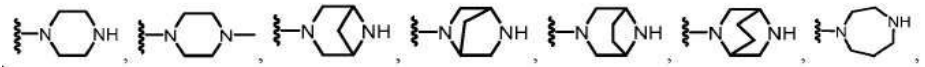
[0473] 일부 실시형태에서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 단환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 다환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-10원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 적어도 1개의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기 구조를 갖되:

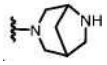
[0474] 

[0475]  또는 ,

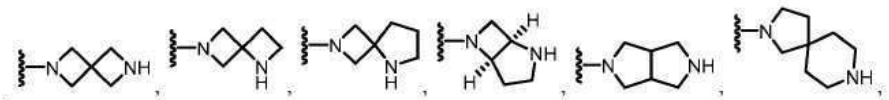
[0476] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기 구조를

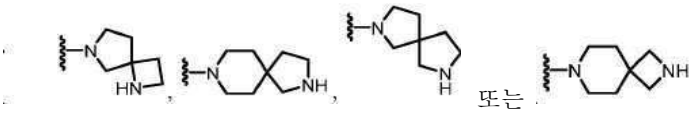
갖는다:

[0477] 

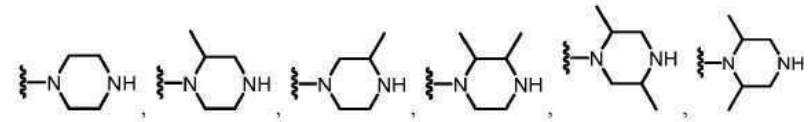
[0478] 또는  ,

[0479] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기 구조를 갖는다:

[0480] 

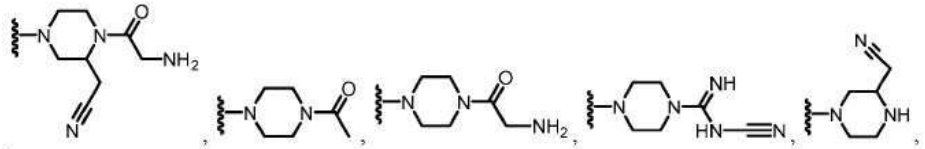
[0481]  또는 .

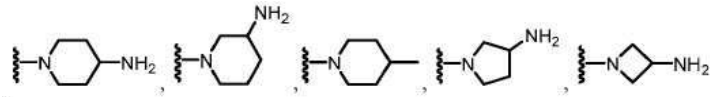
[0482] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기 구조를 갖는다:

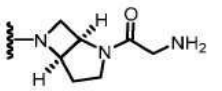
[0483]  또는

[0484]  .

[0485] 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기 구조를 갖는다:

[0486] 

[0487]  및

[0488]  .

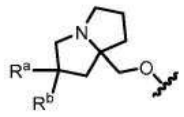
[0489] 일부 실시형태에서, 고리 A는 적어도 2개의 질소 원자를 포함(예컨대, 아미노 모이어티(예컨대, -NR-)를 포함)하고/하거나 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함하는 기로 치환된 4-10원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 적어도 2개의 질소 원자를 포함(예컨대, 아미노 모이어티(예컨대, -NR-)를 포함)하고/하거나 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함하는 기로 치환된 4-6원 헤테로사이클이다.

[0490] 일부 실시형태에서, $R^1$은 H이다.

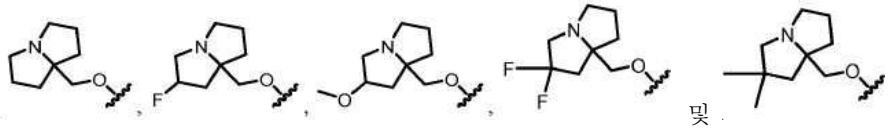
[0491] 일부 실시형태에서, $R^1$은 $-OR^8$이다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 알킬헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 4-8원을 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 적어도 1개의 질소 원

자를 포함하는 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 4-8원 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클은 1개 이상의 $R^{16}$ 치환체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OR^{12}$이되, $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OCH_3$이다.

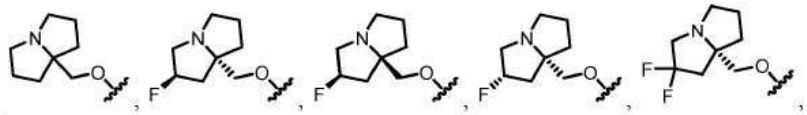
[0492] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

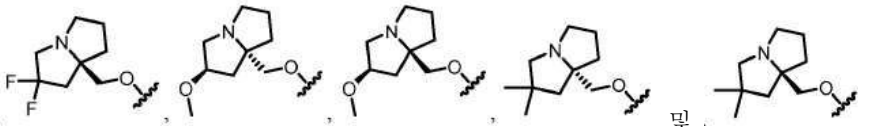
[0493]  ,

[0494] 여기서 $R^a$ 및 $R^b$는 각각 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 $-OC_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

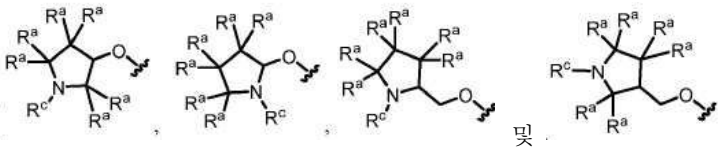
[0495]  , 및 .

[0496] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

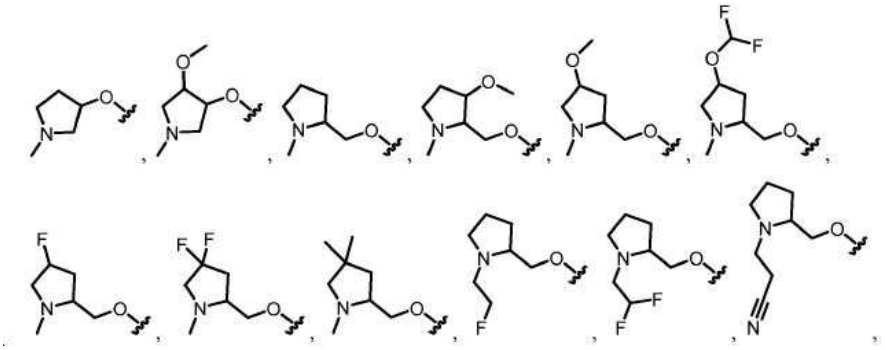
[0497]  ,

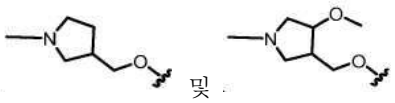
[0498]  , 및 .

[0499] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

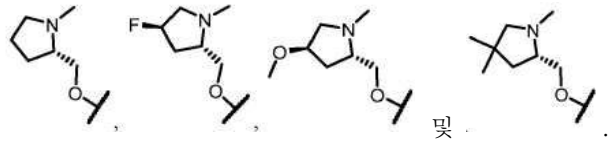
[0500]  , 및 ,

[0501] 여기서 각각의 $R^a$는 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되고; 그리고 $R^c$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, $R^a$ 또는 $R^c$ 중 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

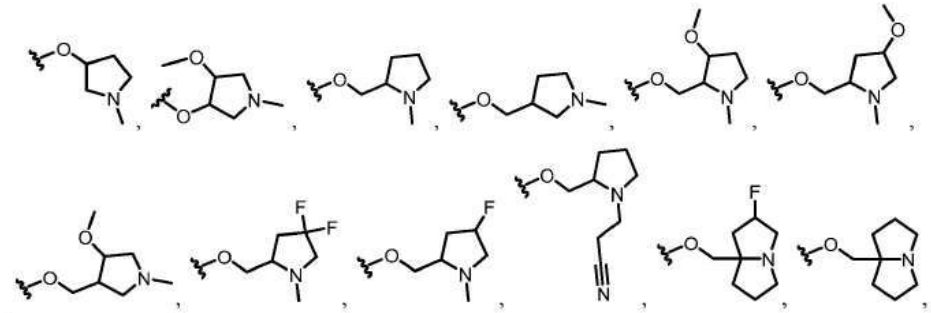
[0502] 

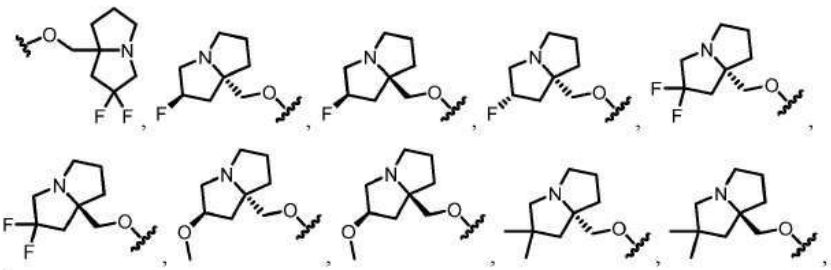
[0503]  및

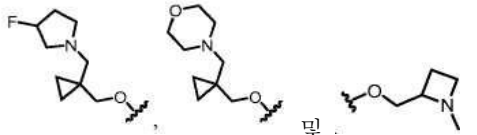
[0504] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0505]  및 .

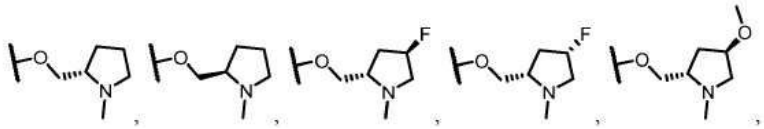
[0506] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

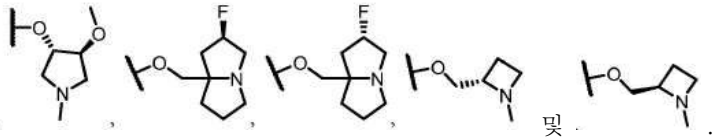
[0507] 

[0508] 

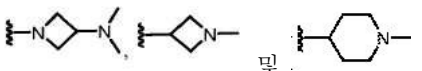
[0509]  및 .

[0510] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

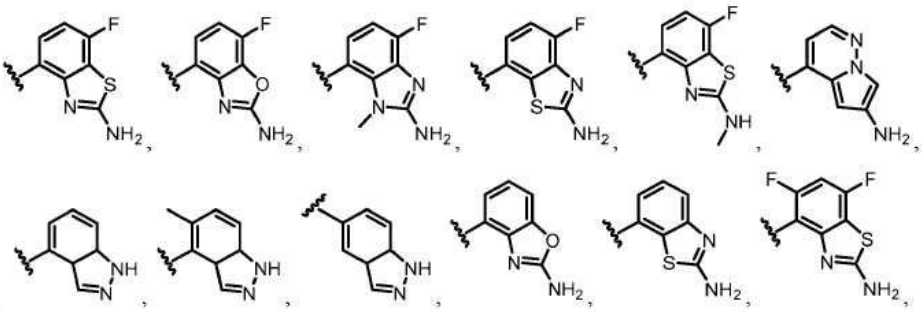
[0511] 

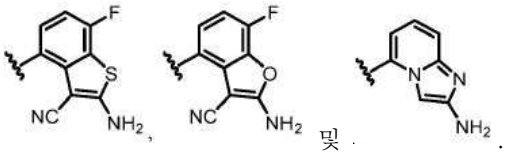
[0512] 

[0513] 일부 실시형태에서, $R^1$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

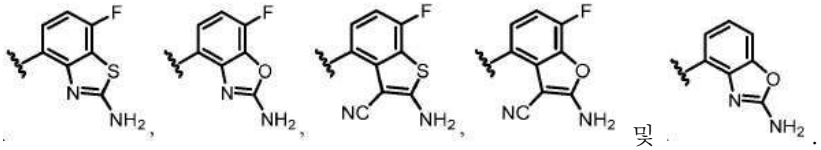
[0514] 

[0515] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

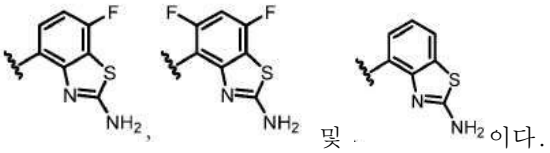
[0516] 

[0517] 

[0518] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0519] 

[0520] 일부 실시형태에서, $R^6$은,

[0521] 

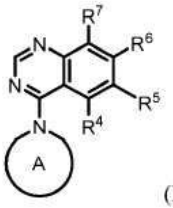
[0522] 일부 실시형태에서, $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 할로겐이다.

[0523] 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 5 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 퓨란이다.

[0524] 일부 실시형태에서, $R^5$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 Cl 및 F로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 독립적으로

할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 Cl 및 F로부터 선택된다.

[0525] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 IB1에 따른 화합물:

[0526] 

(IB1)

[0527] 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 제공하되, 식 중 $R^4$, $R^5$, $R^6$ 및 $R^7$은, 단독으로 또는 조합하여, 화학식 I에 대해서 위에서 정의되고, 본 명세서에서 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같고; 그리고 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IB1의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다.

[0528] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IB1의 화합물을 제공하되, 식 중:

[0529] 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클이고;

[0530] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0531] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0532] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[0533] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[0534] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[0535] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0536] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0537] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0538] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0539] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로

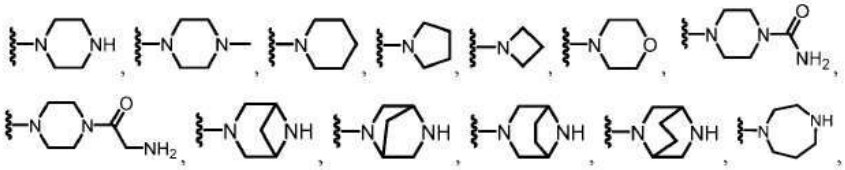
치환되고;

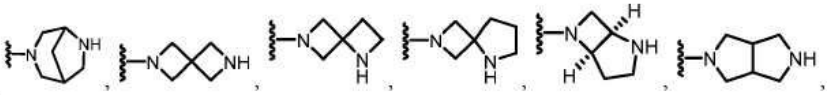
[0540] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

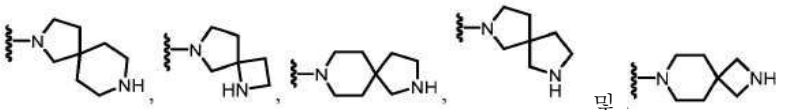
[0541] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[0542] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

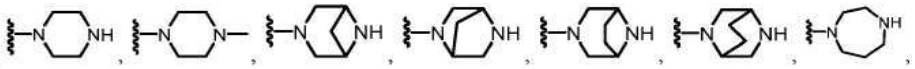
[0543] 일부 실시형태에서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 단환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 다환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-10원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 적어도 1개의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기 구조를 갖되:

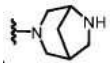
[0544] 

[0545] 

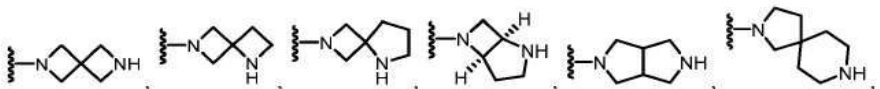
[0546] 

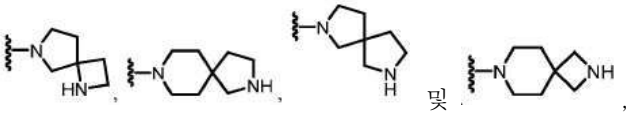
[0547] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기 구조를 갖는다:

[0548] 

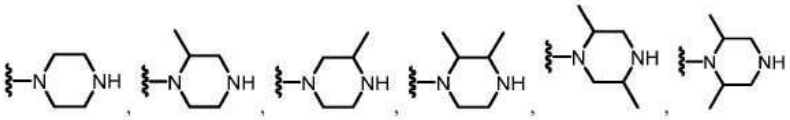
[0549] 

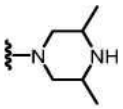
[0550] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기 구조를 갖는다:

[0551] 

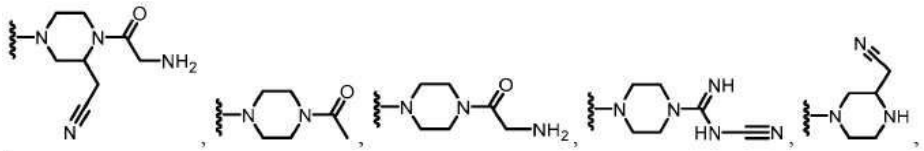
[0552] 

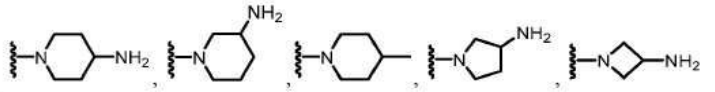
[0553] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기 구조를 갖는다:

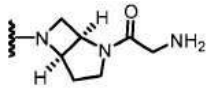
[0554]  또는

[0555] 

[0556] 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기 구조를 갖는다:

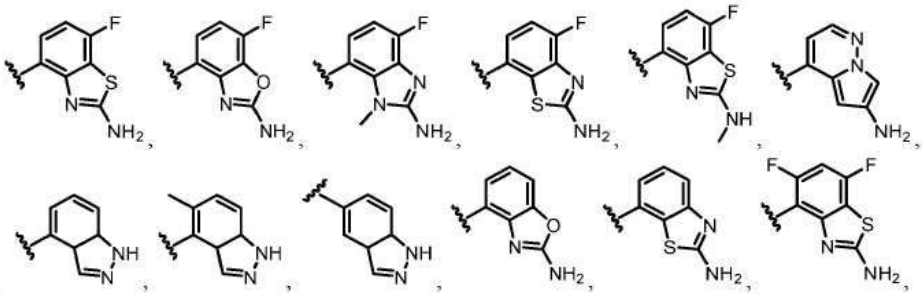
[0557] 

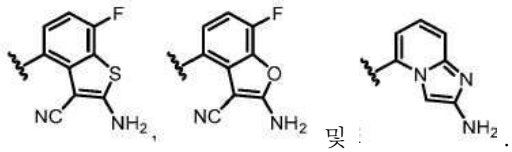
[0558]  또는

[0559] 

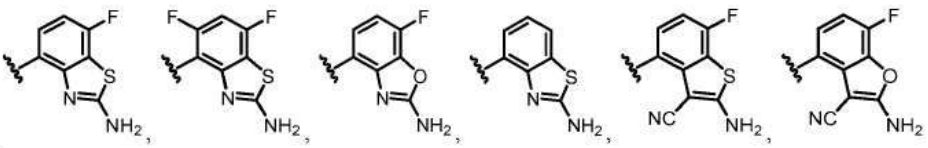
[0560] 일부 실시형태에서, 고리 A는 적어도 2개의 질소 원자를 포함(예컨대, 아미노 모이어티(예컨대, -NR-)를 포함)하고/하거나 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함하는 기로 치환된 4-10원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 적어도 2개의 질소 원자를 포함(예컨대, 아미노 모이어티(예컨대, -NR-)를 포함)하고/하거나 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함하는 기로 치환된 4-6원 헤테로사이클이다.

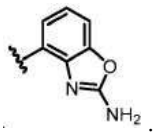
[0561] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0562] 

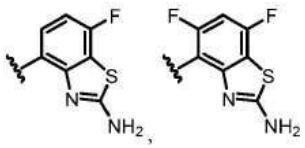
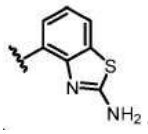
[0563]  및 .

[0564] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0565] 

[0566]  및 .

[0567] 일부 실시형태에서, $R^6$은,

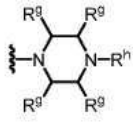
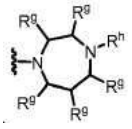
[0568]  및  이다.

[0569] 일부 실시형태에서, $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 할로겐이다.

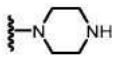
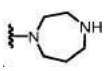
[0570] 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 5 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 퓨란이다.

[0571] 일부 실시형태에서, $R^5$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 Cl 및 F로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 독립적으로 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 Cl 및 F로부터 선택된다.

[0572] 일부 실시형태에서, (i) 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 피페라진 또는 다이아제판이다. 일부 실시형태에서, (ii) $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, (iii) $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기로부터 선택된다:

[0573]  및  ,

[0574] 여기서 각각의 $R^g$는 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되고, 그리고 $R^h$는 H, $C_{1-6}$알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)C_{1-6}$알킬$NH_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^g$는 $C_{1-6}$알킬, 예컨대, $C_1$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^h$는 H이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 비치환된 피페라진 또는 다이아제판이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기로부터 선택된다:

[0575]  및  .

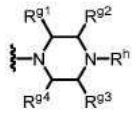
[0576] 일부 실시형태에서, $R^7$은 F이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 할로겐, -CN, $C_{1-6}$알킬 및 3-6원 카보사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^6$은,

[0577]  이다.

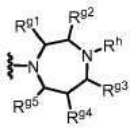
[0578] 일부 실시형태에서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 피페라진이다. 일부 실시형태에서, 고

리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 다이아제판이다.

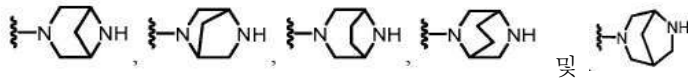
[0579] 일부 실시형태에서, (i) 고리 A는 비치환되거나 또는 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 브리지형 헤테로사이클릭 고리계이다. 일부 실시형태에서, (ii) $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, (iii) $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기로부터 선택된다:

[0580]  ,

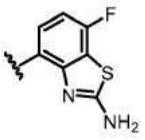
[0581] 여기서 (a) $R^{g1}$과 $R^{g3}$ 또는 (b) $R^{g2}$와 $R^{g3}$은 합쳐져서 4-6원을 함유하는 제2 고리를 형성하고, 그리고 제2 고리의 부분이 아닌 $R^{g1}$, $R^{g2}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g4}$ 중 임의의 것은 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되고; 그리고 $R^h$는 H, $C_{1-6}$알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)C_{1-6}$알킬$NH_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^{g1}$, $R^{g2}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g4}$ 중 적어도 하나는 $C_{1-6}$알킬, 예컨대, $C_1$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^h$는 H이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기로부터 선택된다:

[0582]  ,

[0583] 여기서 $R^{g2}$와 $R^{g4}$는 합쳐져서 4-6원을 함유하는 제2 고리를 형성하고; $R^{g1}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g5}$는 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되고; 그리고 $R^h$는 H, $C_{1-6}$알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)C_{1-6}$알킬$NH_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^{g1}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g5}$ 중 적어도 1개는 $C_{1-6}$알킬, 예컨대, $C_1$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^h$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^h$는 $-C(O)NH_2$이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기로부터 선택된다:

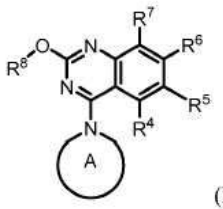
[0584]  , , ,  및 .

[0585] 일부 실시형태에서, $R^7$은 F이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 할로겐, -CN, $C_{1-6}$알킬 및 3-6원 카보사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^6$은,

[0586]  이다.

[0587] 일부 실시형태에서, (i) 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 브리지형 헤테로사이클릭 고리계이고; (ii) $R^7$은 할로겐으로부터 선택되고; 그리고 (iii) $R^4$는 H이다.

[0588] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 IB2에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 제공한다:

[0589] 

(IB2)

[0590] 식 중 $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$ 및 $R^8$은, 단독으로 또는 조합하여, 화학식 I에 대해서 위에서 정의되고, 본 명세서에서 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같고; 그리고 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IB2의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다.

[0591] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IB2의 화합물을 제공하되, 식 중:

[0592] 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클이고;

[0593] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0594] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0595] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[0596] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[0597] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[0598] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[0599] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0600] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0601] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0602] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0603] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또

는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

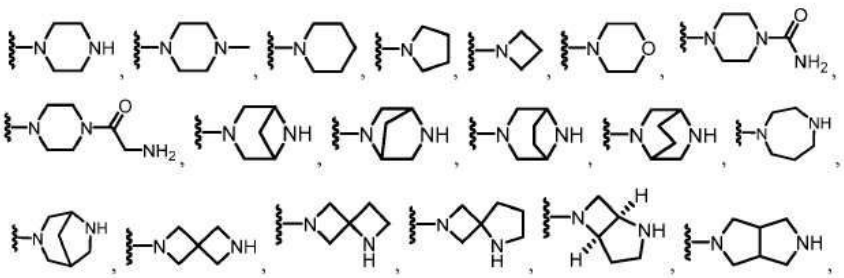
[0604] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

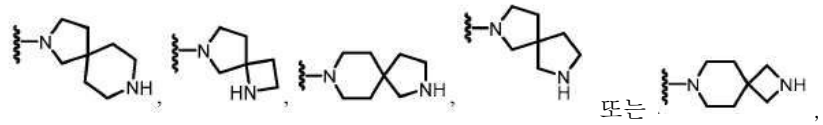
[0605] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, -$OC_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -$NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0606] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, -$OC_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -$NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

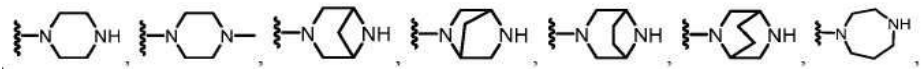
[0607] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

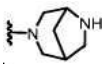
[0608] 일부 실시형태에서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 단환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 다환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-10원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 적어도 1개의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기 구조를 갖되:

[0609] 

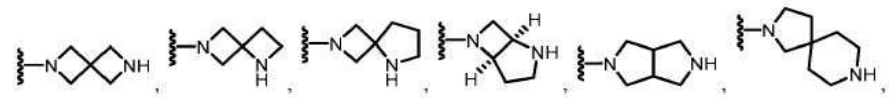
[0610]  또는 ,

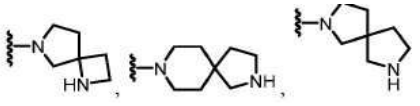
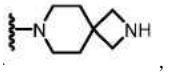
[0611] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기 구조를 갖는다:

[0612] 

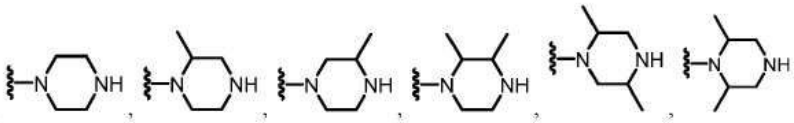
[0613] 또는  ,

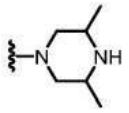
[0614] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기 구조를 갖는다:

[0615] 

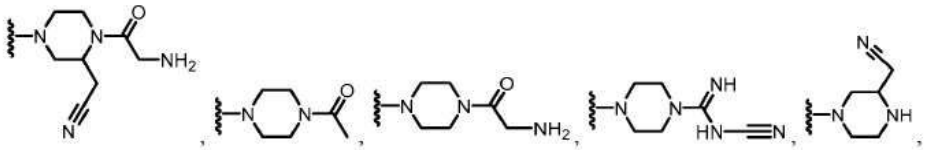
[0616]  또는  ,

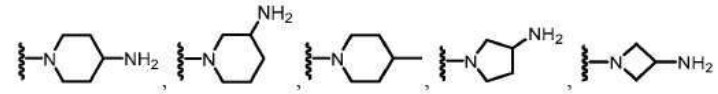
[0617] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기 구조를 갖는다:

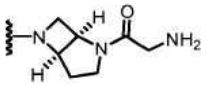
[0618]  또는

[0619]  .

[0620] 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기 구조를 갖는다:

[0621]  .

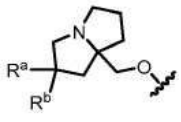
[0622]  또는

[0623]  .

[0624] 일부 실시형태에서, 고리 A는 적어도 2개의 질소 원자를 포함(예컨대, 아미노 모이어티(예컨대, -NR-)를 포함)하고/하거나 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함하는 기로 치환된 4-10원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 적어도 2개의 질소 원자를 포함(예컨대, 아미노 모이어티(예컨대, -NR-)를 포함)하고/하거나 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함하는 기로 치환된 4-6원 헤테로사이클이다.

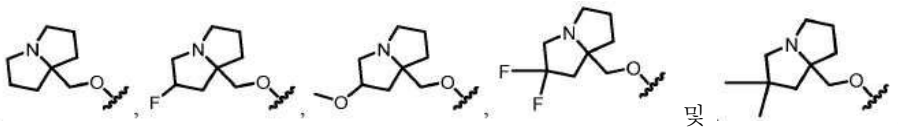
[0625] 일부 실시형태에서, $R^8$은 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 알킬헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 4-8원을 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 4-8원 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된 3-6원 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클은 1개 이상의 $R^{16}$ 치환체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OR^{12}$이되, $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OCH_3$이다.

[0626] 일부 실시형태에서, $-OR^8$은 하기로부터 선택된다:

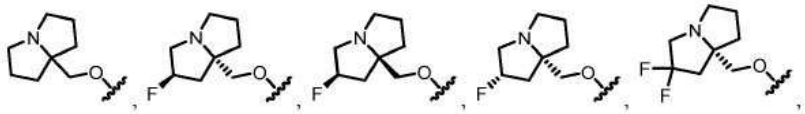
[0627]  ,

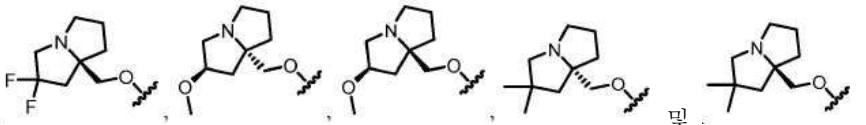
[0628] 여기서 $R^a$ 및 $R^b$는 각각 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 $-OC_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된

$C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $-OR^8$은 하기로부터 선택된다:

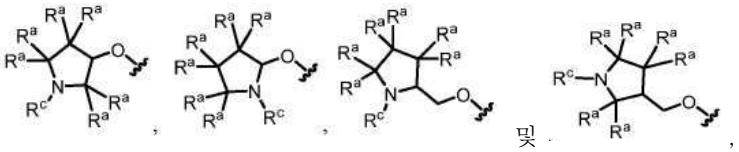
[0629] 

[0630] 일부 실시형태에서, $-OR^8$은 하기로부터 선택된다:

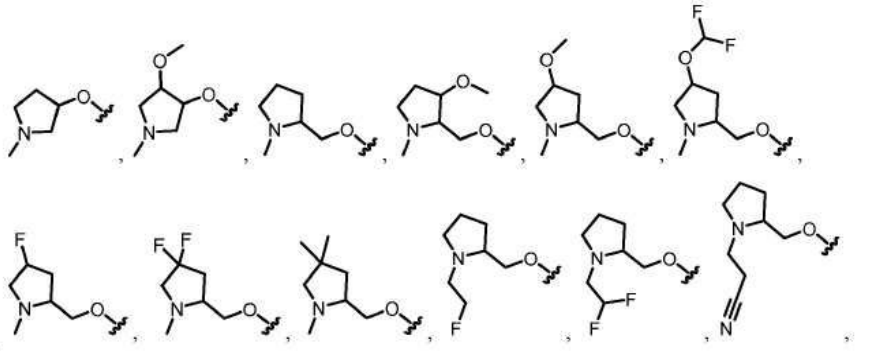
[0631] 

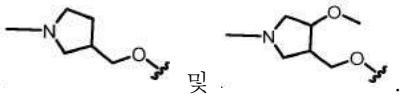
[0632] 

[0633] 일부 실시형태에서, $-OR^8$은 하기로부터 선택된다:

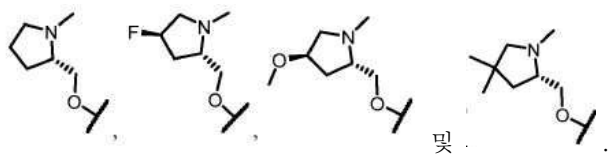
[0634] 

[0635] 여기서 각각의 $R^a$는 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되고; 그리고 $R^c$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, $R^a$ 또는 $R^c$ 중 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $-OR^8$은 하기로부터 선택된다:

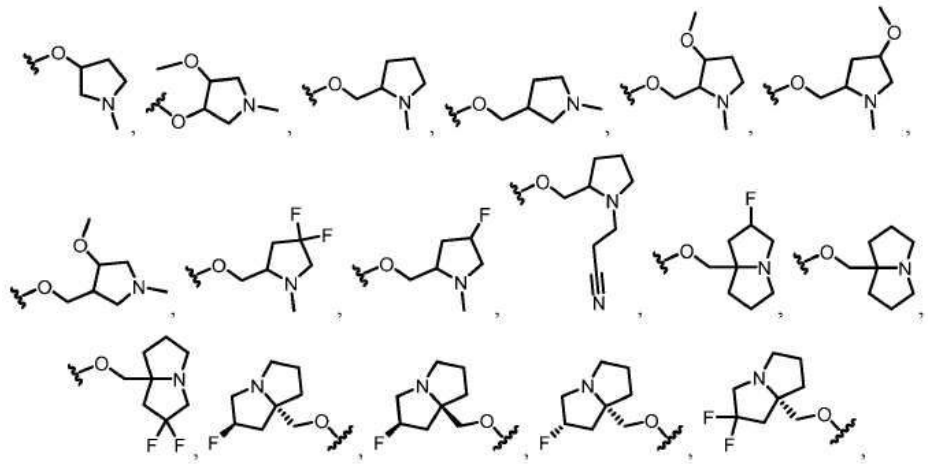
[0636] 

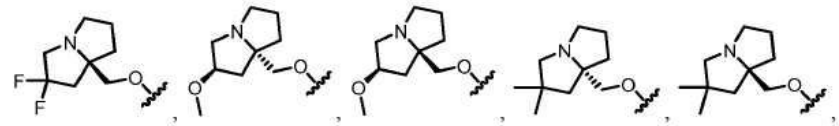
[0637] 

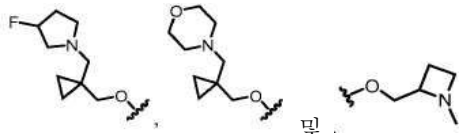
[0638] 일부 실시형태에서, $-OR^8$은 하기로부터 선택된다:

[0639] 

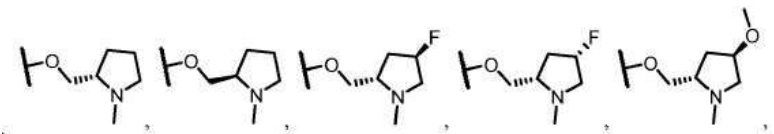
[0640] 일부 실시형태에서, -OR$^{8}$은 하기로부터 선택된다:

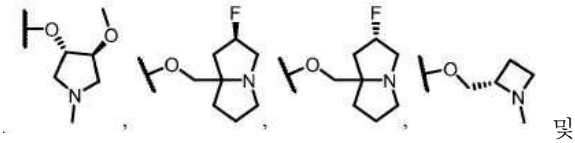
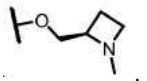
[0641] 

[0642] 

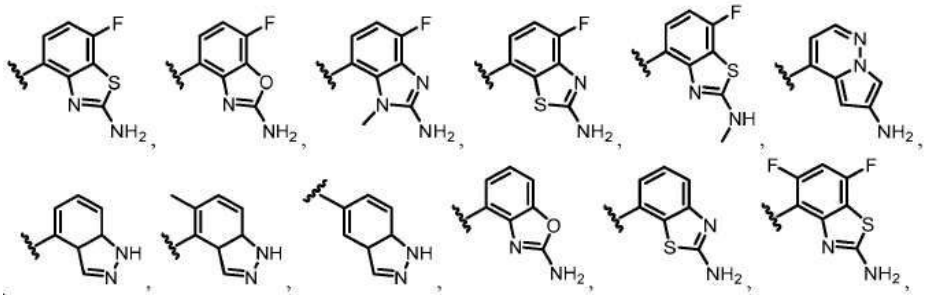
[0643]  및 .

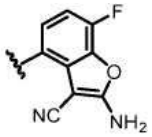
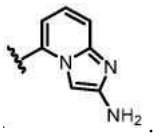
[0644] 일부 실시형태에서, -OR$^{8}$은 하기로부터 선택된다:

[0645] 

[0646]  및  .

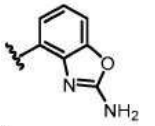
[0647] 일부 실시형태에서, R$^{6}$은 하기로부터 선택된다:

[0648] 

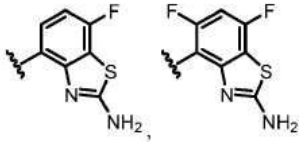
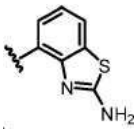
[0649]   및  .

[0650] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0651] 

[0652] 및  .

[0653] 일부 실시형태에서, $R^6$은,

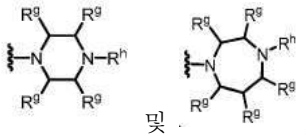
[0654]  및  이다.

[0655] 일부 실시형태에서, $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 할로겐이다.

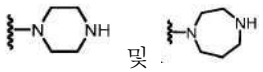
[0656] 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 5 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 퓨란이다.

[0657] 일부 실시형태에서, $R^5$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 Cl 및 F로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 독립적으로 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 Cl 및 F로부터 선택된다.

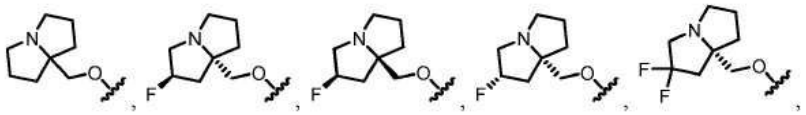
[0658] 일부 실시형태에서, (i) 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 피페라진 또는 다이아제판이다. 일부 실시형태에서, (ii) $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, (iii) $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기로부터 선택된다:

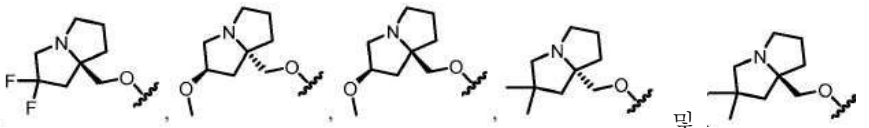
[0659]  및 ,

[0660] 여기서 각각의 $R^g$는 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되고, 그리고 $R^h$는 H, $C_{1-6}$알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)C_{1-6}$알킬$NH_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^g$는 $C_{1-6}$알킬, 예컨대, $C_1$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^h$는 H이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기로부터 선택된다:

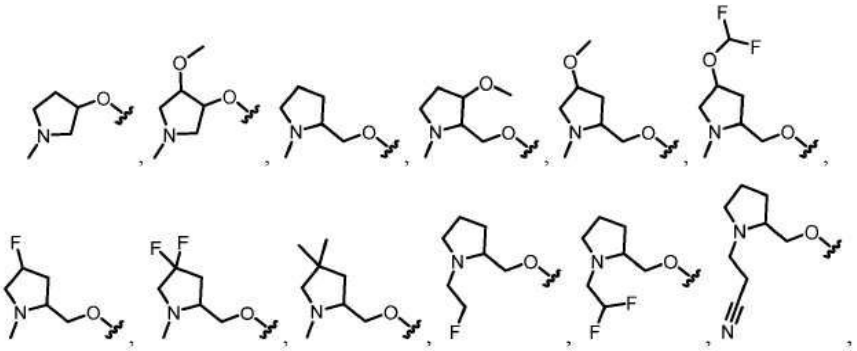
[0661]  및 .

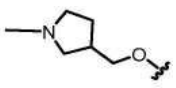
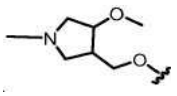
[0662] 일부 실시형태에서, $R^8$은 알킬헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $-OR^8$은 하기로부터 선택된다:

[0663] 

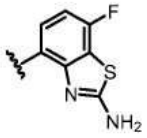
[0664]  및 .

[0665] 일부 실시형태에서, $-OR^8$은 하기로부터 선택된다:

[0666] 

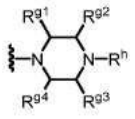
[0667]  및  .

[0668] 일부 실시형태에서, $R^7$은 F이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 할로겐, -CN, $C_{1-6}$알킬 및 3-6원 카보사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^6$은,

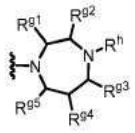
[0669]  이다.

[0670] 일부 실시형태에서, (i) $R^8$은 알킬헤테로사이클이고; 그리고 (ii) 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 피페라진이다. 일부 실시형태에서, (i) $R^8$은 알킬헤테로사이클이고; 그리고 (ii) 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 다이아제판이다. 일부 실시형태에서, (i) $R^8$은 알킬헤테로사이클이고; 그리고 (ii) 고리 A는 비치환된 피페라진 또는 다이아제판이다.

[0671] 일부 실시형태에서, (i) 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 브리지형 헤테로사이클릭 고리계이다. 일부 실시형태에서, (ii) $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, (iii) $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기로부터 선택된다:

[0672]  ,

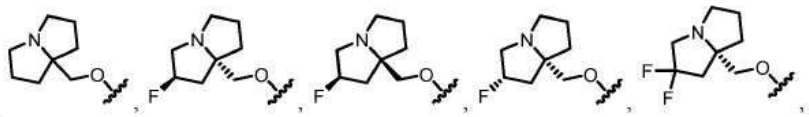
[0673] 여기서 (a) $R^{g1}$과 $R^{g3}$ 또는 (b) $R^{g2}$와 $R^{g3}$은 합쳐져서 4-6원을 함유하는 제2 고리를 형성하고, 그리고 제2 고리의 부분이 아닌 $R^{g1}$, $R^{g2}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g4}$ 중 임의의 것은 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되고; 그리고 $R^{h}$는 H, $C_{1-6}$알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)C_{1-6}$알킬$NH_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^{g1}$, $R^{g2}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g4}$ 중 적어도 1개는 $C_{1-6}$알킬, 예컨대, $C_1$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^{h}$는 H이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기로부터 선택된다:

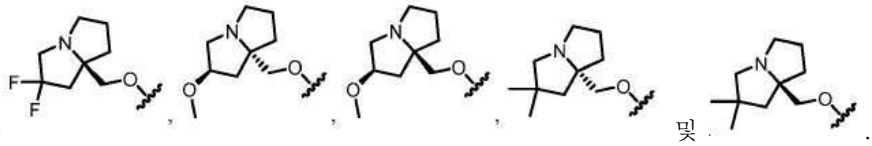
[0674]  ,

[0675] 여기서 $R^{g2}$와 $R^{g4}$는 합쳐져서 4-6원을 함유하는 제2 고리를 형성하고; $R^{g1}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g5}$는 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되고; 그리고 $R^{h}$는 H, $C_{1-6}$알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)C_{1-6}$알킬$NH_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^{g1}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g5}$ 중 적어도 1개는 $C_{1-6}$알킬, 예컨대, $C_1$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^{h}$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^{h}$는 $-C(O)NH_2$이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 하기로부터 선택된다:

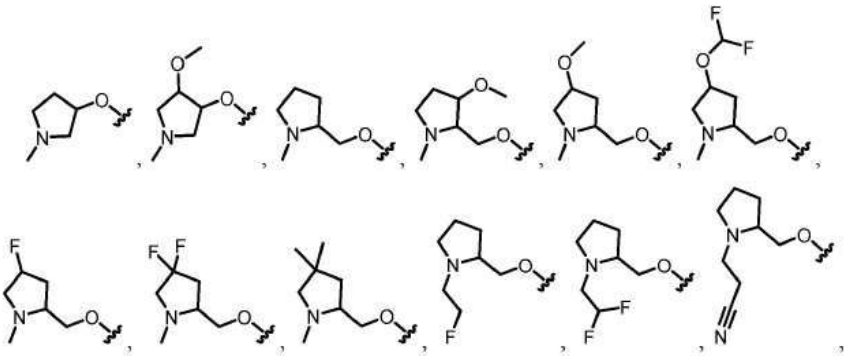
[0676]  , .

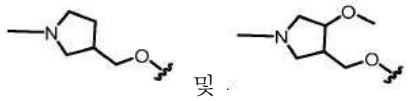
[0677] 일부 실시형태에서, $R^{8}$은 알킬헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $-OR^{8}$은 하기로부터 선택된다:

[0678]  ,

[0679]  .

[0680] 일부 실시형태에서, $-OR^{8}$은 하기로부터 선택된다:

[0681]  ,

[0682]  .

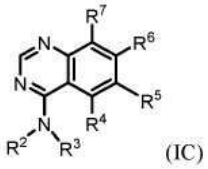
[0683] 일부 실시형태에서, $R^{7}$은 F이다. 일부 실시형태에서, $R^{5}$는 할로겐, -CN, $C_{1-6}$알킬 및 3-6원 카보사이클로부터 선

택되되, 카보사이클 또는 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^6$은

[0684]  이다.

[0685] 일부 실시형태에서, (i) $R^8$은 알킬헤테로사이클이고; (ii) 고리 A는 비치환되거나 또는 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 브리지형 헤테로사이클릭 고리계이고; (iii) $R^7$은 할로겐으로부터 선택되고; 그리고 (iv) $R^4$는 H이다.

[0686] 다른 양상에서, 본 개시내용은 하기 화학식 IC에 따른 화합물:

[0687]  (IC)

[0688] 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 제공하되, 식 중 $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ 및 $R^7$은, 단독으로 또는 조합하여, 화학식 I에 대해서 위에서 정의되고 본 명세서에서 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IC의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다.

[0689] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IC의 화합물을 제공하되, 식 중:

[0690] $R^2$는 H 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

[0691] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[0692] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[0693] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0694] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0695] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[0696] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[0697] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[0698] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$,

$-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[0699] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[0700] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0701] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0702] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0703] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0704] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[0705] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0706] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

[0707] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0708] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

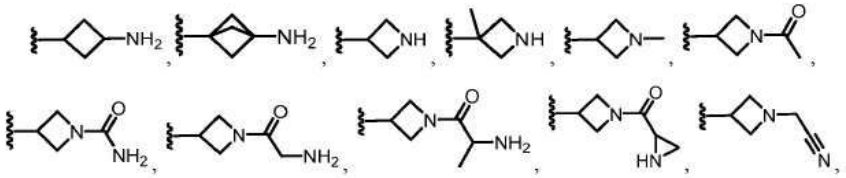
[0709] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

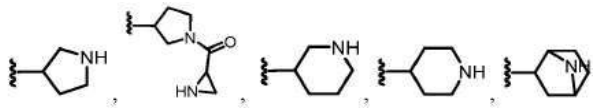
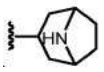
[0710] 일부 실시형태에서, $R^2$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 3-6원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 사이클로프로필이다.

[0711] 일부 실시형태에서, $R^3$은 카보사이클이되, 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 다환식 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 단환식 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^{19})_2$로 치환된 카보사이클이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 카보사이클이다.

[0712] 일부 실시형태에서, $R^3$은 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 다환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 단환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클은 1개 이상의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^{19})_2$로 치환된 헤테로사이클이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 헤테로사이클이다.

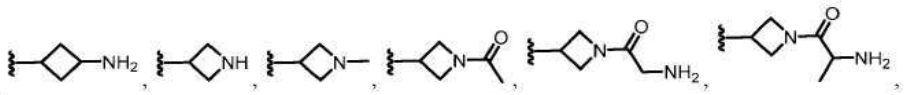
[0713] 일부 실시형태에서, $R^3$은,

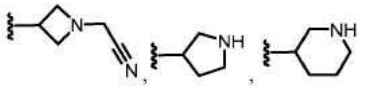
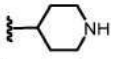
[0714] 

[0715]  및  로부터 선택되되,

[0716] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

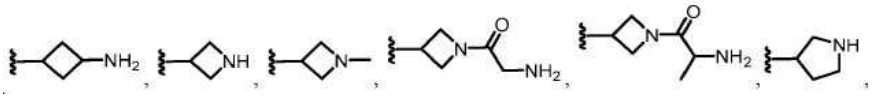
[0717] 일부 실시형태에서, $R^3$은,

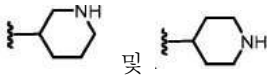
[0718] 

[0719]  및  로부터 선택되되,

[0720] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

[0721] 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

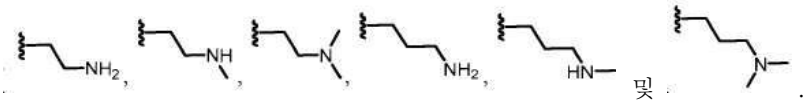
[0722] 

[0723]  및 ,

[0724] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

[0725] 일부 실시형태에서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})_2$로부터 선택되되, 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이다.

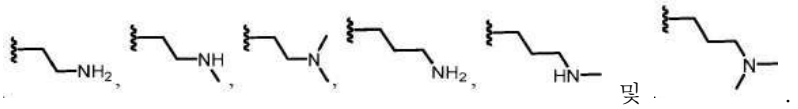
[0726] 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

[0727] 

[0728] 일부 실시형태에서, $R^3$은 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 헤테로사이클의 성분이다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 카보사이클 또는 헤테로사이클에 부가된다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 1차 아민(예컨대, $-NH_2$)이다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 2차 아민(예컨대, -NHR)이다.

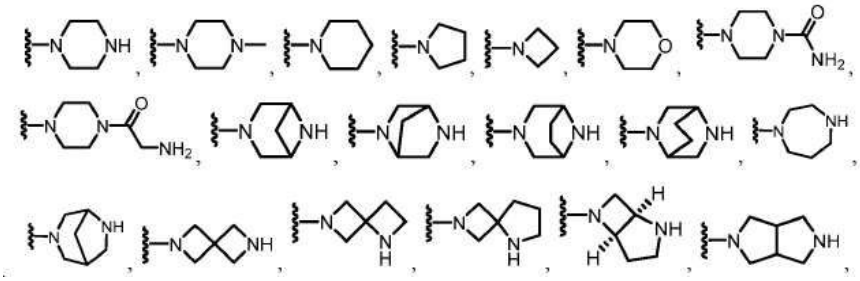
[0729] 일부 실시형태에서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^{17})_2$로

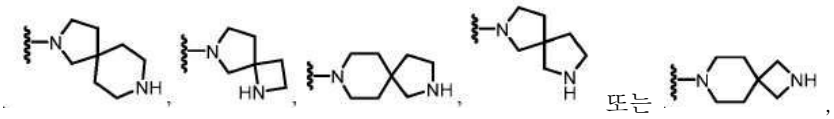
치환된 $C_{1-6}$ 알킬이되, 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

[0730] 

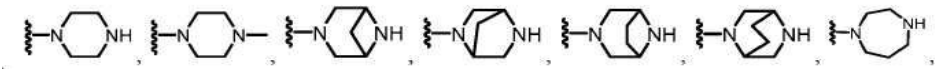
[0731] 일부 실시형태에서, $R^2$ 또는 $R^3$은 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함한다.

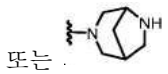
[0732] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 단환식 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 다환식 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-10원 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 구조를 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 고리를 형성한다:

[0733] 

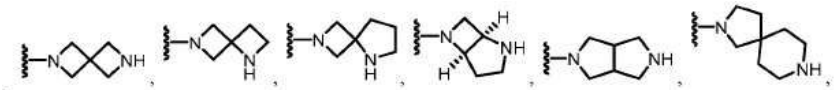
[0734] 

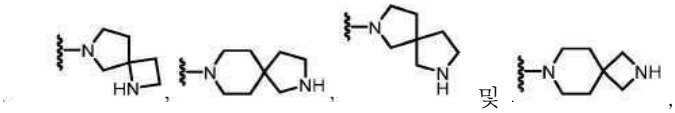
[0735] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 고리를 형성한다:

[0736] 

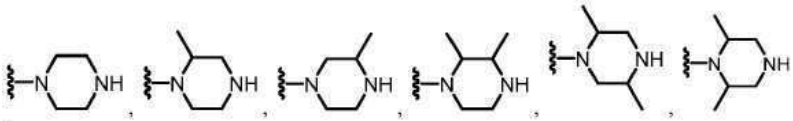
[0737] 

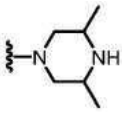
[0738] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 고리를 형성한다:

[0739] 

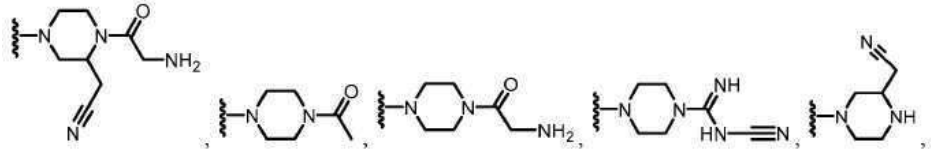
[0740] 

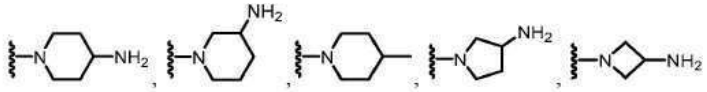
[0741] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 고리를 형성한다:

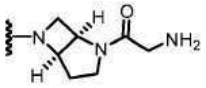
[0742]  또는

[0743]  .

[0744] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 고리를 형성한다:

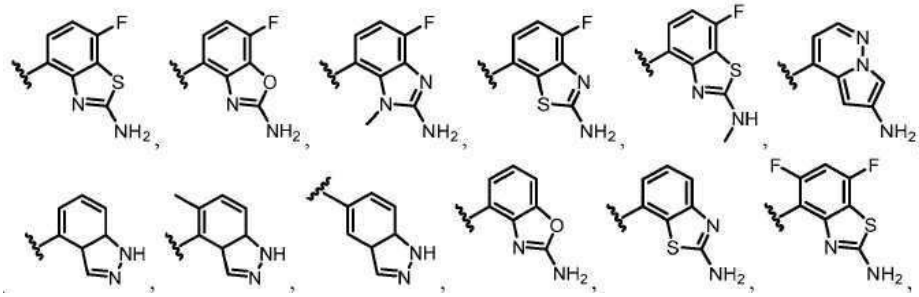
[0745] 

[0746]  또는

[0747]  .

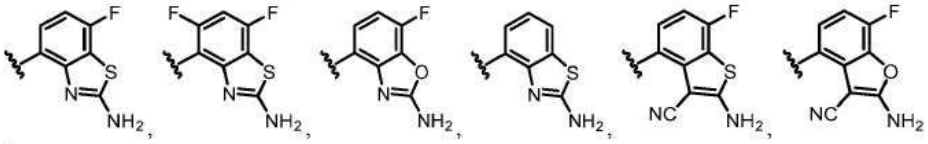
[0748] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 적어도 2개의 질소 원자를 포함(예컨대, 아미노 모이어티(예컨대, -NR-)를 포함)하고/하거나 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함하는 기로 치환된 4-10원 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 적어도 2개의 질소 원자를 포함(예컨대, 아미노 모이어티(예컨대, -NR-)를 포함)하고/하거나 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함하는 기로 치환된 4-6원 헤테로사이클을 형성한다.

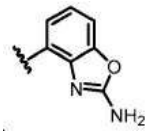
[0749] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0750] 

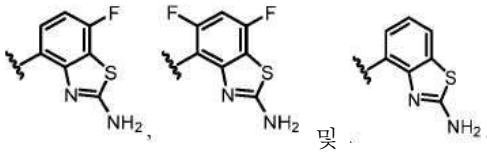
[0751]  및 .

[0752] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0753] 

[0754] 및  .

[0755] 일부 실시형태에서, $R^6$은,

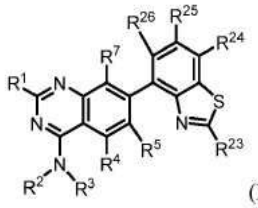
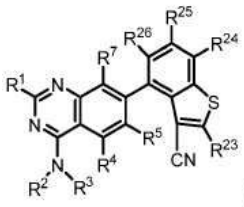
[0756]  및 이다.

[0757] 일부 실시형태에서, $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 할로겐이다.

[0758] 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 5 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 퓨란이다.

[0759] 일부 실시형태에서, $R^5$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 Cl 및 F로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 독립적으로 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 Cl 및 F로부터 선택된다.

[0760] 다른 양상에서, 본 개시내용은 하기 화학식 ID 또는 ID'에 따른 화합물:

[0761]  (ID) 또는  (ID')

[0762] 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 제공하되, 식 중 $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은, 단독으로 또는 조합하여, 화학식 I에 대해서 위에서 정의되고, 본 명세서에서 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같고; $R^{23}$은 $-N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{12})_2$로부터 선택되고; 그리고 $R^{24}$, $R^{25}$ 및 $R^{26}$은 H, 할로겐, $-OR^{12}$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 학식 ID의 화합물 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 ID'의 화합물 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다.

[0763] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 ID 또는 ID'의 화합물을 제공하되, 식 중:

[0764] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는

1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[0765] $R^2$는 H 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

[0766] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[0767] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[0768] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0769] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0770] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[0771] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[0772] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[0773] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[0774] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[0775] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0776] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0777] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0778] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0779] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[0780] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, -$OC_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -$NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0781] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

[0782] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, -$OC_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -$NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0783] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, -$OC_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -$NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[0784] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[0785] $R^{23}$은 -$N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{12})_2$로부터 선택되고; 그리고

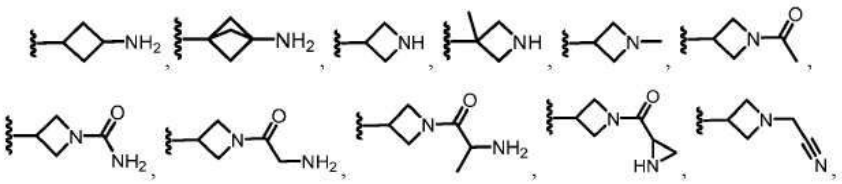
[0786] $R^{24}$, $R^{25}$ 및 $R^{26}$은 독립적으로 H, 할로겐, -$OR^{12}$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다.

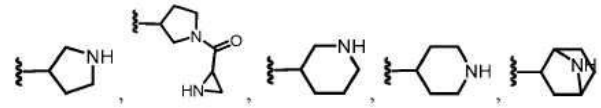
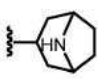
[0787] 일부 실시형태에서, $R^2$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 3-6원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 사이클로프로필이다.

[0788] 일부 실시형태에서, $R^3$은 카보사이클이되, 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 다환식 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 단환식 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 -$N(R^{19})_2$로 치환된 카보사이클이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 -$NH_2$로 치환된 카보사이클이다.

[0789] 일부 실시형태에서, $R^3$은 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 다환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 단환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클은 1개 이상의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 -$N(R^{19})_2$로 치환된 헤테로사이클이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 -$NH_2$로 치환된 헤테로사이클이다.

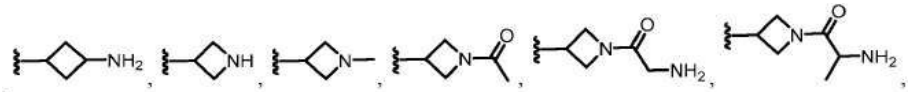
[0790] 일부 실시형태에서, $R^3$은,

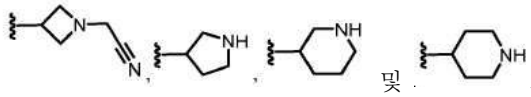
[0791] 

[0792]  및  로부터 선택되되,

[0793] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

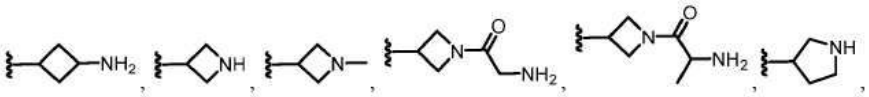
[0794] 일부 실시형태에서, $R^3$은,

[0795] 

[0796]  및  로부터 선택되되,

[0797] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

[0798] 일부 실시형태에서, $R^3$은,

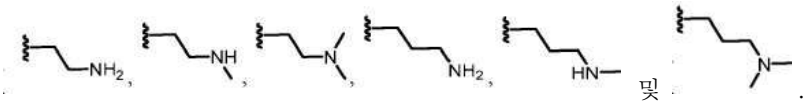
[0799] 

[0800]  및  로부터 선택되되,

[0801] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

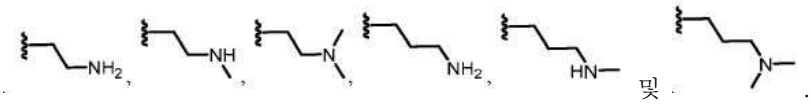
[0802] 일부 실시형태에서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})_2$로부터 선택되되, 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이다.

[0803] 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

[0804] 

[0805] 일부 실시형태에서, $R^3$은 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 헤테로사이클의 성분이다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 카보사이클 또는 헤테로사이클에 부가된다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 1차 아민(예컨대, $-NH_2$)이다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 2차 아민(예컨대, -NHR)이다.

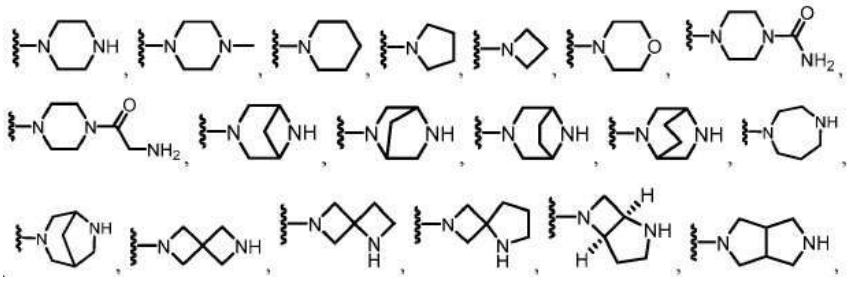
[0806] 일부 실시형태에서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^{17})_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이되, 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

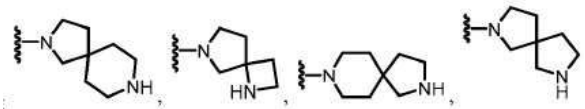
[0807] 

[0808] 일부 실시형태에서, $R^2$ 또는 $R^3$은 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함한다.

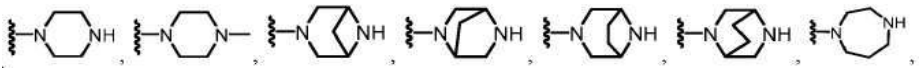
[0809] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 단환식 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 다환식 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자

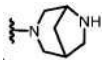
와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-10원 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 구조를 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 고리를 형성한다:

[0810] 

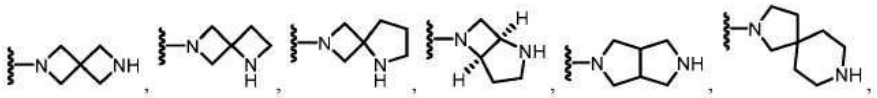
[0811]  또는  ,

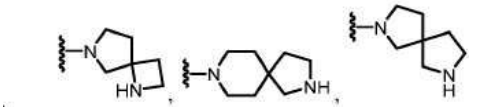
[0812] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 고리를 형성한다:

[0813] 

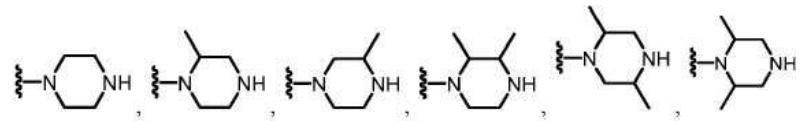
[0814] 또는  ,

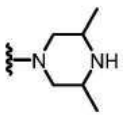
[0815] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 고리를 형성한다:

[0816] 

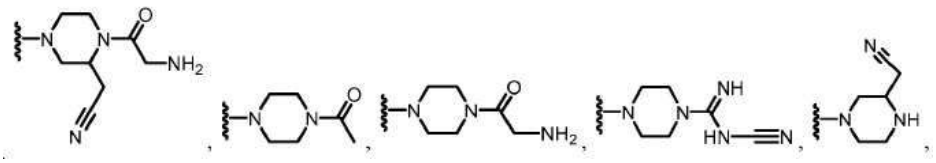
[0817]  또는  ,

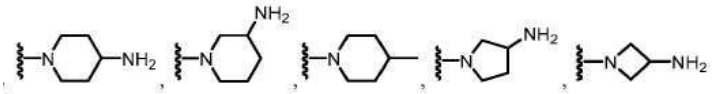
[0818] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 고리를 형성한다:

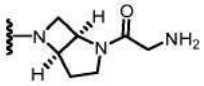
[0819]  또는

[0820]  .

[0821] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 고리를 형성한다:

[0822] 

[0823]  또는

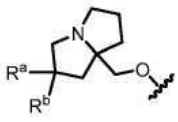
[0824]  .

[0825] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 적어도 2개의 질소 원자를 포함(예컨대, 아미노 모이어티(예컨대, -NR-)를 포함)하고/하거나 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함하는 기로 치환된 4-10원 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 적어도 2개의 질소 원자를 포함(예컨대, 아미노 모이어티(예컨대, -NR-)를 포함)하고/하거나 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함하는 기로 치환된 4-6원 헤테로사이클을 형성한다.

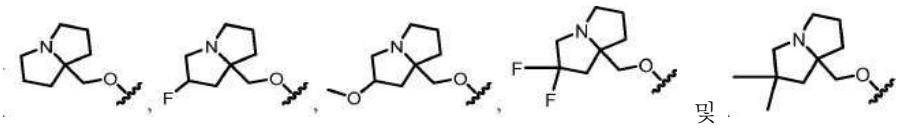
[0826] 일부 실시형태에서, $R^1$은 H이다.

[0827] 일부 실시형태에서, $R^1$은 $-OR^8$이다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 알킬헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 4-8원을 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 4-8원 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된 3-6원 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클은 1개 이상의 $R^{16}$ 치환체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OR^{12}$이되, $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OCH_3$이다.

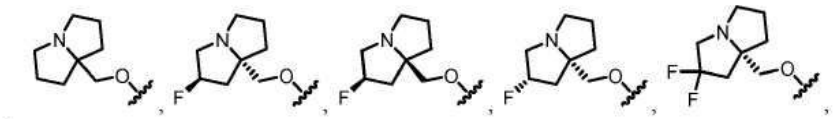
[0828] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

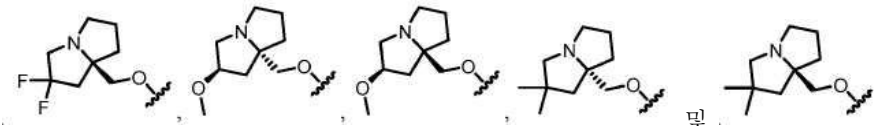
[0829]  ,

[0830] 여기서 $R^a$ 및 $R^b$는 각각 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 $-OC_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

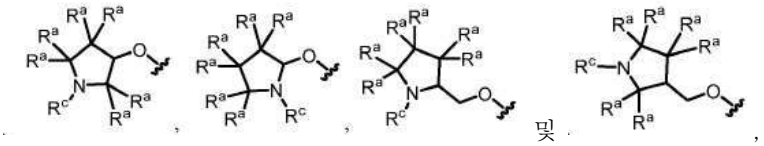
[0831] 

[0832] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

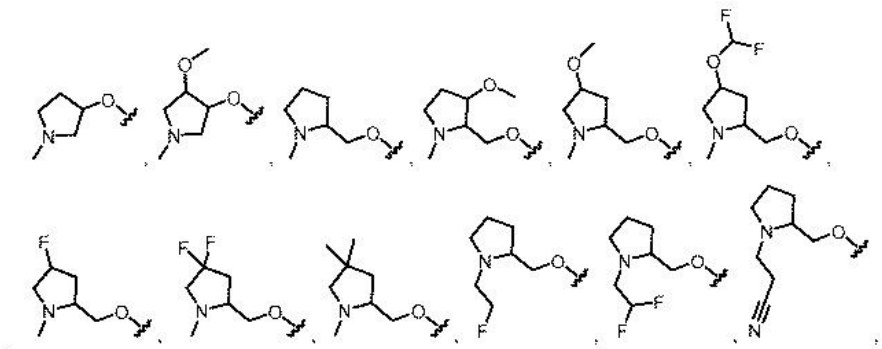
[0833] 

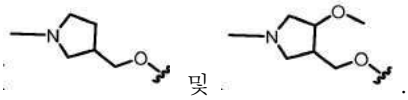
[0834] 

[0835] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

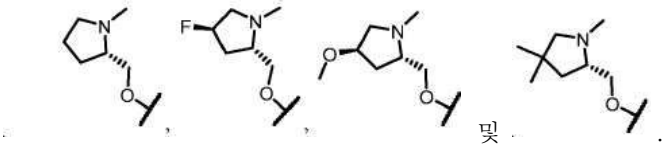
[0836] 

[0837] 여기서 각각의 $R^a$는 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되고; 그리고 $R^c$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, $R^a$ 또는 $R^c$ 중 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

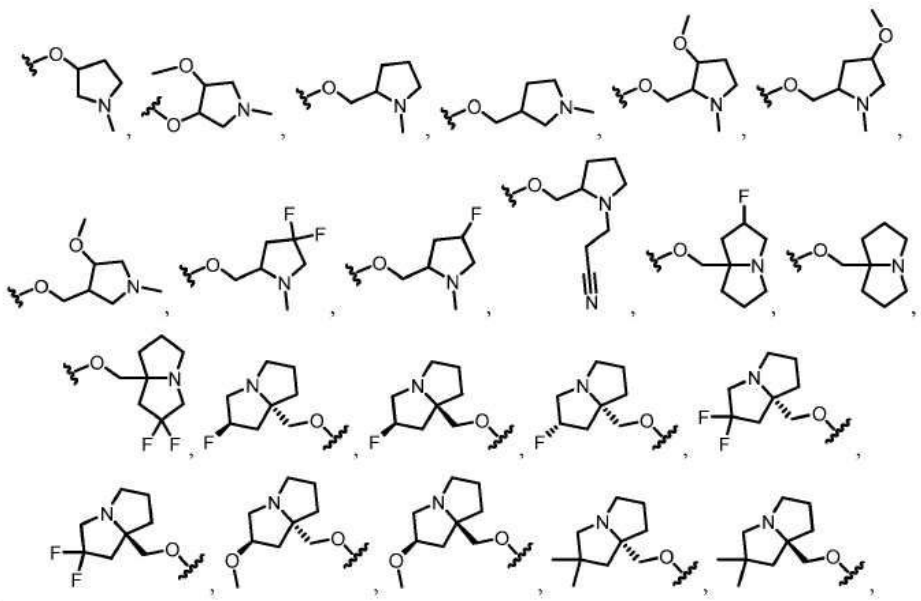
[0838] 

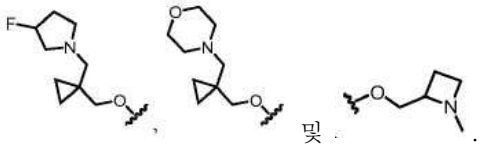
[0839] 

[0840] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

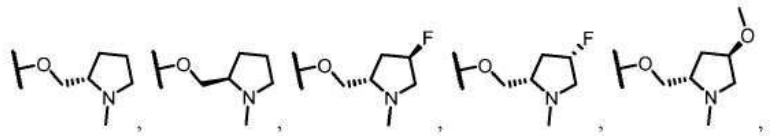
[0841] 

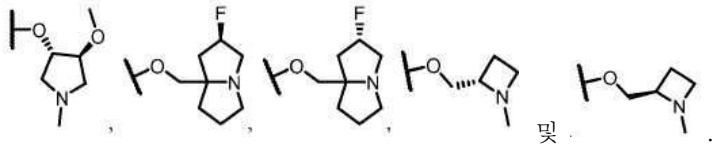
[0842] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0843] 

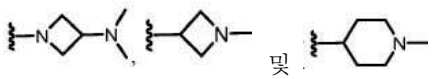
[0844] 

[0845] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0846] 

[0847] 

[0848] 일부 실시형태에서, $R^1$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0849] 

[0850] 일부 실시형태에서, $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 할로겐이다.

[0851] 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 5 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 퓨란이다.

[0852] 일부 실시형태에서, $R^5$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 Cl 및 F로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 독립적으로

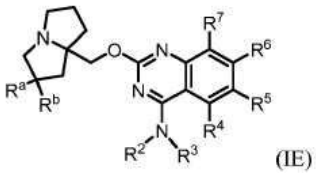
할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 Cl 및 F로부터 선택된다.

[0853] 일부 실시형태에서, $R^{23}$은 $-N(R^{12})_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{23}$은 $-NH_2$이다.

[0854] 일부 실시형태에서, $R^{24}$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^{24}$는 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^{24}$는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^{24}$는 H이다.

[0855] 일부 실시형태에서, $R^{25}$ 및 $R^{26}$은 H이다. 일부 실시형태에서, $R^{25}$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^{26}$은 H이다.

[0856] 일 양상에서, 본 개시내용은 하기 화학식 IE로 표시되는 화합물 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 제공한다:

[0857] 
(IE)

[0858] 식 중, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ 및 $R^7$은, 단독으로 또는 조합하여, 화학식 I에 대해서 위에서 정의되고, 본 명세서에서 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같고; 그리고 $R^a$ 및 $R^b$는 독립적으로 할로겐, $-OR^{12}$, $C_{1-6}$알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IE의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다.

[0859] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IE의 화합물을 제공하되, 식 중:

[0860] $R^2$는 H, 3-6원 카보사이클 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, 3-6원 카보사이클 또는 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0861] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[0862] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[0863] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0864] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0865] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[0866] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[0867] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[0868] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[0869] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[0870] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알케닐은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0871] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, $-CN$, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0872] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0873] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0874] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[0875] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 $-OH$, $-OC_{1-6}$알킬, $-CN$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0876] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

[0877] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 $-OH$, $-OC_{1-6}$알킬, $-CN$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0878] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 $-OH$, $-OC_{1-6}$알킬, $-CN$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0879] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐 및 H로부터 선택되고; 그리고

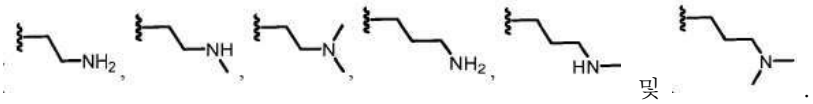
[0880] $R^a$ 및 $R^b$는 독립적으로 할로겐, $-OR^{12}$, $C_{1-6}$알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다.

[0881] 일부 실시형태에서, $R^a$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 $-OC_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^a$와 $R^b$는 둘 다 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^a$와 $R^b$는 둘 다 F이다. 일부 실시형태에서, $R^a$와 $R^b$는 둘 다 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^a$와 $R^b$는 둘 다 메틸이다. 일부 실시형태에서, $R^a$와 $R^b$는 둘 다 H이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 $-OC_{1-6}$알킬이고 그리고 $R^b$는 H이다.

[0882] 일부 실시형태에서, $R^2$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 3-6원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 사이클로프로필이다.

[0883] 일부 실시형태에서, $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬이되, $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^{17})_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이되, 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이다.

[0884] 일부 실시형태에서, $R^3$은 하기로부터 선택된다:

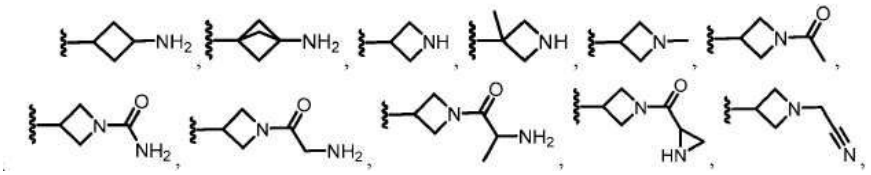
[0885] 

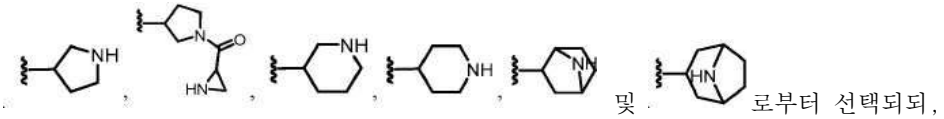
[0886] 일부 실시형태에서, $R^3$은 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 헤테로사이클의 성분이다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 카보사이클 또는 헤테로사이클에 부가된다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 1차 아민(예컨대, $-NH_2$)이다. 일부 실시형태에서, 아미노 모이어티는 2차 아민(예컨대, -NHR)이다.

[0887] 일부 실시형태에서, $R^3$은 카보사이클이되, 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 다환식 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 단환식 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^{19})_2$로 치환된 카보사이클이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 카보사이클이다.

[0888] 일부 실시형태에서, $R^3$은 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 다환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 단환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클은 1개 이상의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^{19})_2$로 치환된 헤테로사이클이되, $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 브리지된 헤테로환식 고리계이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 단환식이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 피롤리딘 또는 아제티딘이다.

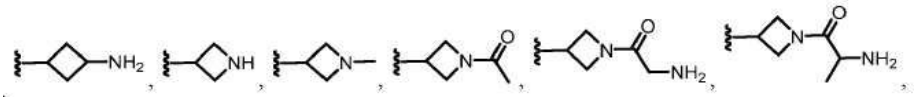
[0889] 일부 실시형태에서, $R^3$은,

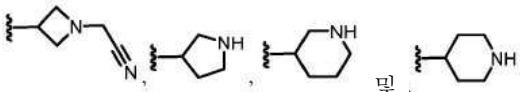
[0890] 

[0891]  로부터 선택되되,

[0892] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

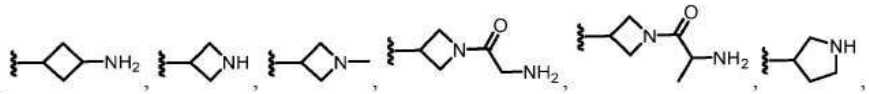
[0893] 일부 실시형태에서, $R^3$은,

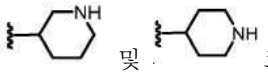
[0894] 

[0895]  로부터 선택되되,

[0896] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

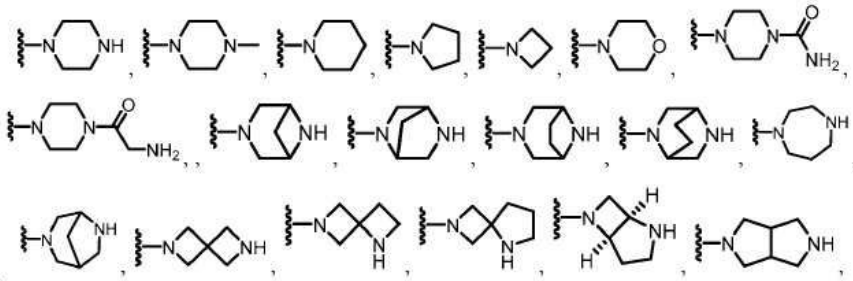
[0897] 일부 실시형태에서, $R^3$은,

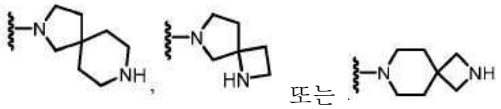
[0898] 

[0899]  로부터 선택되되,

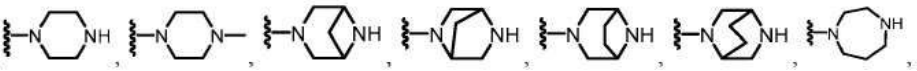
[0900] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

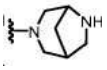
[0901] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 단환식 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 다환식 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-10원 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 구조를 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 고리를 형성한다:

[0902] 

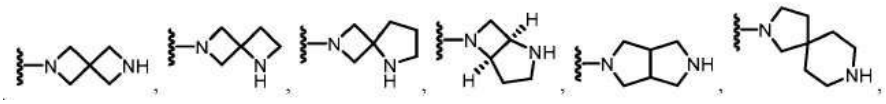
[0903]  또는 ,

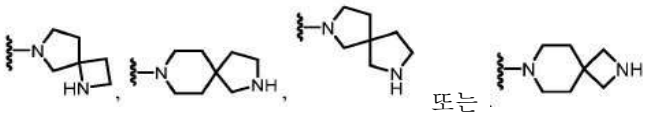
[0904] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 고리를 형성한다:

[0905] 

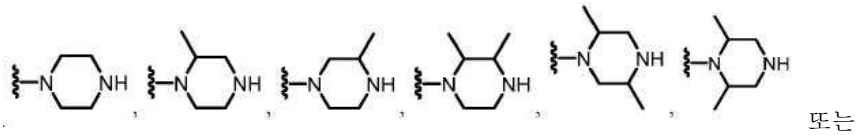
[0906] 또는  ,

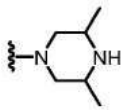
[0907] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 고리를 형성한다:

[0908] 

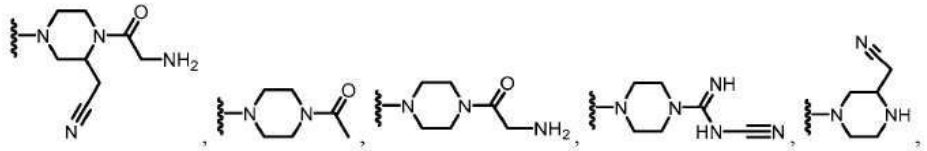
[0909] 

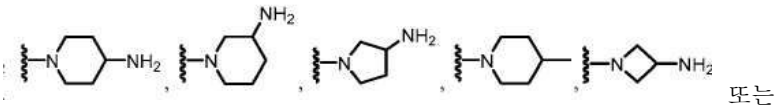
[0910] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 고리를 형성한다:

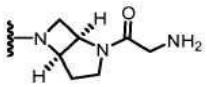
[0911] 

[0912] 

[0913] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성한다:

[0914] 

[0915] 

[0916] 

[0917] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 적어도 2개의 질소 원자를 포함(예컨대, 아미노 모이어티(예컨대, -NR-)를 포함)하고/하거나 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함하는 기로 치환된 4-10원 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 적어도 2개의 질소 원자를 포함(예컨대, 아미노 모이어티(예컨대, -NR-)를 포함)하고/하거나 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함하는 기로 치환된 4-6원 헤테로사이클을 형성한다.

[0918] 일부 실시형태에서, $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 $-OR^{12}$이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 $-OCH_3$이다.

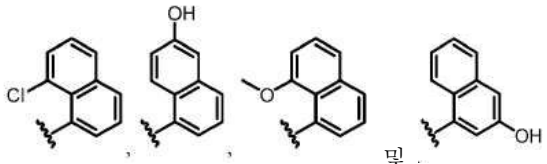
[0919] 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 5 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 퓨란이다.

[0920] 일부 실시형태에서, $R^5$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 비치환된 $C_{1-6}$알킬, 예컨대, 메틸 또는 에틸로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 1개 이상의 할로겐 또는 -CN으로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 $-CF_3$, $-CF_2H$ 및 $-CH_2CN$으로부터 선

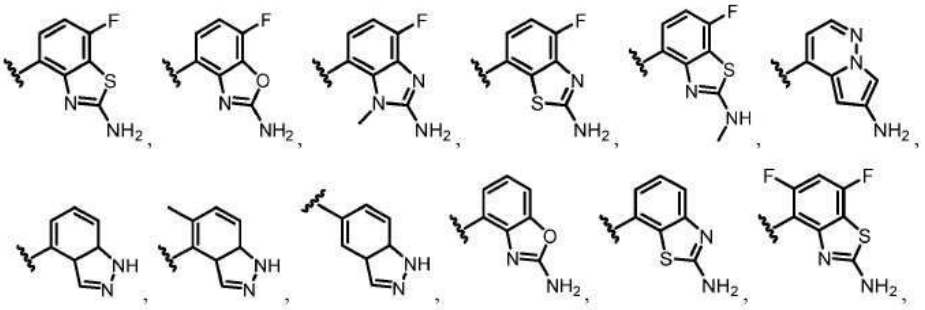
택된다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 $-OR^{12}$로부터 선택되되, $R^{12}$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 $-OCH_3$, $-OCF_3$, 또는 $-OCF_2H$이다.

[0921] 일부 실시형태에서, $R^5$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 Cl 및 F로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 독립적으로 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 Cl 및 F로부터 선택된다.

[0922] 일부 실시형태에서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 아릴이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

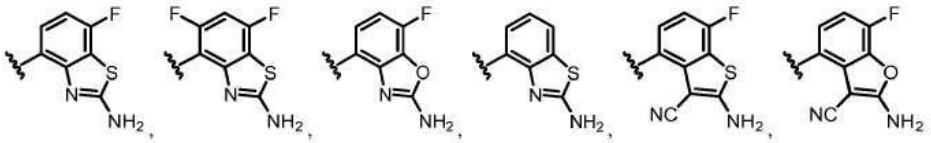
[0923] 

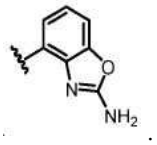
[0924] 일부 실시형태에서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0925] 

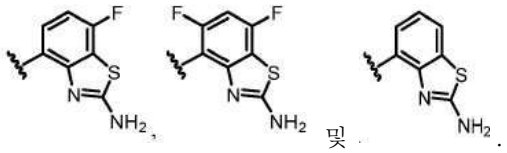
[0926] 

[0927] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

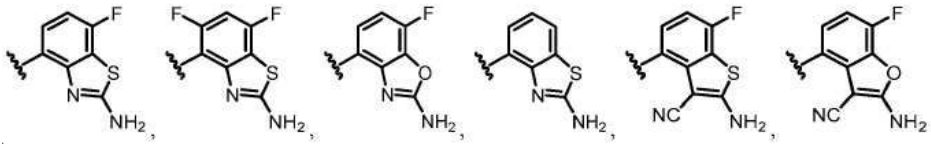
[0928] 

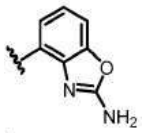
[0929] 

[0930] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

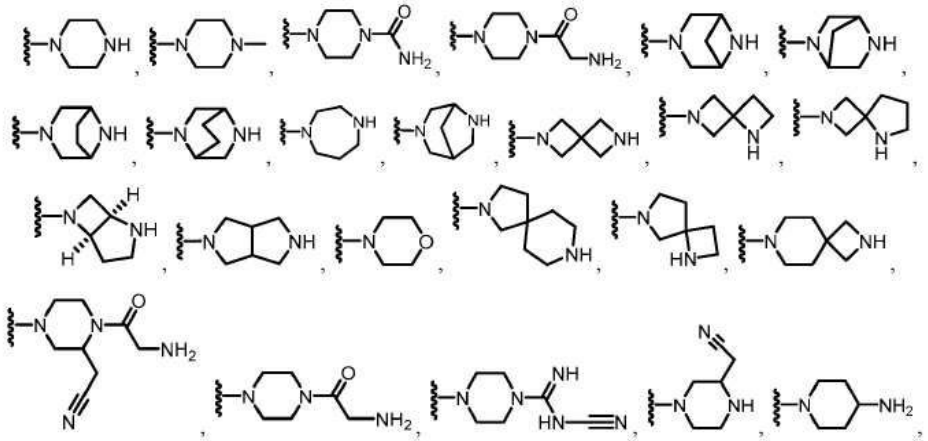
[0931] 

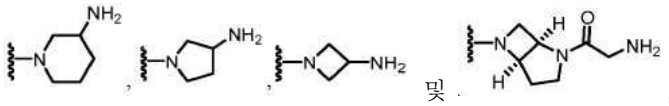
[0932] 일부 실시형태에서, (i) $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고 그리고 (ii) $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자(예컨대, 질소 원자)와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0933] 

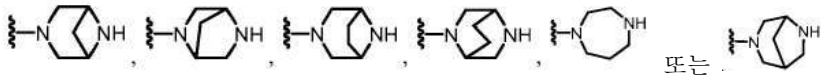
[0934] 

[0935] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하되:

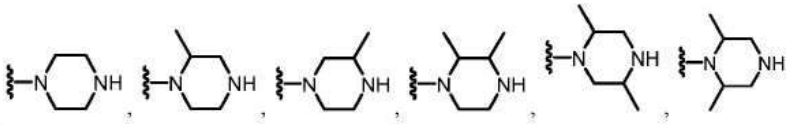
[0936] 

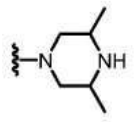
[0937] 

[0938] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하되:

[0939] 

[0940] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성한다:

[0941] 



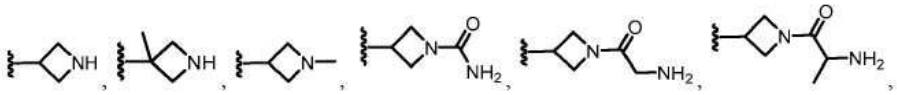
[0942] .

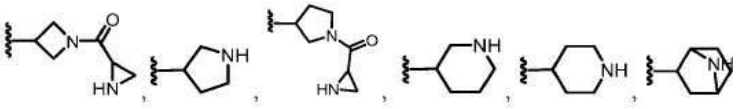
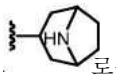
[0943] 일부 실시형태에서, $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 할로겐(예컨대, F)이다. 일부 실시형태에서, (i) $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고 그리고 (ii) $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자(예컨대, 질소 원자)와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 브리지형 헤테로사이클릭 고리계를 형성한다. 일부 실시형태에서, (i) $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고 그리고 (ii) $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자(예컨대, 질소 원자)와 함께, 피페라진 고리를 포함하는 브리지형 헤테로사이클릭 고리계를 형성하되, 브리지형 헤테로사이클릭 고리계는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, (i) $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고 그리고 (ii) $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자(예컨대, 질소 원자)와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 피페라진을 형성한다.

[0944] 일부 실시형태에서, (i) $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고; (ii) $R^2$는 H, $C_{1-6}$ 알킬 및 3-6원 카보사이클로부터 선택되되, $C_{1-6}$ 알킬 또는 3-6원 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고; 그리고 (iii) $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬이되, $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되는 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되는 3-6원 카보사이클이다.

[0945] 일부 실시형태에서, (i) $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고; (ii) $R^2$는 H, $C_{1-6}$ 알킬 및 3-6원 카보사이클로부터 선택되되, $C_{1-6}$ 알킬 또는 3-6원 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고; 그리고 (iii) $R^3$은 카보사이클이되, 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는 사이클로부틸이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^{19})_2$로 치환된 카보사이클이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되는 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되는 3-6원 카보사이클이다.

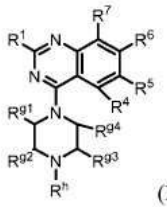
[0946] 일부 실시형태에서, (i) $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고; (ii) $R^2$는 H, $C_{1-6}$ 알킬 및 3-6원 카보사이클로부터 선택되되, $C_{1-6}$ 알킬 또는 3-6원 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고; 그리고 (iii) $R^3$은 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클은 1개 이상의 질소 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^{19})_2$로 치환된 헤테로사이클이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 브리지된 헤테로환식 고리계이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 단환식이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 피롤리딘 또는 아제티딘이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은,

[0947] 

[0948] 
및  로부터 선택되되,

[0949] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되는 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^2$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되는 3-6원 카보사이클이다

[0950] 일 양상에서, 본 개시내용은 하기 화학식 IF로 표시되는 화합물 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 제공한다:

[0951] 
(IF)

[0952] 식 중, $R^1$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ 및 $R^7$은, 단독으로 또는 조합하여, 화학식 I에 대해서 위에서 정의되고, 본 명세서에서 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같고; $R^{g1}$, $R^{g2}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g4}$는 각각 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되거나; 또는 (a) $R^{g1}$과 $R^{g3}$ 또는 (b) $R^{g2}$와 $R^{g3}$은 합쳐져서 4-6원을 함유하는 제2 고리를 형성하고, 그리고 제2 고리의 부분이 아닌 $R^{g1}$, $R^{g2}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g4}$ 중 임의의 것은 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고; 그리고 $R^h$는 H, $C_{1-6}$알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)C_{1-6}$알킬$NH_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IF의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다.

[0953] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IF의 화합물을 제공하되, 식 중:

[0954] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[0955] $R^{g1}$, $R^{g2}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g4}$는 각각 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되거나; 또는 (a) $R^{g1}$과 $R^{g3}$ 또는 (b) $R^{g2}$와 $R^{g3}$은 합쳐져서 4-6원을 함유하는 제2 고리를 형성하고, 그리고 제2 고리의 부분이 아닌 $R^{g1}$, $R^{g2}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g4}$ 중 임의의 것은 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0956] $R^h$는 H, $C_{1-6}$알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)C_{1-6}$알킬$NH_2$로부터 선택되고;

[0957] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0958] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택

되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[0959] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[0960] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[0961] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0962] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

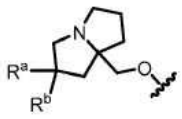
[0963] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[0964] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고; 그리고

[0965] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

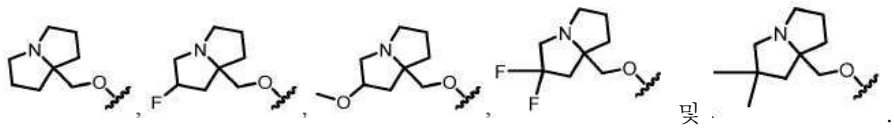
[0966] 일부 실시형태에서, $R^1$은 $-OR^8$이다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 알킬헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 4-8원을 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 4-8원 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클은 1개 이상의 $R^{16}$ 치환체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OR^{12}$이되, $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OCH_3$이다.

[0967] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

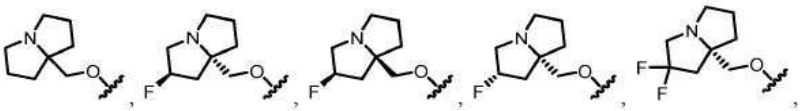
[0968] 

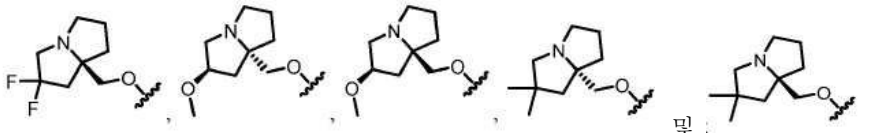
,

[0969] 여기서 $R^a$ 및 $R^b$는 각각 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^a$ 및 $R^b$는 각각 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 $-OC_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^a$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^b$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

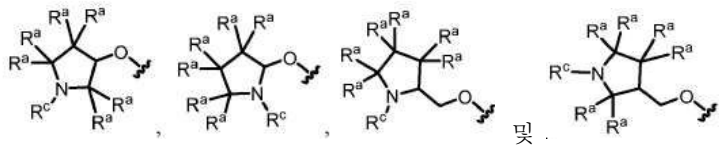
[0970] 

[0971] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

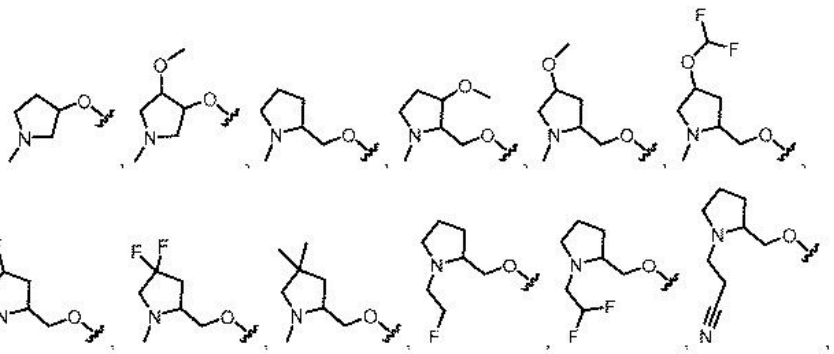
[0972] 

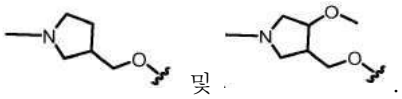
[0973] 

[0974] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

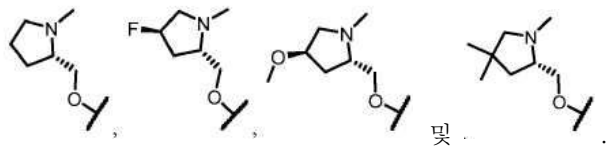
[0975] 

[0976] 여기서 각각의 $R^a$는 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되고; 그리고 $R^c$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, $R^a$ 또는 $R^c$ 중 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

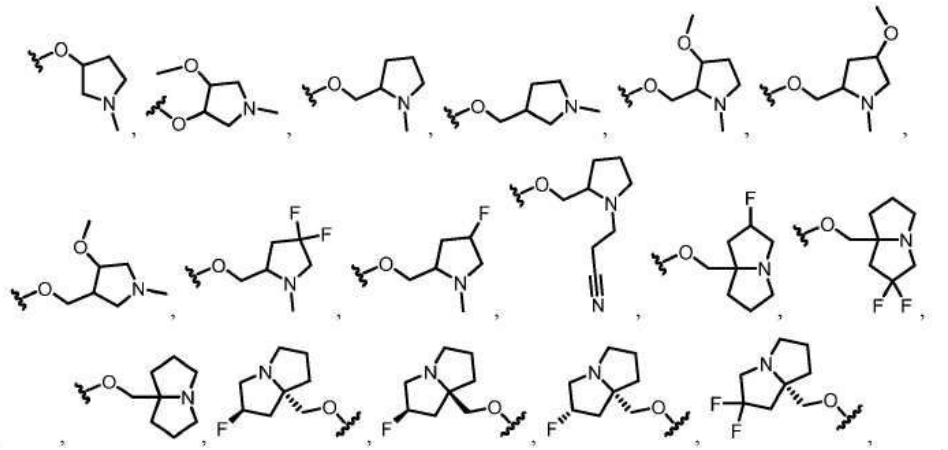
[0977] 

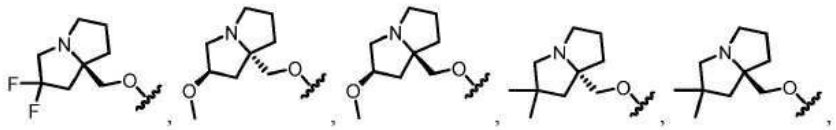
[0978] 

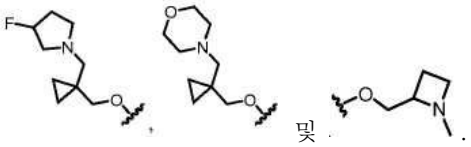
[0979] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0980] 

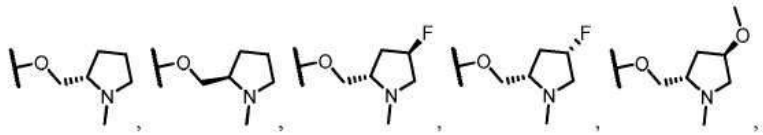
[0981] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

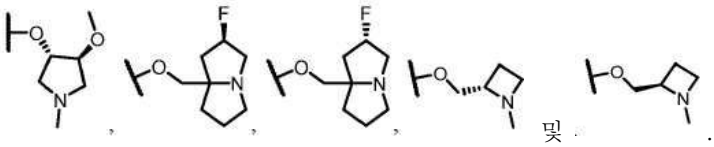
[0982] 

[0983] 

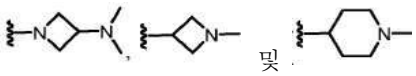
[0984] 

[0985] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0986] 

[0987] 

[0988] 일부 실시형태에서, $R^1$은 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[0989] 

[0990] 일부 실시형태에서, $R^1$은 H이다.

[0991] 일부 실시형태에서, $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 $-OR^{12}$이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 $-OCH_3$이다.

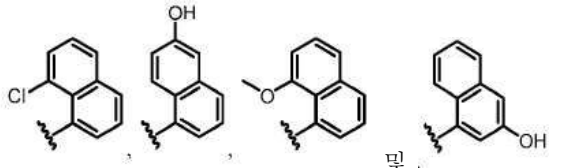
[0992] 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 카보사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 3-6원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 5 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 퓨란이다.

[0993] 일부 실시형태에서, $R^5$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태

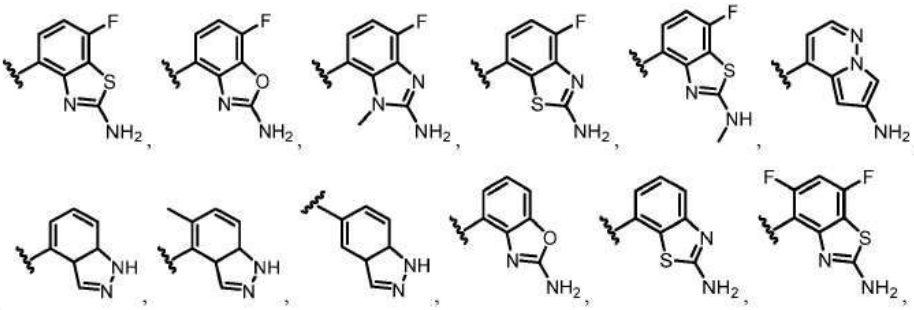
에서, $R^5$는 비치환된 $C_{1-6}$알킬, 예컨대, 메틸 또는 에틸로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 1개 이상의 할로겐 또는 -CN으로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 $-CF_3$, $-CF_2H$ 및 $-CH_2CN$으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 $-OR^{12}$로부터 선택되되, $R^{12}$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 $-OCH_3$, $-OCF_3$ 또는 $-OCF_2H$이다.

[0994] 일부 실시형태에서, $R^5$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$는 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^5$와 $R^7$은 둘 다 Cl 및 F로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 독립적으로 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^4$, $R^5$ 및 $R^7$은 각각 Cl 및 F로부터 선택된다.

[0995] 일부 실시형태에서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 아릴이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0996] 

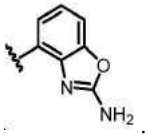
[0997] 일부 실시형태에서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[0998] 

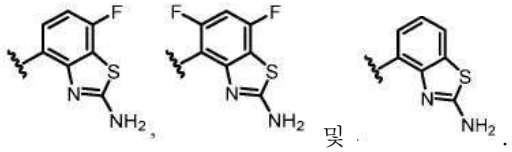
[0999] 

[1000] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[1001] 

[1002] 

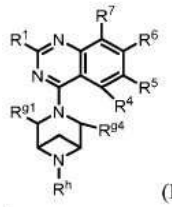
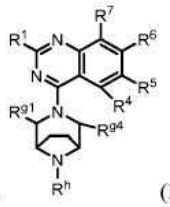
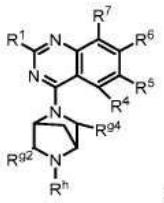
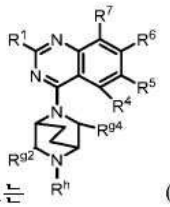
[1003] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[1004]  및 .

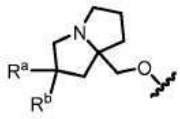
[1005] 일부 실시형태에서, $R^{g1}$은 $C_{1-6}$알킬(예컨대, 메틸)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^{g2}$는 $C_{1-6}$알킬(예컨대, 메틸)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^{g3}$은 $C_{1-6}$알킬(예컨대, 메틸)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^{g4}$는 $C_{1-6}$알킬(예컨대, 메틸)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^{g1}$ 및 $R^{g2}$는 $C_{1-6}$알킬(예컨대, 메틸)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^{g1}$ 및 $R^{g2}$는 둘 다 메틸이다. 일부 실시형태에서, $R^{g1}$ 및 $R^{g3}$은 $C_{1-6}$알킬(예컨대, 메틸)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^{g1}$과 $R^{g3}$은 둘 다 메틸이다. 일부 실시형태에서, $R^{g1}$ 및 $R^{g4}$는 $C_{1-6}$알킬(예컨대, 메틸)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^{g1}$ 및 $R^{g4}$는 둘 다 메틸이다. 일부 실시형태에서, $R^{g2}$ 및 $R^{g3}$은 $C_{1-6}$알킬(예컨대, 메틸)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^{g2}$와 $R^{g3}$은 둘 다 메틸이다.

[1006] 일부 실시형태에서, $R^{g1}$과 $R^{g3}$은 합쳐져서 4-6원을 함유하는 제2 고리를 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^{g2}$와 $R^{g3}$은 합쳐져서 4-6원을 함유하는 제2 고리를 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^h$는 H이다.

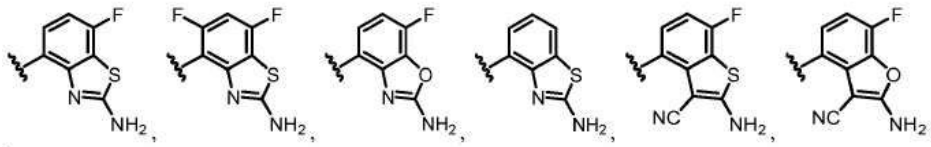
[1007] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기 구조를 갖는다:

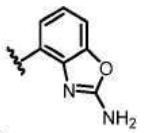
[1008]  (IF1),  (IF2),  (IF3) 또는  (IF4).

[1009] 화학식 (IF1) 또는 (IF2)에 따른 화합물에 대한 일부 실시형태에서, $R^{g1}$ 및 $R^{g4}$는 각각 H이다. 화학식 (IF3) 또는 (IF4)에 따른 화합물에 대한 일부 실시형태에서, $R^{g2}$ 및 $R^{g4}$는 각각 H이다. 화학식 (IF1), (IF2), (IF3) 또는 (IF4)에 따른 화합물에 대한 일부 실시형태에서, $R^h$는 H이다. 화학식 (IF1), (IF2), (IF3) 또는 (IF4)에 따른 화합물에 대한 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

[1010]  ,

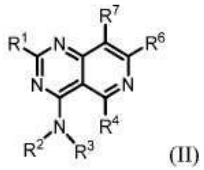
[1011] 여기서 $R^a$ 및 $R^b$는 각각 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다. 화학식 (IF1), (IF2), (IF3) 또는 (IF4)에 따른 화합물에 대한 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[1012] 

[1013] 및  .

[1014] 화학식 (IF1), (IF2), (IF3) 또는 (IF4)에 따른 화합물에 대한 일부 실시형태에서, $R^4$는 H이다. 화학식 (IF1), (IF2), (IF3) 또는 (IF4)에 따른 화합물에 대한 일부 실시형태에서, $R^7$은 할로겐(예컨대, F)이다. 화학식 (IF1), (IF2), (IF3) 또는 (IF4)에 따른 화합물에 대한 일부 실시형태에서, $R^5$는 할로겐, -CN, 3-6원 카보사이클, 3-6원 헤테로사이클, 또는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다.

[1015] 다른 양상에서, 본 개시내용은 하기 화학식 II에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 제공한다:

[1016]  (II)

[1017] 식 중:

[1018] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1019] $R^2$는 H, 3-6원 카보사이클 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, 3-6원 카보사이클 또는 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1020] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[1021] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[1022] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1023] $R^6$은 페닐, 단환식 헤테로아릴, 이환식 아릴 또는 이환식 헤테로아릴로부터 선택되되, 임의의 페닐, 단환식 헤테로아릴, 이환식 아릴 및 이환식 헤테로아릴은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환되고;

[1024] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[1025] $R^8$은 H, 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고, 그리고 임의의 알킬헤테로사이클 중 알킬 모이어티는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

[1026] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[1027] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1028] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1029] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1030] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1031] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $-N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1032] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $-N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1033] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬, $-OR^{12}$ 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1034] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[1035] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1036] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, 3-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

[1037] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬, 할로겐 및 3-6원 카보사이클로부터 선택되고;

[1038] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[1039] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[1040] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 II의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다.

[1041] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 II의 화합물을 제공하되, 식 중:

[1042] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1043] $R^2$는 H 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

[1044] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[1045] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[1046] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1047] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[1048] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[1049] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1050] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[1051] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1052] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1053] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알케닐은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1054] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1055] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $-N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1056] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1057] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1058] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[1059] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

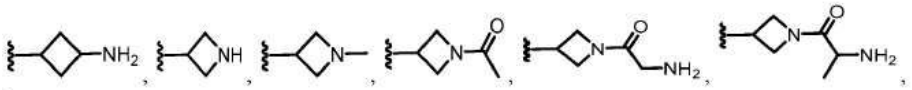
[1060] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

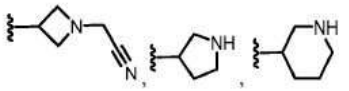
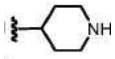
[1061] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1062] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[1063] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

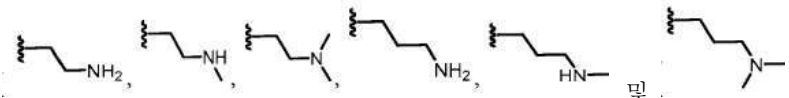
[1064] 일부 실시형태에서, $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는 3-6원 카보사이클 또는 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 4-6원 카보사이클이되, 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4-8원 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 아제티딘 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은,

[1065] 

[1066]  및  로부터 선택되되,

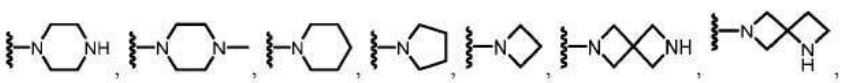
[1067] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

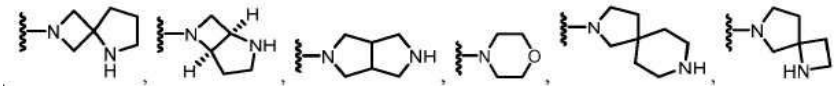
[1068] 일부 실시형태에서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $-CH_2CH_2NH_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은,

[1069]  로부터 선택된다.

[1070] 일부 실시형태에서, $R^2$ 또는 $R^3$은 아미노 모이어티(예컨대, -NRR')를 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^2$ 또는 $R^3$은 아미노 모이어티(즉, $-N(R^{17})_2$ 또는 $-N(R^{19})_2$)로 치환된다.

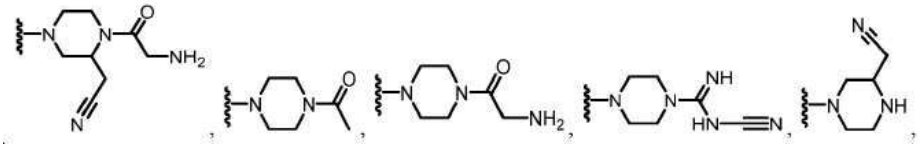
[1071] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자(예컨대, 질소 원자)와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 4-9원 헤테로사이클을 형성하되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자(예컨대, 질소 원자)와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 1개의 추가의 헤테로원자를 갖는 4-7원 단환식 헤테로사이클을 형성하되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자(예컨대, 질소 원자)와 함께, 피페라진을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자(예컨대, 질소 원자)와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 추가의 헤테로원자를 갖는 7-9원 이환식 헤테로사이클을 형성하되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하되:

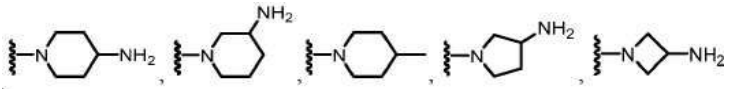
[1072] 

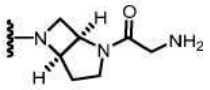
[1073]  또는

[1074]  ,

[1075] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다. 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성한다:

[1076] 

[1077]  또는

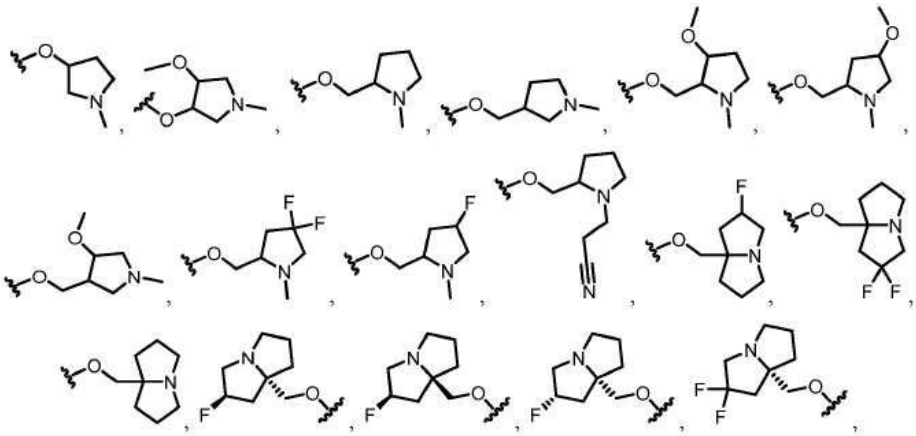
[1078]  .

[1079] 일부 실시형태에서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하되, 헤테로사이클은 추가의 질소 원자(예컨대, 아미노 모이어티(예컨대, -NR-))를 포함하고/하거나 아미노 모이어티(예컨대, $-N(R^{19})_2$)를 포함하는 기로 치환된다.

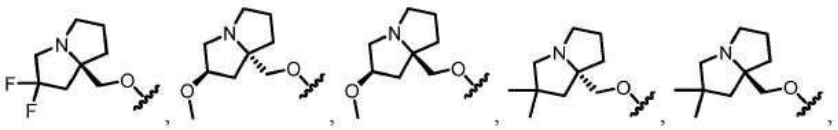
[1080] 일부 실시형태에서, $R^1$은 H이다.

[1081] 일부 실시형태에서, $R^1$은 $-OR^8$이다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 $-OR^8$이되, $R^8$은 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환된 3-6원 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 알킬헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 알킬헤테로사이클이되, 알킬헤테로사이클 중 알킬 모이어티는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 $-CH_2$(헤테로사이클)이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 4-8원을 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, $R^8$은 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 4-8원 헤테로사이클을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4-6 단환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 8-원 이환식 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클은 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OR^{12}$이되, $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OCH_3$이다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 할로겐(예컨대, F)이다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬이다.

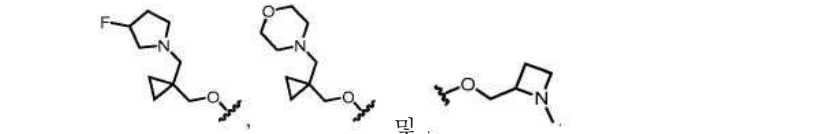
[1082] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:



[1083]

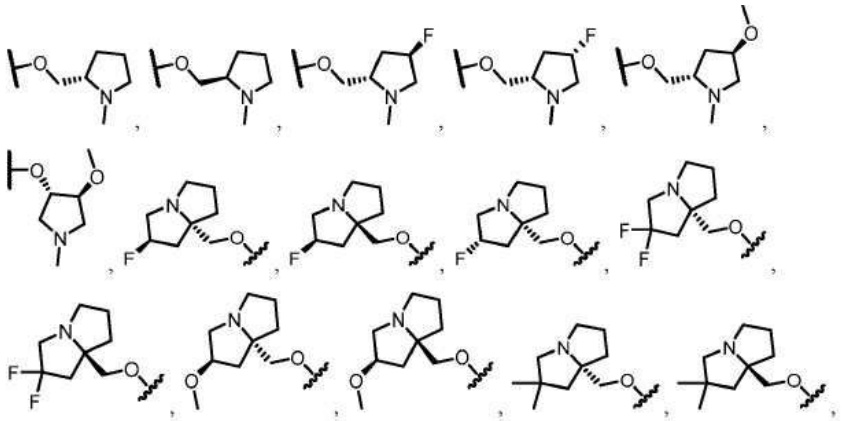


[1084]

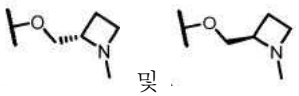


[1085] 및

[1086] 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

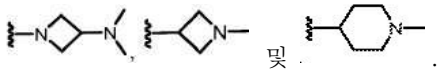


[1087]



[1088] 및 .

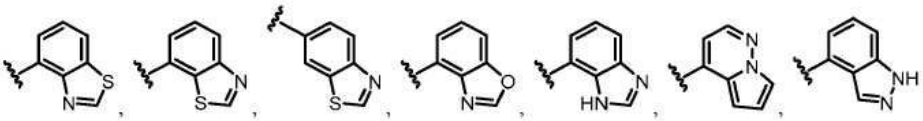
[1089] 일부 실시형태에서, $R^1$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클이다. 이러한 일부 실시형태에서, $R^{16}$은 $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^{16}$은 $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$, 예컨대, $-N(CH_3)_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{16}$은 $C_{1-6}$알킬(예컨대, 메틸)이다. 일부 실시형태에서, $R^{16}$은 1개의 질소 원자를 갖는 이환식 6-원 헤테로사이클이다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 하기로부터 선택된다:

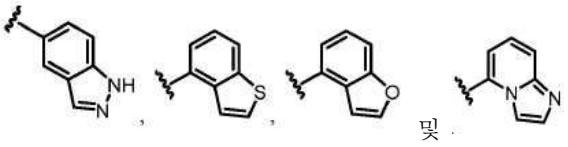
[1090] 

[1091] 일부 실시형태에서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 아릴이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 나프틸이다.

[1092] 일부 실시형태에서, $R^6$은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 9-10원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖고 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 9-원 헤테로아릴이다. 이러한 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{15}$는 $-N(R^{12})_2$(예컨대, $-NH_2$)이다. 일부 실시형태에서, 적어도 1개의 $R^{15}$는 할로겐(예컨대, F)이다. 일부 실시형태에서, 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, -CN 및 $-N(R^{12})_2$로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^6$은 적어도 2개의 $R^{15}$(예컨대, 적어도 할로겐 및 $-NH_2$)로 치환된다.

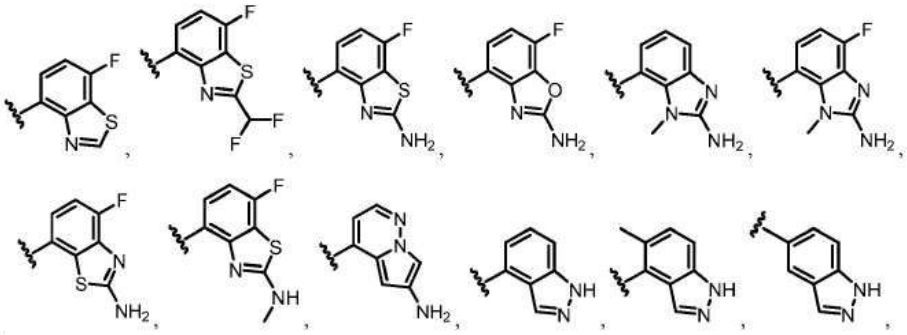
[1093] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택되되:

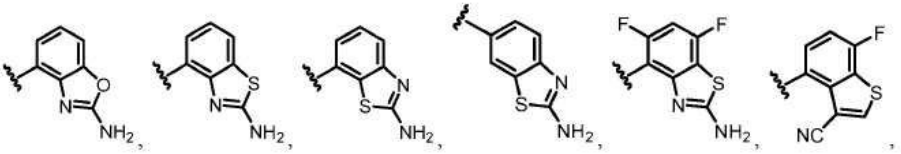
[1094] 

[1095] 

[1096] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된다.

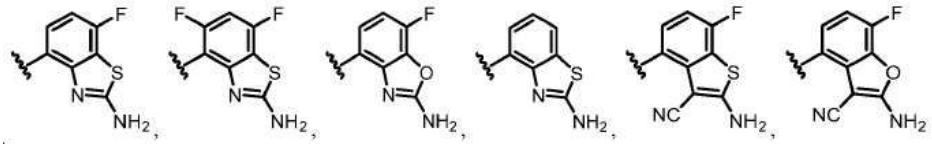
[1097] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

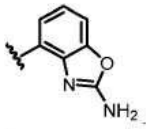
[1098] 

[1099] 

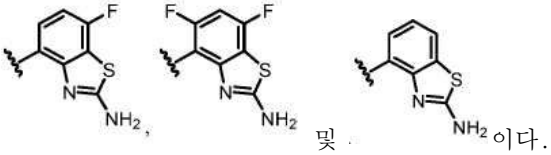
[1100] 

[1101] 일부 실시형태에서, $R^6$은 하기로부터 선택된다:

[1102] 

[1103] 및  .

[1104] 일부 실시형태에서, $R^6$은,

[1105]  및 이다.

[1106] 일부 실시형태에서, $R^6$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 페닐이다. 이러한 일부 실시형태에서, 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 $-N(R^{12})_2$로부터 선택된다.

[1107] 일부 실시형태에서, $R^6$은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 단환식 5-6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, $R^6$은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 피리딜이다. 이러한 일부 실시형태에서, 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 $-N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다.

[1108] 일부 실시형태에서, $R^4$는 H이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 $-OR^{12}$이다. 일부 실시형태에서, $R^4$는 $-OCH_3$이다.

[1109] 일부 실시형태에서, $R^7$은 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 Cl 또는 F이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 $-OR^{12}$이되, $R^{12}$는 H 및 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 -OH, $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CF_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 -CN이다. 일부 실시형태에서, $R^7$은 수소이다.

[1110] 일부 실시형태에서, $R^4$와 $R^7$은 둘 다 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^4$와 $R^7$은 둘 다 Cl 및 F로부터 선택된다.

[1111] 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2 내지 표 9 중 어느 것인가에 포함된 화확식으로 표시된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표 2, 3, 4, 5, 7, 8 및 9 중 어느 하나로부터 선택된 화합물 또는 염(예컨대, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표 2, 3, 4, 7, 8 및 9 중 어느 하나로부터 선택된 화합물 또는 염(예컨대, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공한다.

[1112] 또한 본 명세서에서는 표 2 내지 표 9 중 어느 것인가 또는 본 명세서에서 제공되는 실시예 중 어느 것인가로부터 선택된 화합물, 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 또는 입체이성질체가 제공된다. 본 명세서에 기재된 화합물이 임의의 이용 가능한 형태(예를 들어, 염 형태)로 제공 및/또는 활용될 수 있으며 이러한 모든 형태가 본 개시내용에 의해 고려되는 것이 이해될 것이다. 본 개시내용은 또한 본 명세서에서 제공되는 화합물의 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 및 입체이성질체와 같은 형태를 고려한다.

[1113] 일부 실시형태에서, 제공된 화합물은 염 형태(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염 형태)로 제공 및/또는 활용된다. 본 명세서에 제공되는 화합물에 대한 언급은 달리 표시되지 않는 한 그의 염에 대한 언급을 포함하는 것

으로 이해된다.

[1114] 또한, 여기에 설명된 임의의 실시형태의 조합이 상호 배타적이지 않은 경우, 여기에 설명된 임의의 실시형태가 이들 실시형태 중 임의의 하나 이상과 조합될 수 있는 실시예가 본 명세서에 제공된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 두 실시형태는 하나가 다른 것과는 상이한 어떤 것으로 정의될 때 "상호 배타적"이다. 예를 들어, 두 개의 기가 합쳐져서 고리를 형성하는 실시형태는 하나의 기가 에틸이고 다른 기가 수소인 실시형태와 상호 배타적이다. 유사하게는, 하나의 기가 $CH_2$인 실시형태는 동일한 기가 NH인 실시양태와 상호 배타적이다.

[1115] **조성물**

[1116] 본 개시내용은 또한 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)을 제공한다. 일부 실시형태에서, 제공되는 조성물은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용은 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를, 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 제공된 약제학적 조성물은 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함한다.

[1117] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 일부 실시형태에서, 경구 약제학적 제형은 정제 및 캡슐로부터 선택된다.

[1118] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 비경구 투여용으로 제형화된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정맥내 투여용으로 제형화된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 피하 투여용으로 제형화된다.

[1119] 본 명세서에서 제공되는 소정의 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체가 원료 화학물질로서 투여되는 것이 가능할 수 있지만, 화합물은 부가적으로 또는 대안적으로 약제학적 제형으로 제공될 수 있다. 따라서, 본 명세서에서는 본 명세서에 개시된 하나 이상의 화합물(예를 들어, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF, 또는 II) 또는 이의 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스터, 전구약물, 아마이드 또는 용매화물을 이의 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 선택적으로 하나 이상의 다른 치료 성분과 함께 포함하는 약제학적 제형이 제공된다. 담체(들)는 제형의 다른 성분과 상용성이 있고 이의 수용자에게 해를 끼치지 않는다는 의미에서 "허용 가능"이어야 한다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 잘 알려진 기술, 담체 및 부형제 중 임의의 것이 적절하고 당업계에서 이해되는 대로 사용될 수 있다. 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은, 예컨대, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분말화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 압축 공정에 의해 공지된 임의의 적합한 방식으로 제조될 수 있다.

[1120] 본 명세서에서 제공되는 약제학적 제형은 경구, 비경구(피하, 피부내, 근육내, 정맥내, 관절내 및 골수내 포함), 복강내, 경점막, 경피, 직장 및 국소(진피, 협측, 설하 및 안구내 포함) 투여에 적합할 수 있다. 가장 적합한 경로는, 예를 들어, 약제학적 제형이 투여될 대상의 병태 및 장애에 따라 달라질 수 있다. 약제학적 제형은 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 약제학적 제형은 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 약제학적 제형을 제조하는 방법은 본 명세서에 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스터, 아마이드, 전구약물 또는 용매화물("활성 성분")을 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체(예컨대, 보조 성분)과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 긴밀하게 회합시킨 다음, 필요한 경우, 제품을 원하는 제형으로 성형함으로써 제조된다.

[1121] 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 임의의 이용 가능한 형태(예컨대, 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 입체이성질체 등)의 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물)의 약제학적 제형은 개별 단위로 제공될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여에 적합한 제형은 임의의 적합한 형태의 미리 결정된 양의 화합물(예컨대, 활성 성분)을 함유하는 캡슐, 카세(cachet) 및/또는 정제로; 용매(예컨대, 수성 또는 비수성 용매) 중 용액 또는 현탁액으로서; 에멀션(예를 들어, 수중유 액체 에멀션 또는 유중수 액체 에멀션)으로서; 또는 분말이나 과립으로 제공될 수 있다. 활성 성

분은 부가적으로 또는 대안적으로 볼루스, 연약제 또는 페이스트로 제공될 수 있다.

[1122] 경구 투여에 적합한 약제학적 제조물은 정제, 젤라틴으로 만들어진 푸시핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라, 젤라틴과 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 만들어진 연질 밀봉 캡슐을 포함한다. 정제는 예를 들어 선택적으로 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 같은 하나 이상의 보조 성분을 사용하여 압축 또는 성형하여 제조될 수 있다. 압축 정제는 예를 들어 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축하고 선택적으로 결합제, 불활성 희석제 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합하여 제조할 수 있다. 성형 정제는 예를 들어 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅되거나 스코어링될 수 있으며, 그 안에 있는 활성 성분의 서방출 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 그러한 투여에 적합한 용량이어야 한다. 푸시핏 캡슐은 활성 성분을 예를 들어 락토스와 같은 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 전분과 같은 하나 이상의 결합제 및/또는 탤크 또는 스테아르산마그네슘과 같은 하나 이상의 윤활제, 및 선택적으로 하나 이상의 안정제와 혼합하여 함유할 수 있다.연질 캡슐에서, 활성 화합물(들)은 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 안정제 및 기타 요소도 추가될 수 있다. 당의정 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위해, 선택적으로 검, 겔화제, 중합체, 용매 또는 이들의 조합을 함유할 수 있는 농축된 당 용액이 사용될 수 있다. 활성 화합물 용량의 다양한 조합을 확인하거나 특성화하기 위해 염료 또는 색소를 정제 또는 당의정 코팅에 첨가할 수 있다.

[1123] 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 형태(예컨대, 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 입체이성질체 등)를 포함하는 약제학적 조성물은, 주사, 예컨대, 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 보존제가 첨가된 단위 투여 형태, 예컨대, 앰플, 바이알 또는 다회 투여 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액, 용액 또는 에멀션과 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 제형은 단위 용량 또는 다중 용량 용기, 예를 들어, 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있으며, 분말 형태로 보관되거나 멸균 액체 담체만 첨가하면 되는 냉동-건조(동결건조) 상태로 보관될 수 있다. 예를 들어, 사용 전(예컨대 직전) 식염수 또는 발열원 무함유 멸균수이다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 앞서 설명한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로 제조될 수 있다.

[1124] 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 형태(예컨대, 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 입체이성질체 등)를 포함하는 약제학적 조성물은 주사용 용액으로 제형화될 수 있으며, 이 용액은 수성 또는 비수성(유성) 멸균 용액일 수 있으며, 하나 이상의 항산화제, 증점제, 현탁화제, 완충제, 용질 및/또는 정균제를 포함할 수 있다. 하나 이상의 이러한 첨가제의 첨가는 제형이 의도된 수용자(예를 들어, 대상체 또는 환자)의 혈액과 등장성이게 될 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 참기름과 같은 지방유, 또는 에틸 올레에이트 또는 트라이글리세라이드와 같은 합성 지방산 에스터, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 덱스트란과 같이 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 고농축 용액을 제조할 수 있도록 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정제 또는 제제를 함유할 수 있다.

[1125] 본 명세서의 다른 곳에 기술된 제제에 부가하여, 임의의 적합한 형태(예컨대, 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 입체이성질체 등)의 본 명세서에 제공되는 화합물(예를 들어, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물)은 또한 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 지속성 제형은 이식(예를 들어 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질(예를 들어 허용 가능한 오일 중의 에멀션으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체, 예를 들어, 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[1126] 협측 또는 설하 투여에 적합한 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물) 또는 이의 형태(예컨대, 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 입체이성질체 등)를 포함하는 약제학적 조성물은 정제, 로젠지, 파스티유(pastille) 또는 젤의 형태를 취할 수 있다. 이러한 조성물은 수크로스, 아카시아 또는 트래거캔스와 같은 향미 베이스에 활성 성분을 포함할 수 있다. 직장 투여에 적합한 본 명세서에 제공되는 화합물 또는 그의 형태(예를 들어, 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 입체이성질체 등)를 포함하는 약제학적 조성물은 좌제 또는 정체 관장으로 제형화될 수 있으며, 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 기타 글리세리드와 같

은 매질을 포함할 수 있다.

[1127] 본 명세서에서 제공되는 소정의 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물) 또는 이의 형태(예컨대, 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 입체이성질체 등)는 국소 투여와 같은 비전신 투여용으로 제형화될 수 있다. 이것은 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 형태를 표피 또는 구강에 외부적으로 적용하는 것과 이러한 화합물 또는 이의 형태를 귀, 눈 및 코에 점적하여 화합물, 또는 이의 형태가 혈류에 크게 들어 가지 않게 된다. 이에 반해, 전신 투여는 경구, 정맥내, 복강내, 근육내 투여를 지칭한다.

[1128] 국소 투여에 적합한 제형은 피부를 통해 염증 부위로 침투하기에 적합한 젤, 도포제, 로션, 크림, 연고 또는 페이스트, 및 눈, 귀 또는 코에 투여하기에 적합한 점적제 등의 액체 또는 반액체 제제를 포함한다. 국소 투여용 활성 성분은 예를 들어 제형의 0.001% 내지 10% w/w(중량 기준)를 차지될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 활성 성분은 최대 10% w/w를 차지할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 이는 5% w/w 미만을 차지할 수 있다. 특정 실시형태에서, 활성 성분은 2% w/w 내지 5% w/w를 차지할 수 있다. 다른 실시형태에서, 이는 제형의 0.1% 내지 1% w/w를 차지할 수 있다.

[1129] 흡입 투여를 위해, 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물) 또는 이의 형태(예컨대, 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 입체이성질체 등)는 취입기, 분무기 가압 팩, 또는 에어로졸 스프레이를 전달하는 다른 편리한 수단으로부터 편리하게 전달될 수 있다. 가압 팩은 다이클로로다이플루오로메탄, 트라이클로로플루오로메탄, 다이클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 가스와 같은 적합한 추진제를 포함할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공하여 결정될 수 있다. 대안적으로, 흡입 또는 통기에 의한 투여를 위해, 본 명세서에 제공되는 화합물은 건조 분말 조성물, 예를 들어, 화합물과 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스의 분말 혼합물의 형태를 취할 수 있다. 분말 조성물은 단위 투여 형태, 예를 들어, 흡입기 또는 취입기의 도움으로 분말이 투여될 수 있는 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩으로 제공될 수 있다.

[1130] 바람직한 단위 투여 제형은 활성 성분 (예컨대, 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체)의 본 명세서에 기재된 바와 같은 유효 용량 또는 이의 적절한 분획의 활성 성분을 함유하는 것들이다.

[1131] 본 명세서의 다른 곳에 특별히 기재된 성분에 부가하여, 본 명세서에 기재된 제형은 해당 제형의 유형과 관련하여 다른 유용한 제제를 포함할 수 있으며, 예를 들어, 경구 투여에 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[1132] 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물) 또는 이의 형태(예컨대, 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 입체이성질체 등)는 하루 0.1 내지 500mg/kg의 용량으로 경구 또는 주사를 통해 투여될 수 있다. 성인의 용량 범위는 일반적으로 5mg 내지 2g/일이다. 별개의 단위로 제공되는 정제 또는 다른 형태의 제시는 편리하게는 그러한 투여량 또는 이의 배수로서, 예를 들어, 5mg 내지 500mg, 일반적으로 약 10mg 내지 200mg을 함유하는 단위로서 효과적인 하나 이상의 화합물의 양을 함유할 수 있다.

[1133] 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다.

[1134] **방법**

[1135] 본 개시내용은 또한 KRAS(예를 들어, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS)를 조절하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 KRAS를 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체와 접촉시키는 단계를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용은 세포 표현형, 세포 증식, KRAS 활성, 활성 또는 불활성 KRAS에 의해 생성된 생화학적 출력, KRAS의 발현 및/또는 KRAS와 천연 결합 파트너의 결합을 변경하는 방법을 제공할 수 있다. 이러한 임의의 특징은 모니터링될 수 있으며, KRAS를 본 명세서에 제공되는 화합물 또는 이의 형태와 접촉시키면 변경될 수 있다. KRAS(예컨대, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS)를 조절하는 방법은 질환, 장애 또는 병태(예컨대, 암)의 치료 방식, 생물학적 검정, 세포 검정, 생화학적 검정 등일 수 있다.

[1136] 본 개시내용은 또한 본 명세서에서 제공되는 화합물, (예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC,

ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 사용하여 이를 필요로 하는 대상체에서 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용은 유효량의 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 이를 필요로 하는 대상체(예컨대, 환자)에게 제공(예컨대, 투여)하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을 사용하여 이를 필요로 하는 대상체에서 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용은 유효량의 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체(예컨대, 환자)에게 제공(예컨대, 투여)하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 암과 같은 질환, 장애 또는 병태를 갖는 것으로 알려져 있다(예컨대, 이전에 진단받은 적이 있다). 질환, 장애 또는 병태는 KRAS의 G12D 돌연변이를 특징으로 하는 암과 같은 KRAS-매개 질환일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법에 따라서 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 화합물은 본 명세서의 실시형태, 예, 도면 또는 표에 기재된 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[1137] 본 개시내용은 또한 의약, 예컨대, 질환, 장애 또는 병태(예컨대, 암)의 치료용 의약으로서 사용하기 위한 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체, 또는 전술한 임의의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서 질환, 장애 또는 병태(예컨대, 암)의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체, 또는 전술한 임의의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[1138] 본 개시내용은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서 질환, 장애 또는 병태(예컨대, 암)의 치료를 위한, 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체, 또는 전술한 임의의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 포함한다.

[1139] 본 개시내용은 또한, 이를 필요로 하는 대상체에서 질환, 장애 또는 병태(예컨대, 암)를 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체, 또는 전술한 임의의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[1140] 본 개시내용은 또한 (예컨대, 이를 필요로 하는 대상체에서) KRAS(예컨대, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS)를 저해하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 KRAS를 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체, 또는 전술한 임의의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[1141] 본 개시내용은 또한 KRAS(예컨대, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS)를 저해하는 데 사용하기 위한, 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 또는 입체이성질체, 또는 전술한 임의의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서 KRAS(예컨대, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS)를 저해하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한, 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 또는 입체이성질체, 또는 전술한 임의의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함

하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[1142] 본 개시내용은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서 KRAS(예컨대, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS)를 저해하기 위한 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체, 또는 전술한 임의의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[1143] 본 개시내용은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서 KRAS(예컨대, G12D 돌연변이를 갖는 KRAS)를 저해하기 위한 의약의 제조에서의, 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체, 또는 전술한 임의의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[1144] 본 개시내용은 또한 치료적 유효량의 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 대상체(예컨대, 환자)에게 투여하는 단계를 포함함으로써, 대상체의 하나 이상의 증상, 예컨대, 질환, 장애 또는 병태(예컨대, 암)의 하나 이상의 증상을 개선, 저감, 제거, 중단 또는 향상시키는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량의 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 투여하는 것은, 종양의 성장을 늦추거나 예방한다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량의 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를 투여하는 것은, 종양의 수축(예컨대, 종양 퇴행)을 늦추거나 예방한다.

[1145] 본 명세서에서 제공되는 방법, 용도 및 의약의 임의의 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 췌장암(예컨대, 췌관 선암종), 폐암(예컨대, 비소세포 폐암), 결장직장암(CRC), 자궁내막암, 자궁암육종, 유잉 육종, 골육종, 횡문근육종, 부신피질 암종, 신경모세포종, 윌름 종양, 망막모세포종, 피부암, 유방암, 전립선암, 두경부암 또는 난소암이다. 일부 실시형태에서, 암은 췌장암(예컨대, 췌관 선암종), 폐암(예컨대, 비소세포 폐암 선암종), 또는 결장직장암(CRC). 일부 실시형태에서, 암은 췌장암(예컨대, 췌관 선암종)이다. 일부 실시형태에서, 암은 폐암(예컨대, 비소세포 폐암 선암종)이다. 일부 실시형태에서, 암은 결장직장암(CRC)이다. 일부 실시형태에서, 암은 고형 종양이거나 또는 이를 포함한다.

[1146] 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 KRAS, 예컨대, KRAS의 돌연변이와 연관된 장애 또는 KRAS의 조절장애에 관련된다. 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 *KRAS* 유전자, 예컨대, *KRAS* 유전자의 *KRAS* 유전자 또는 조절장애의 돌연변이와 연관된 질환, 장애 또는 병태이다. KRAS 또는 *KRAS*의 돌연변이 또는 조절장애는 인간 K-Ras4a 및/또는 인간 K-Ras4b의 돌연변이 또는 조절장애를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 KRAS(예컨대, 인간 K-Ras4a 또는 K-Ras4b) 신호전달 경로 활성과 관련되고, 예컨대, 질환, 장애 또는 병태는 비정상 KRAS 신호전달 경로 활성에 관련된다. 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 인간 K-Ras4b의 돌연변이 또는 조절장애와 관련된다. 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 비정상 K-Ras4b 신호전달 경로 활성과 관련된다. 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 인간 K-Ras4a의 돌연변이 또는 조절장애와 관련된다. 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 비정상 K-Ras4a 신호전달 경로 활성과 관련된다.

[1147] **투여 및 조합 요법**

[1148] 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물) 및 이의 형태(예컨대, 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 입체이성질체 등), 또는 이를 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)은, 다양한 방식으로(예컨대, 경구, 국소 또는 주사에 의해) 투여될 수 있다. 대상체(예를 들어, 환자)에게 투여되는 활성 성분(예컨대, 임의의 적합한 형태로 본 명세서에 제공되는 화합물)의 양은 담당 의료 제공자의 책임일 것이다. 주어진 대상체(예를 들어, 환자)에 대한 특정 용량 수준은, 예를 들어, 투여된 활성 성분의 활성; 대상체의 신체적 특성(예: 연령, 체중, 키, 체질량 지수, 전반적인 건강 상태, 동반 질환, 성별 등); 피험자의 기타 특성(예컨대, 식이요법, 운동 수준, 출신 국가, 인종 등) 투여 시간; 투여 경로; 배설 속도; 약물 조합; 치료되는 질환, 장애 또는 병태; 및 치료되는 질환, 장애 또는 병태의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[1149] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 형태(예컨대, 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 입체이성질체 등)는, 추가의 치료제와 같은 추가의 제제와 조합하여 투여된다. 예를 들어, 대상체가 본 명세서에서 제공되는 화합물, 또는 이의 형태를 투여받을 때 고혈압과 같은 부작용을 경험한다면, 항고혈압제와 같이, 부작용을 관리하는 데 효과적인 추가 제제를 투여하는 것이 적절할 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 형태의 치료 효과는, 보조제의 투여에 의해 강화될 수 있으며, 보조제는 자체로 최소한의 치료 이익만 가질 수 있지만, 다른 치료제와 조합하여 대상체에게 향상된 전체 치료 이익을 제공할 수 있다. 추가의 예에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 형태의 치료적 유익은, 화합물, 또는 이의 대체 형태, 및 치료적 이점도 제공하는 추가의 제제(추가 치료 요법을 포함할 수 있음)의 투여에 의해 향상될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 형태는, 암과 같은 질환, 장애 또는 병태의 치료에 효과적일 수 있는 추가의 제제와 조합하여 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 형태, 및 하나 이상의 추가의 제제(예컨대, 치료제)의 조합은, 개별적으로 어느 한 성분에 대해 대상체가 경험하는 전반적인 이점을 향상시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 그 효과는 부가적일 수 있다. 일부 실시예에서, 그 효과는 상승작용적일 수 있다.

[1150] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 형태(예컨대, 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 입체이성질체 등)는 항암제(예컨대, 화학요법제)와 조합하여 투여된다. 항암제는, 예를 들어, 알킬화제, 항유사분열제, 관문 저해제, 항대사물질, 식물 알칼로이드, 터페노이드, 세포독성제, 항생제, 토포아이소머라제 저해제, 아로마타제 저해제, 혈관신생 저해제, 항스테로이드, 항안드로겐, mTOR 저해제, 단클론성 항체 또는 티로신 키나제 저해제일 수 있다. 알킬화제는, 예를 들어, 아르무스틴, 클로람부실(LEUKERAN), 시스플라틴(PLATIN), 카보플라틴(PARAPLATIN), 옥살리플라틴(ELOXATIN), 스트렙토조신(ZANOSAR), 부설판(MYLERAN), 다카바진, 이포스파마이드, 로무스틴(CCNU), 멜팔란(ALKERAN), 프로카바진(MATULAN), 테모졸로마이드(TEMODAR), 티오테파 또는 사이클로포스파마이드(ENDOXAN)일 수 있다. 항대사물질은, 예를 들어, 클라드리빈(LEUSTATIN), 머캅토퓨린(PURINETHOL), 티오구아닌, 펜토스타틴(NIPENT), 시토신 아라비노사이드(시타라빈, ARA-C), 젬시타빈(GEMZAR), 플루오로유라실(5-FU, CARAC), 카페시타빈(XELODA), 류코보린(FUSILEY), 메토트렉세이트(RHEUMATREX) 또는 랄티트렉시드일 수 있다. 항유사분열제는, 예를 들어, 도세탁셀(TAXITERE) 또는 파클리탁셀(ABRAXANE, TAXOL)과 같은 탁산류, 또는 빈크리스틴(ONCOVIN), 빈블라스틴, 빈데신 또는 비노렐빈(NAVELBINE)과 같은 빈카 알칼로이드일 수 있다. 관문 저해제는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체, 예컨대, 펨브롤리주맙(KEYTRUDA), 니볼루맙(OPDIVO), MEDI4736 또는 MPDL3280A; 항-CTLA-4 항체인 이필리무맙(YERVOY); 또는 LAG3(림프구 활성화 유전자 3 단백질), KIR(살해 세포 면역글로불린-유사 수용체), 4-1BB(종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 9), TIM3(T-세포 면역글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3) 또는 OX40(종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 4)을 표적화하는 제제일 수 있다. 토포아이소머라제 저해제는, 예를 들어, 캄프토테신(CTP), 이리노테칸(CAMPTOSAR), 토포테칸(HYCAMTIN), 테니포사이드(VUMON) 또는 에토포사이드(EPOSIN)일 수 있다. 세포독성 항생제는, 예를 들어, 악티노마이신 D(닥티노마이신, COSMEGEN), 블레오마이신(BLENOXANE), 독소루비신(ADRIAMYCIN), 다우노루비신(CERUBIDINE), 에피루비신(ELLENCE), 플루다라빈(FLUDARA), 이다루비신, 미토마이신(MITOSOL), 미톡산트론(NOYANTRONE) 또는 플리카마이신일 수 있다. 아로마타제 저해제는, 예를 들어, 아미노글루테티마이드, 아나스트로졸(ARIMIDEX), 레트로졸(FEMARA), 보로졸(RIYIZOR) 또는 엑세메스탄(AROMASIN)일 수 있다. 혈관신생 저해제는, 예를 들어, 제니스테인, 수니티닙(SUTENT) 또는 베바시주맙(AYASTIN)일 수 있다. 항-스테로이드 또는 항-안드로겐은, 예를 들어, 아미노글루테티마이드(CYTADREN), 비칼루타마이드(CASODEX), 시프로테론, 플루타마이드(EULEXIN) 또는 닐루타마이드(NILANDRON)일 수 있다. 티로신 키나제 저해제는, 예를 들어, 이마티닙(GLEEVEC), 에를로티닙(TARCEVA), 아파티닙(GILOTRIF), 라파티닙(TYKERB), 소라페닙(NEXAVAR) 또는 악시티닙(INLYTA)일 수 있다. mTOR 저해제는, 예를 들어, 에베롤리무스, 템시롤리무스(TORISEL) 또는 시롤리무스일 수 있다. 단클론성 항체는, 예를 들어, 트라스투주맙(HERCEPTIN) 또는 리툭시맙(RITUXAN)일 수 있다. 본 명세서에 제공되는 화합물 또는 이의 대체 형태와 조합하여 유용할 수 있는 제제의 추가의 예는 암사크린; 바실러스 칼메트-게랭(BCG) 백신; 부세렐린(ETILAMIDE); 클로로퀸(ARALEN); 클로드로네이트, 파미드로네이트 및 기타 비스포스포네이트; 콜히친; 데메톡시비리딘; 다이클로로아세테이트; 에스트라무스틴; 필그라스팀(NEUPOGEN);

플루드로코르티손(FLORINEF); 고세렐린(ZOLADEX); 인터페론; 류코보린; 류프롤라이드(LUPRON); 레바미솔; 로니다민; 메스나; 메트포르민; 미토탄(o,r'-DDD, LYSODREN); 노코다졸; 옥트레오타이드(SANDOSTATIN); 페리포신; 포르피머(특히 광- 및 방사선요법과 조합); 수라민; 타목시펜; 티타노센 다이클로라이드; 트레티노인; 플루옥시메스테론(HALOTESTIN)과 같은 동화작용 스테로이드; 에스트라다이올, 다이에틸스틸베스트롤(DES) 및 디에네스트롤과 같은 에스트로겐; 메드록시프로게스테론 아세테이트(MPA) 및 메게스트롤과 같은 프로게스틴; 그리고 테스토스테론을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1151] 2종 이상의 치료제(이 중 하나는 본 명세서에 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물) 또는 이의 형태)는 임의의 순서로 투여될 수 있거나 동시에 투여될 수 있다. 동시에 투여되는 경우, 다중 치료제는 단일의 통일된 형태 또는 다중 형태(예를 들어, 단일 알약 또는 2개의 개별 알약)로 제공될 수 있다. 치료제 중 하나는 다회 투여로 제공될 수도 있고, 둘 다 다회 투여로 제공될 수도 있다. 동시에 투여되지 않는 경우, 다회 투여 사이의 간격은 몇 분에서 4주의 범위의 임의의 지속기간일 수 있다.

[1152] 따라서, 다른 양상에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간 또는 동물 대상체)에서 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 암)를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 소정량의 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 형태(예컨대, 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 입체이성질체 등)를 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 적어도 하나의 추가의 제제와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 관련된 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물), 또는 이의 형태(예컨대, 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 입체이성질체 등), 및 질환, 장애 또는 병태(예컨대, 암)의 치료에 사용하기 위한 적어도 하나의 추가의 제제를 포함하는 조성물(예컨대, 약제학적 조성물)을 제공한다.

[1153] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 방법은 질환, 장애 또는 병태(예컨대, 암)을 치료하는 데 사용되되, 해당 방법은 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하고, 질환, 장애 또는 병태는 하나 이상의 화학요법 약물 및/또는 이온화 방사선에 대한 내성이 발생한 암이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 방법은 질환, 장애 또는 병태(예컨대, 암)를 치료하는 데 사용되고, 해당 방법은 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 I, IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2, IC, ID, ID', IE, IF 또는 II 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 추가의 제제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하고, 질환, 장애 또는 병태는 하나 이상의 화학요법 약물 및/또는 이온화 방사선에 대한 내성이 발생한 암이다.

[1154] 본 명세서에 개시된 화합물, 조성물 및 방법은 암과 같은 질환, 장애 또는 병태의 치료에 유용하다. 소정의 실시형태에서, 질환은 암을 포함하여 조절되지 않은 세포 증식 중 하나이다. 암은 유방암의 경우에서와 같이 호르몬-의존성 또는 호르몬-저항성일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 암은 고형 종양이거나 이를 포함한다. 다른 실시형태에서, 암은 림프종 또는 백혈병이다. 소정의 실시형태에서, 암은 본 명세서에 개시되거나 달리 공지된 암의 약물 내성 표현형이다. 종양 침입, 종양 성장, 종양 전이 및 혈관신생은 또한 본 명세서에 개시된 조성물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공되는 화합물, 조성물 및 방법은 전암성 신생물의 치료에도 유용하다.

[1155] 본 명세서에 개시된 방법에 의해 치료될 수 있는 암은 췌장암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 유방암, 난소암, 자궁내막암, 폐암 및 전립선암; 구강 및 인두암(입술, 혀, 입, 후두, 인두), 식도암, 위암, 소장암, 대장암, 결장암, 직장암, 간암 및 담도암; 췌장, 뼈, 결합 조직, 피부, 자궁경부, 자궁, 자궁내막, 고환, 방광, 신장, 및 신장세포암종(renal cell carcinoma: RCC)을 포함한 기타 비뇨기 조직; 눈, 뇌, 척수 및 중추 및 말초 신경계의 기타 구성요소뿐만 아니라 수막과 같은 관련 구조의 암; 갑상선 및 기타 내분비선을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 용어 "암"은 또한 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병(만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 골수성 백혈병(AML)) 및 림프구, 과립구 및 단핵구 림프종을 포함한 림프종을 포함하는 조혈 악성종양을 포함하여 반드시 고형 종양을 형성하지 않는 암을 포함한다. 본 명세서에 제공되는 화합물 및 방법을 사용하여 치료할 수 있는 추가 유형의 암은 선암종, 혈관육종, 성상세포종, 청신경종, 역형성 성상세포종, 기저 세포 암종, 교모세포종, 연골육종, 융모막암종, 척색종, 두개인두종, 피부 흑색종, 낭선암종, 내피육종, 배아암종, 상의세포종, 유잉종양, 상피암종, 섬유육종, 위암, 비뇨생식기암, 다형성 교모세포종, 두경부암, 혈관모세포종, 간세포암종, 간암(hepatoma), 카포시 육종, 대세포

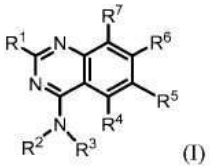
암종, 평활근육종, 백혈병, 지방육종, 림프계암, 림프종, 림프관육종, 림프관내피육종, 갑상선 수질암종, 수모세포종, 수막종 중피종, 골수종, 점액육종 신경모세포종, 신경섬유육종, 희돌기교종, 골형성육종, 상피성 난소암, 유두암종, 유두선암종, 부신경절종, 부갑상선 종양, 크롬친화세포종, 송과체종, 형질세포종, 망막모세포종, 횡문근육종, 피지선암종, 정상피종, 피부암, 흑색종, 소세포폐암종, 비소세포폐암종, 편평세포암종, 땀샘암종, 윤활막종, 갑상선암, 포도막 흑색종 및 윌름 종양을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에 개시된 방법에 의해 치료될 수 있는 추가의 질환 및 장애는 KRAS와 관련된 질환 또는 장애, 예컨대, KRAS의 돌연변이와 연관된 질환 또는 장애 또는 *KRAS* 유전자와 관련된 KRAS의 조절 질환 또는 장애, 예컨대, *KRAS* 유전자의 돌연변이와 연관된 질환 또는 장애 또는 *KRAS* 유전자의 조절장애를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[1156] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 조성물 및 방법은 종양 침습, 성장 및/또는 전이의 예방 및/또는 저감에 유용하다.

[1157] 본 명세서에서 제공되는 화합물, 조성물 및 방법은 인간의 치료뿐만 아니라 포유동물, 설치류 등을 비롯한 반려동물, 외래 동물 및 농장 동물(예를 들어, 본 명세서에 기술된 바와 같음)을 비롯한 비인간 동물의 수의학적 치료에 유용할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공되는 화합물, 조성물 및 방법은 말, 개 또는 고양이의 치료에 유용할 수 있다.

[1158] **열거된 실시형태**

[1159] 실시형태 I-1. 하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:



(I)

[1160]

[1161] 식 중:

[1162] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1163] $R^2$는 H 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

[1164] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[1165] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[1166] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1167] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1168] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[1169] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[1170] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1171] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[1172] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1173] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1174] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1175] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, $-CN$, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1176] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1177] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1178] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1179] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[1180] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 $-OH$, $-OC_{1-6}$알킬, $-CN$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1181] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

[1182] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 $-OH$, $-OC_{1-6}$알킬, $-CN$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1183] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 $-OH$, $-OC_{1-6}$알킬, $-CN$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[1184] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[1185] 실시형태 I-2. 실시형태 I-1에 있어서, $R^1$은 $-OR^8$인, 화합물.

[1186] 실시형태 I-3. 실시형태 I-2에 있어서, $R^8$은 헤테로사이클인, 화합물.

[1187] 실시형태 I-4. 실시형태 I-3 중 어느 하나에 있어서, $R^8$은 알킬헤테로사이클인, 화합물.

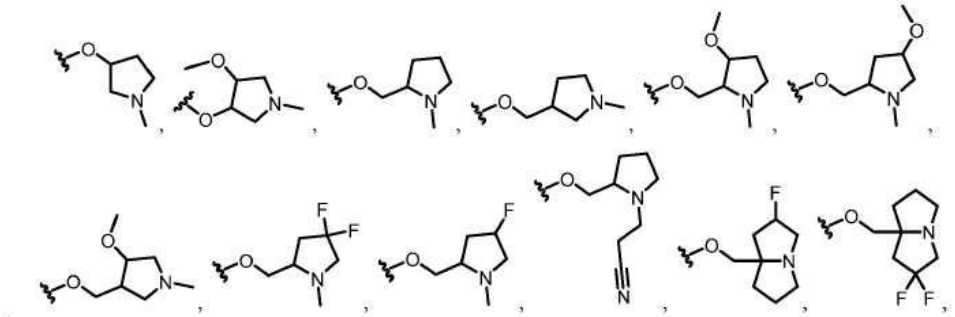
[1188] 실시형태 I-5. 실시형태 I-3 또는 I-4에 있어서, $R^8$은 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클을 포함하는, 화합물.

[1189] 실시형태 I-6. 실시형태 I-3 내지 I-5 중 어느 하나에 있어서, 헤테로사이클 1개 이상의 $R^{16}$ 치환체를 포함하는, 화합물.

[1190] 실시형태 I-7. 실시형태 I-6에 있어서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OR^{12}$이되, $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되는, 화합물.

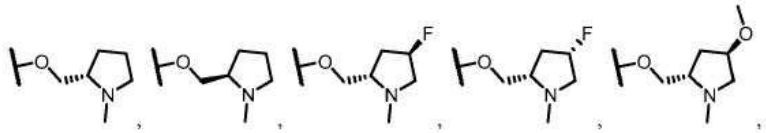
[1191] 실시형태 I-8. 실시형태 I-7에 있어서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OCH_3$인, 화합물.

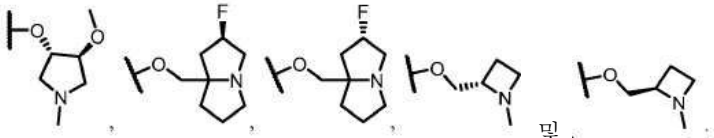
[1192] 실시형태 I-9. 실시형태 I-1에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1193] 

[1194]  및 .

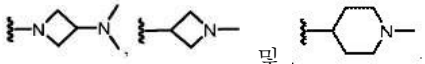
[1195] 실시형태 I-10. 실시형태 I-1에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1196] 

[1197]  및 .

[1198] 실시형태 I-11. 실시형태 I-1에 있어서, $R^1$은 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는. 화합물.

[1199] 실시형태 I-12. 실시형태 I-11에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1200]  및 .

[1201] 실시형태 I-13. 실시형태 I-1에 있어서, $R^1$은 H인, 화합물.

[1202] 실시형태 I-14. 실시형태 I-1 내지 I-13 중 어느 하나에 있어서, $R^2$는 H인, 화합물.

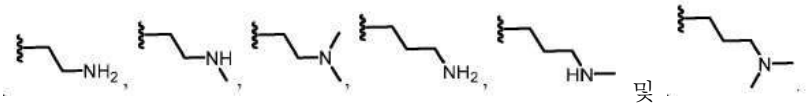
[1203] 실시형태 I-15. 실시형태 I-1 내지 I-13 중 어느 하나에 있어서, $R^2$는 $C_{1-6}$ 알킬인, 화합물.

[1204] 실시형태 I-16. 실시형태 I-1 내지 I-15 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬이되, $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되는, 화합물.

[1205] 실시형태 I-17. 실시형태 I-16에 있어서, $R^3$은 $-N(R^{17})_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이되, 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

[1206] 실시형태 I-18. 실시형태 I-17에 있어서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬인, 화합물.

[1207] 실시형태 I-19. 실시형태 I-1 내지 I-15 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1208]  및 .

[1209] 실시형태 I-20. 실시형태 I-1 내지 I-15 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 카보사이클이되, 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1210] 실시형태 I-21. 실시형태 I-20에 있어서, $R^3$은 $-N(R^{19})_2$로 치환된 카보사이클이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

[1211] 실시형태 I-22. 실시형태 I-21에 있어서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 카보사이클인, 화합물.

[1212] 실시형태 I-23. 실시형태 I-1 내지 I-15 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬$N(R^{17})_2$로부터 선택되는, 화합물

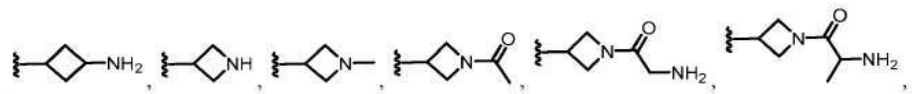
[1213] 실시형태 I-24. 실시형태 I-1 내지 I-15 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물

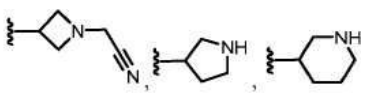
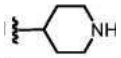
[1214] 실시형태 I-25. 실시형태 I-24에 있어서, 헤테로사이클은 1개 이상의 질소 원자를 포함하는, 화합물.

[1215] 실시형태 I-26. 실시형태 I-24 또는 I-25에 있어서, $R^3$은 $-N(R^{19})_2$로 치환된 헤테로사이클 이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

[1216] 실시형태 I-27. 실시형태 I-26에 있어서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 헤테로사이클인, 화합물.

[1217] 실시형태 I-28. 실시형태 I-1 내지 I-15 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은,

[1218] 

[1219]  및  로부터 선택되되,

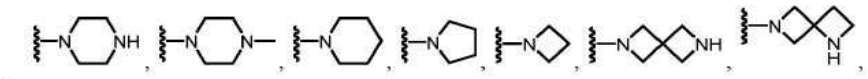
[1220] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

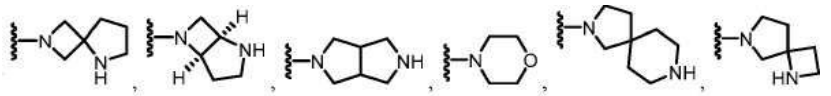
[1221] 실시형태 I-29. 실시형태 I-15 내지 I-28 중 어느 하나에 있어서, $R^2$ 또는 $R^3$은 아미노 모이어티를 포함하는, 화합물.

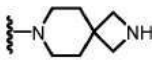
[1222] 실시형태 I-30. 실시형태 I-1 내지 I-13 중 어느 하나에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자(예컨대, 질소 원자)와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

[1223] 실시형태 I-31. 실시형태 I-30에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사

이클을 형성하되:

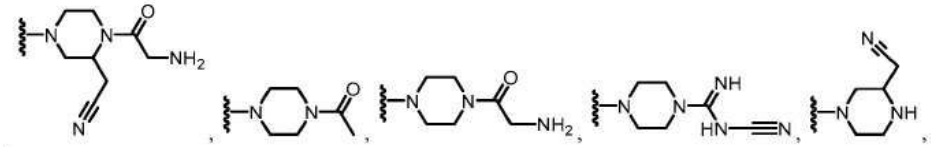
[1224] 

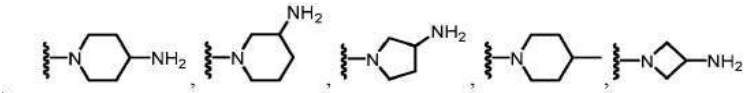
[1225]  또는

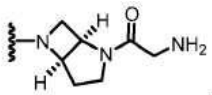
[1226]  ,

[1227] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환되는, 화합물.

[1228] 실시형태 I-32. 실시형태 I-30에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

[1229] 

[1230]  및

[1231] 

[1232] 실시형태 I-33. 실시형태 I-30 내지 I-32 중 어느 하나에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, (i) 추가의 질소 원자를 포함하거나 또는 (ii) 아미노 모이어티를 포함하는 기로 치환된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

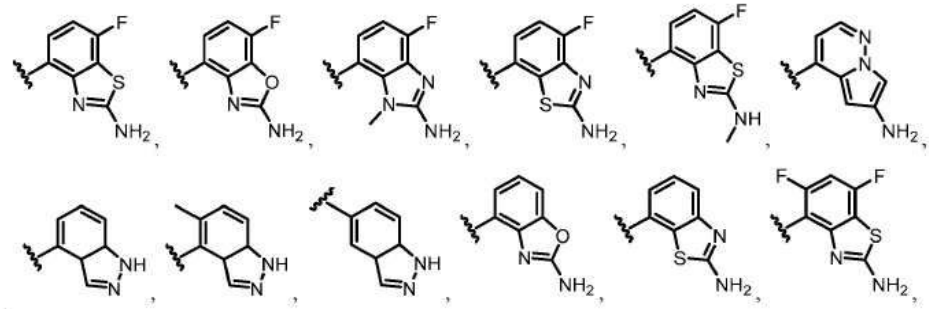
[1233] 실시형태 I-34. 실시형태 I-1 내지 I-33 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 수소인, 화합물.

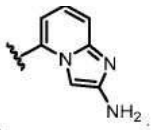
[1234] 실시형태 I-35. 실시형태 I-1 내지 I-33 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[1235] 실시형태 I-36. 실시형태 I-1 내지 I-35 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

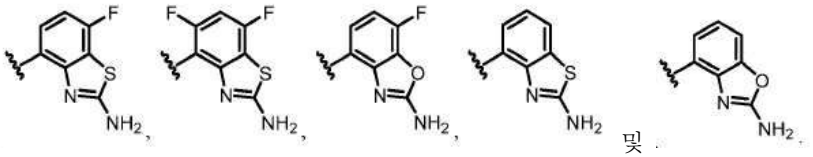
[1236] 실시형태 I-37. 실시형태 I-1 내지 I-36 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

[1237] 실시형태 I-38. 실시형태 I-1 내지 I-37 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

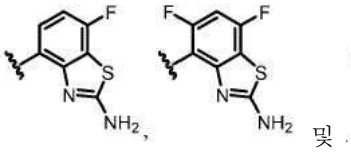
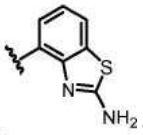
[1238] 

[1239]  및 .

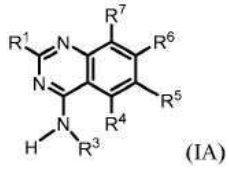
[1240] 실시형태 I-39. 실시형태 I-38에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1241]  및 .

[1242] 실시형태 I-40. 실시형태 I-39에 있어서, $R^6$은,

[1243]  및  인, 화합물.

[1244] 실시형태 I-41. 화학식 IA로 표시되는 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[1245] 
(IA)

[1246] 식 중:

[1247] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1248] $R^2$는 H이고;

[1249] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되고;

[1250] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1251] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1252] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[1253] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[1254] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의

$R^{16}$으로 치환되고;

[1255] 각각의 $R^{9}$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[1256] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1257] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1258] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1259] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1260] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1261] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1262] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[1263] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1264] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

[1265] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

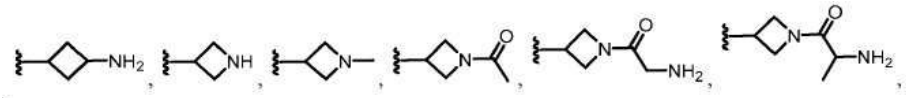
[1266] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

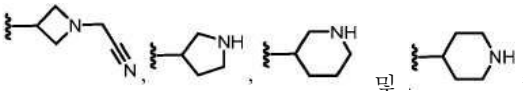
[1267] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[1268] 실시형태 I-42. 실시형태 I-41에 있어서, $R^{3}$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1269] 실시형태 I-43. 실시형태 I-42에 있어서, $R^{3}$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 3-6원 카보사이클 또는 헤테로사이클인, 화합물.

[1270] 실시형태 I-44. 실시형태 I-43에 있어서, $R^{3}$은,

[1271] 

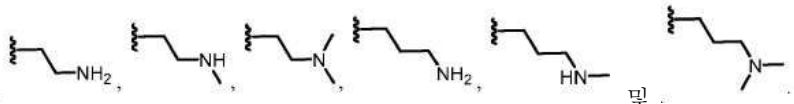
[1272]  로부터 선택되되,

[1273] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1274] 실시형태 I-45. 실시형태 I-41에 있어서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

[1275] 실시형태 I-46. 실시형태 I-45에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})_2$로부터 선택되는, 화합물.

[1276] 실시형태 I-47. 실시형태 I-45 또는 I-46에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1277]  및 .

[1278] 실시형태 I-48. 실시형태 I-45에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬$N(R^{17})_2$로부터 선택되는, 화합물.

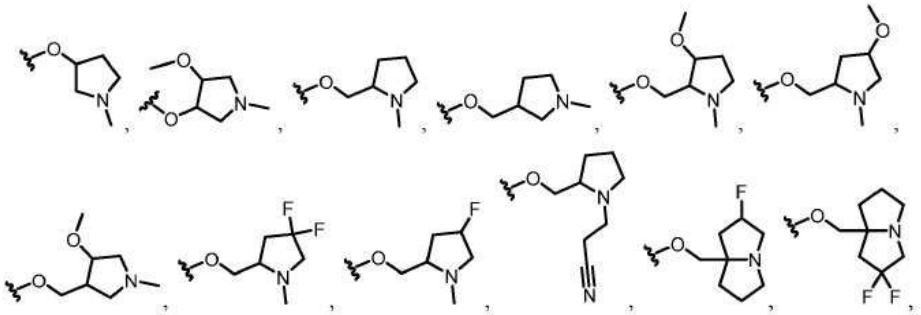
[1279] 실시형태 I-49. 실시형태 I-41 또는 I-48 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 아미노 모이어티를 포함하는, 화합물.

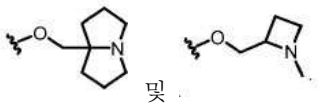
[1280] 실시형태 I-50. 실시형태 I-41 또는 I-49 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 H인, 화합물.

[1281] 실시형태 I-51. 실시형태 I-41 또는 I-50 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 $-OR^8$인, 화합물.

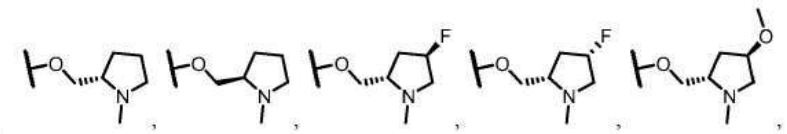
[1282] 실시형태 I-52. 실시형태 I-51에 있어서, $R^8$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환된 3-6원 헤테로사이클을 포함하는, 화합물.

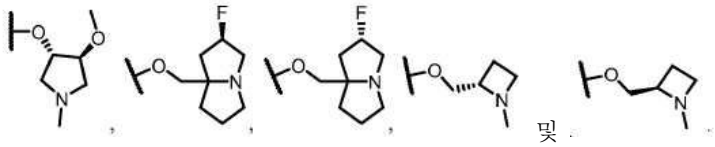
[1283] 실시형태 I-53. 실시형태 I-51 또는 I-52에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1284] 

[1285]  및 .

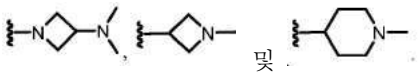
[1286] 실시형태 I-54. 실시형태 I-51 또는 I-52에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1287] 

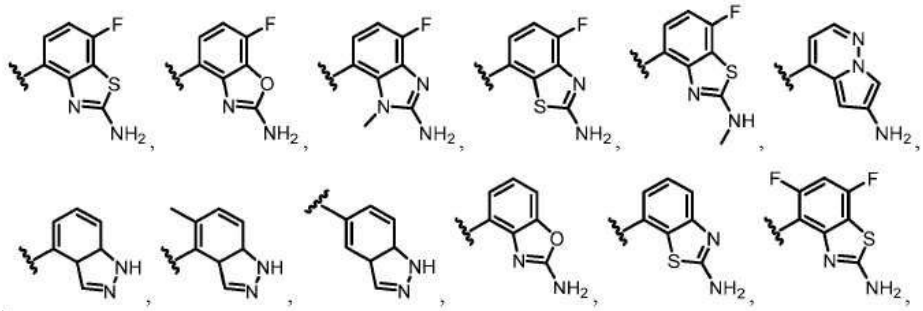
[1288] 

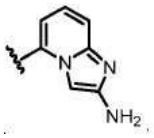
[1289] 실시형태 I-55. 실시형태 I-41 또는 I-54 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클인, 화합물.

[1290] 실시형태 I-56. 실시형태 I-55에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1291] 

[1292] 실시형태 I-57. 실시형태 I-41 또는 I-56 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

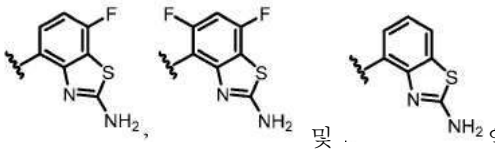
[1293] 

[1294] 

[1295] 실시형태 I-58. 실시형태 I-57에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1296] 

[1297] 실시형태 I-59. 실시형태 I-58에 있어서, $R^6$은,

[1298] 

[1299] 실시형태 I-60. 실시형태 I-41 또는 I-59 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

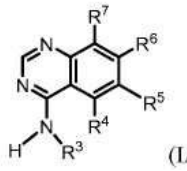
[1300] 실시형태 I-61. 실시형태 I-41 또는 I-59 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[1301] 실시형태 I-62. 실시형태 I-41 또는 I-61 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

[1302] 실시형태 I-63. 실시형태 I-41 또는 I-62 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

[1303] 실시형태 I-64. 하기 화학식 IA1에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터,

호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[1304]  (IA1)

[1305] 식 중:

[1306] $R^1$은 H이고;

[1307] $R^2$는 H이고;

[1308] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되고;

[1309] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1310] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1311] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[1312] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[1313] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[1314] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1315] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1316] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1317] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1318] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1319] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개

이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1320] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[1321] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 m -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1322] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

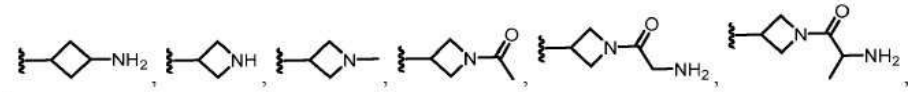
[1323] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

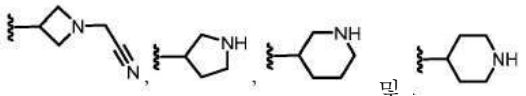
[1324] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[1325] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[1326] 실시형태 I-65. 실시형태 I-64에 있어서, $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1327] 실시형태 I-66. 실시형태 I-65에 있어서, $R^3$은,

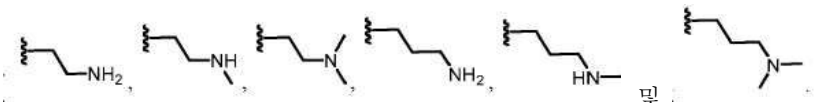
[1328] 

[1329]  및  로부터 선택되되,

[1330] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1331] 실시형태 I-67. 실시형태 I-64에 있어서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

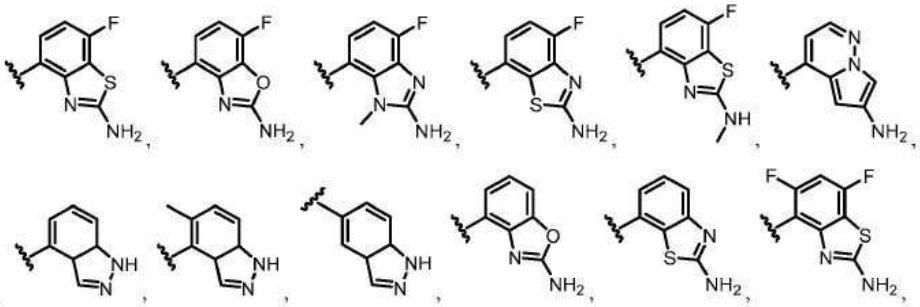
[1332] 실시형태 I-68. 실시형태 I-67에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

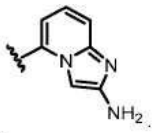
[1333]  및 

[1334] 실시형태 I-69. 실시형태 I-64에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬$N(R^{17})_2$로부터 선택되는, 화합물.

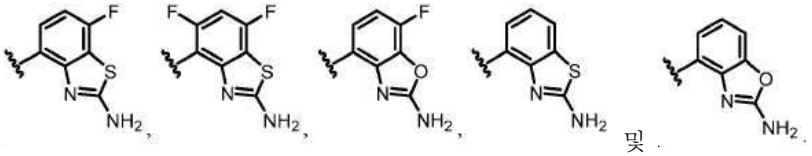
[1335] 실시형태 I-70. 실시형태 I-64 내지 I-68 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 아미노 모이어티를 포함하는, 화합물.

[1336] 실시형태 I-71. 실시형태 I-62 내지 I-70 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

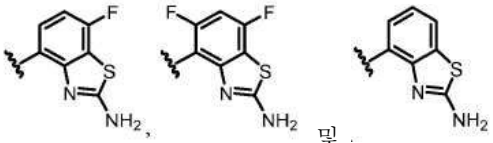
[1337] 

[1338] 및  .

[1339] 실시형태 I-72. 실시형태 I-71에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1340] 

[1341] 실시형태 I-73. 실시형태 I-72에 있어서, $R^6$은,

[1342]  인, 화합물.

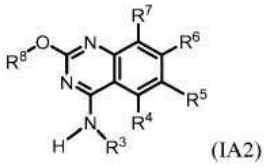
[1343] 실시형태 I-74. 실시형태 I-64 내지 I-73 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

[1344] 실시형태 I-75. 실시형태 I-64 내지 I-73 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[1345] 실시형태 I-76. 실시형태 I-64 내지 I-75 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

[1346] 실시형태 I-77. 실시형태 I-64 내지 I-76 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

[1347] 실시형태 I-78. 하기 화학식 IA2에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[1348] 
(IA2)

[1349] 식 중:

[1350] $R^1$은 $-OR^8$이고;

[1351] $R^2$는 H이고;

[1352] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되고;

[1353] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1354] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1355] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[1356] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[1357] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1358] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[1359] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1360] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1361] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1362] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1363] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1364] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1365] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[1366] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1367] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

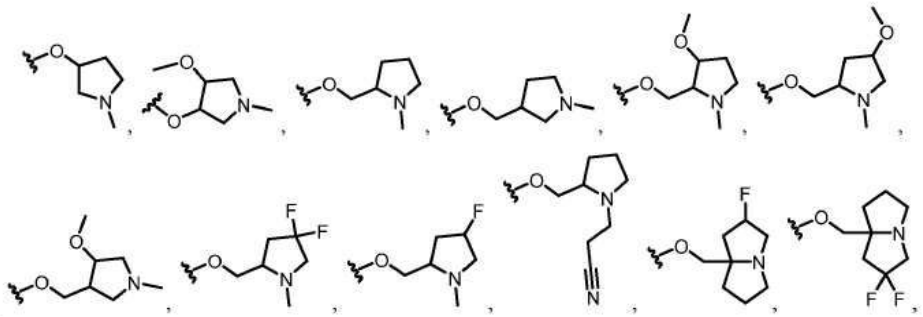
[1368] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

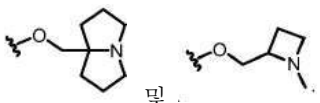
[1369] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[1370] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

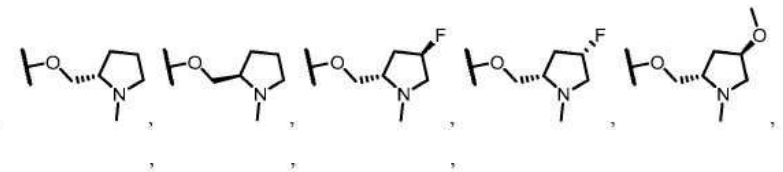
[1371] 실시형태 I-79. 실시형태 I-78에 있어서, $R^8$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환된 3-6원 헤테로사이클을 포함하는, 화합물.

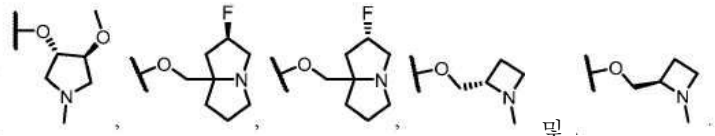
[1372] 실시형태 I-80. 실시형태 I-78에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1373] 

[1374] 

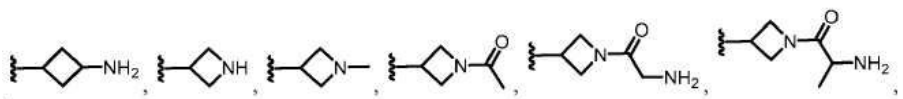
[1375] 실시형태 I-81. 실시형태 I-78에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

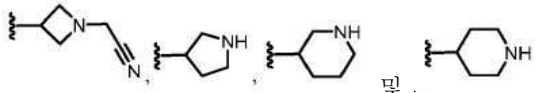
[1376] 

[1377] 

[1378] 실시형태 I-82. 실시형태 I-78 내지 I-81 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1379] 실시형태 I-83. 실시형태 I-82에 있어서, $R^3$은,

[1380] 

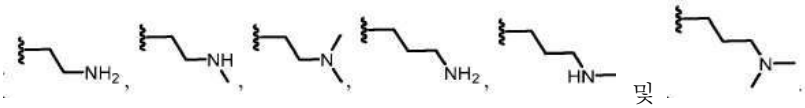
[1381] 

[1382] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물

[1383] 실시형태 I-84. 실시형태 I-78 내지 I-83 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터

선택되는, 화합물.

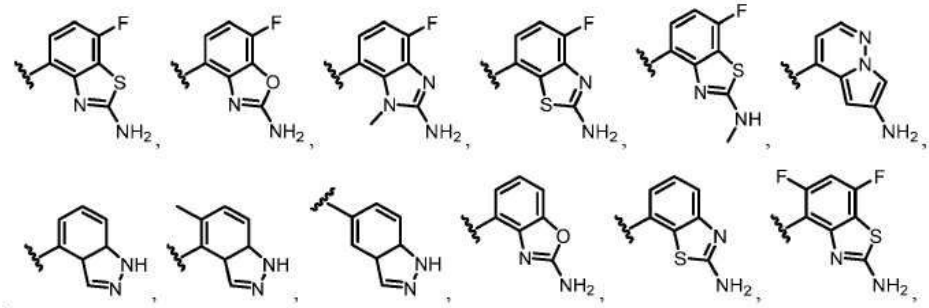
[1384] 실시형태 I-85. 실시형태 I-84에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

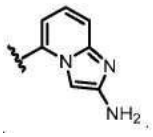
[1385] 

[1386] 실시형태 I-86. 실시형태 I-78 내지 I-85 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬$N(R^{17})_2$로부터 선택되는, 화합물.

[1387] 실시형태 I-87. 실시형태 I-78 내지 I-86 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 아미노 모이어티를 포함하는, 화합물.

[1388] 실시형태 I-88. 실시형태 I-78 내지 I-87 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1389] 

[1390] 

[1391] 실시형태 I-89. 실시형태 I-88에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1392] 

[1393] 실시형태 I-90. 실시형태 I-89에 있어서, $R^6$은,

[1394] 

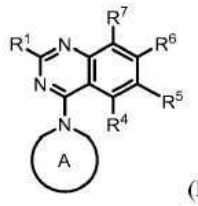
[1395] 실시형태 I-91. 실시형태 I-78 내지 I-90 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

[1396] 실시형태 I-92. 실시형태 I-78 내지 I-90 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[1397] 실시형태 I-93. 실시형태 I-78 내지 I-92 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

[1398] 실시형태 I-94. 실시형태 I-78 내지 I-93 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

[1399] 실시형태 I-95. 하기 화학식 IB에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[1400] 

(IB)

[1401] 식 중:

[1402] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1403] 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클이고;

[1404] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1405] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1406] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[1407] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[1408] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1409] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1410] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알케닐은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1411] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1412] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1413] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1414] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1415] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로

치환되고;

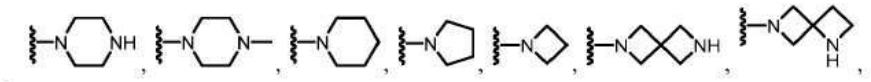
[1416] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

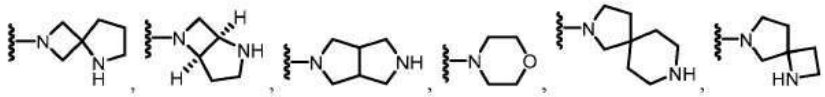
[1417] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

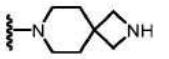
[1418] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[1419] 실시형태 I-96. 실시형태 I-95에 있어서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클인, 화합물.

[1420] 실시형태 I-97. 실시형태 I-95에 있어서, 고리 A는 하기 구조를 갖는, 화합물:

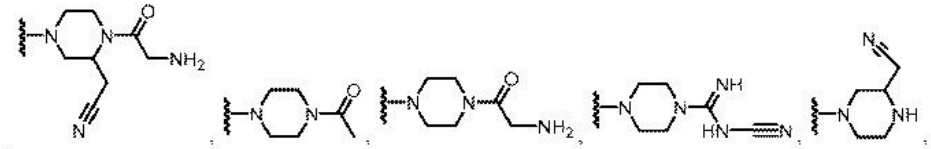
[1421] 

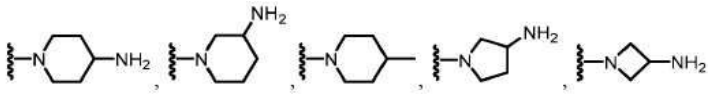
[1422]  및

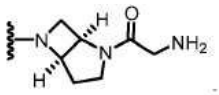
[1423]  ,

[1424] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다.

[1425] 실시형태 I-98. 실시형태 I-95에 있어서, 고리 A는 하기 구조를 갖는, 화합물:

[1426] 

[1427]  및

[1428] 

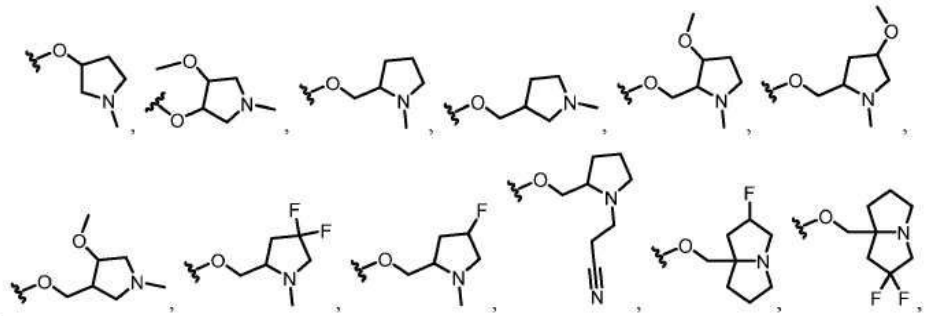
[1429] 실시형태 I-99. 실시형태 I-95 내지 I-98 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 적어도 2개의 질소 원자를 포함하고/하거나 아미노 모이어티를 포함하는 기로 치환되는, 화합물.

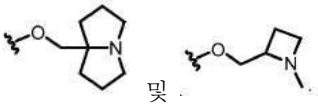
[1430] 실시형태 I-100. 실시형태 I-95 내지 I-99 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 H인, 화합물.

[1431] 실시형태 I-101. 실시형태 I-95 내지 I-99 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 $-OR^8$인, 화합물.

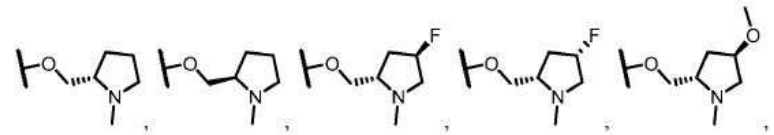
[1432] 실시형태 I-102. 실시형태 I-101에 있어서, $R^8$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환된 3-6원 헤테로사이클을 포함하는, 화합물.

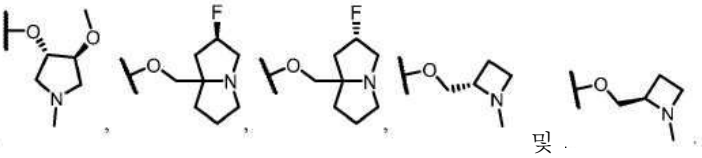
[1433] 실시형태 I-103. 실시형태 I-101에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1434] 

[1435]  및

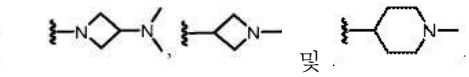
[1436] 실시형태 I-104. 실시형태 I-101에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1437] 

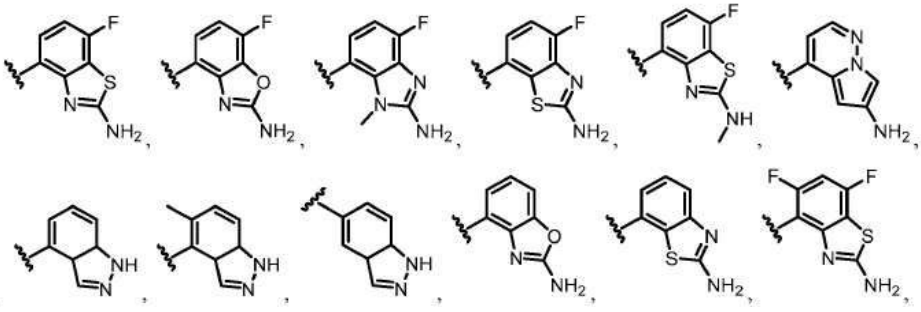
[1438]  및

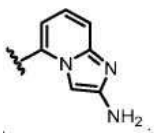
[1439] 실시형태 I-105. 실시형태 I-95 내지 I-99 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클인, 화합물.

[1440] 실시형태 I-106. 실시형태 I-105에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

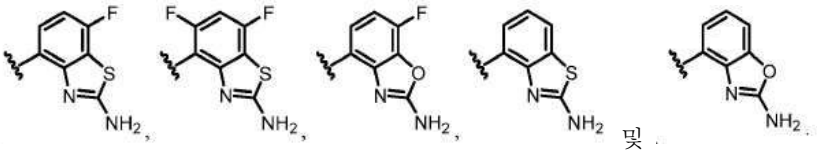
[1441]  및

[1442] 실시형태 I-107. 실시형태 I-95 내지 I-106 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

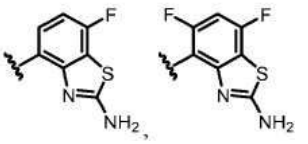
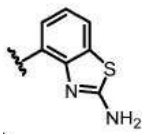
[1443] 

[1444]  및

[1445] 실시형태 I-108. 실시형태 I-107에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1446]  및 .

[1447] 실시형태 I-109. 실시형태 I-108에 있어서, $R^6$은,

[1448]  및  인, 화합물.

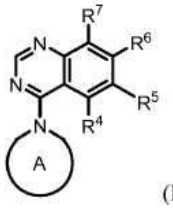
[1449] 실시형태 I-110. 실시형태 I-95 내지 I-109 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

[1450] 실시형태 I-111. 실시형태 I-95 내지 I-109 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[1451] 실시형태 I-112. 실시형태 I-95 내지 I-111 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

[1452] 실시형태 I-113. 실시형태 I-95 내지 I-112 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

[1453] 실시형태 I-114. 하기 화학식 IB1에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[1454]  (IB1)

[1455] 식 중:

[1456] 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클이고;

[1457] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1458] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1459] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[1460] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[1461] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1462] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1463] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1464] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1465] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1466] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

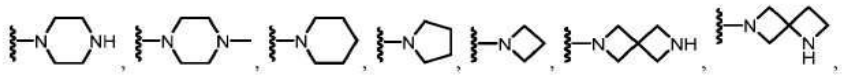
[1467] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

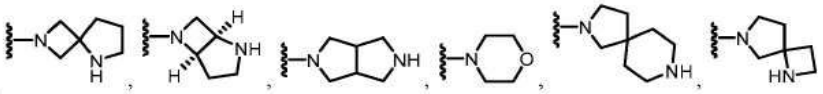
[1468] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

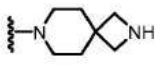
[1469] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[1470] 실시형태 I-115. 실시형태 I-114에 있어서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클인, 화합물.

[1471] 실시형태 I-116. 실시형태 I-114에 있어서, 고리 A는 하기 구조를 갖는, 화합물:

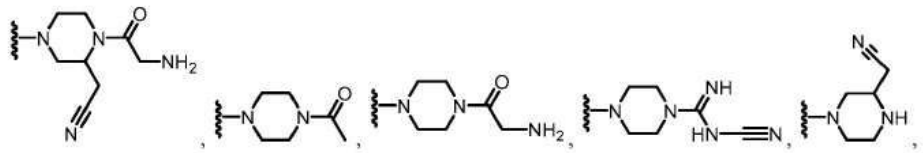
[1472] 

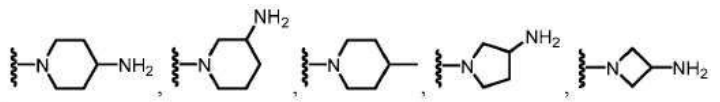
[1473]  및

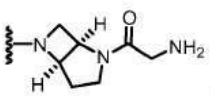
[1474]  ,

[1475] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다.

[1476] 실시형태 I-117. 실시형태 I-114에 있어서, 고리 A는 하기 구조를 갖는, 화합물:

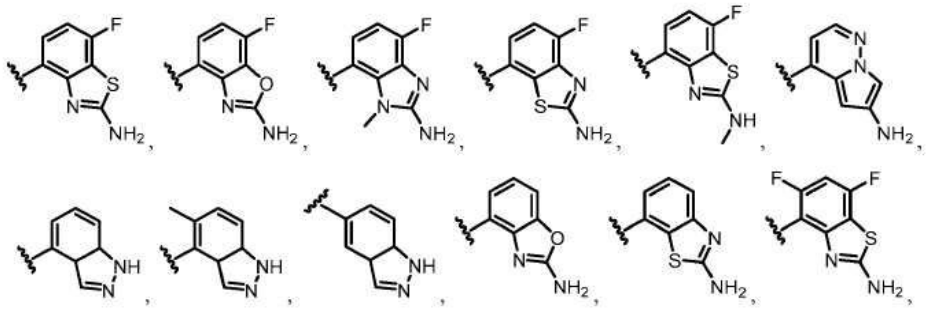
[1477] 

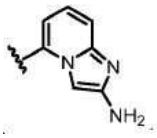
[1478]  및

[1479]  .

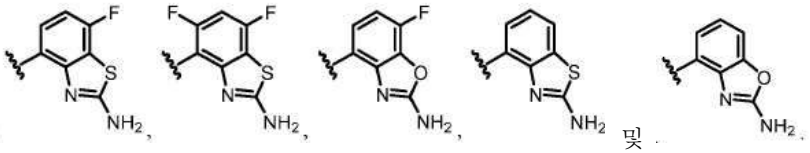
[1480] 실시형태 I-118. 실시형태 I-114 내지 I-117 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 적어도 2개의 질소 원자를 포함하고/하거나 아미노 모이어티를 포함하는 기로 치환되는, 화합물.

[1481] 실시형태 I-119. 실시형태 I-114 내지 I-118 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

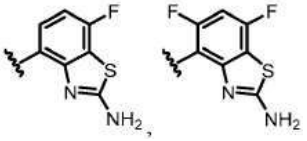
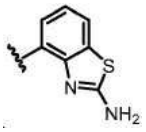
[1482] 

[1483] 및  .

[1484] 실시형태 I-120. 실시형태 I-119에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1485]  및 .

[1486] 실시형태 I-121. 실시형태 I-120에 있어서, $R^6$은,

[1487]  및  인, 화합물.

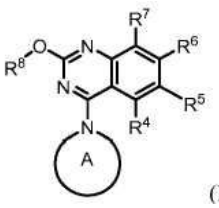
[1488] 실시형태 I-122. 실시형태 I-114 내지 I-121 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

[1489] 실시형태 I-123. 실시형태 I-114 내지 I-121 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[1490] 실시형태 I-124. 실시형태 I-114 내지 I-123 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

[1491] 실시형태 I-125. 실시형태 I-114 내지 I-124 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

[1492] 실시형태 I-126. 하기 화학식 IB2에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[1493] 
(IB2)

[1494] 식 중:

[1495] $R^1$은 $-OR^8$이고;

[1496] 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클이고;

[1497] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1498] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1499] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[1500] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[1501] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고 $^6$;

[1502] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1503] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알케닐은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1504] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1505] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1506] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1507] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1508] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

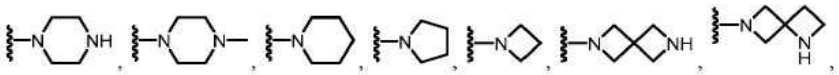
[1509] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

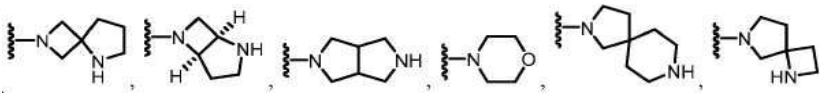
[1510] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[1511] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐 및 H로부터 선택된다.

[1512] 실시형태 I-127. 실시형태 I-126에 있어서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클인, 화합물

[1513] 실시형태 I-128. 실시형태 I-126에 있어서, 고리 A는 하기 구조를 갖는, 화합물:

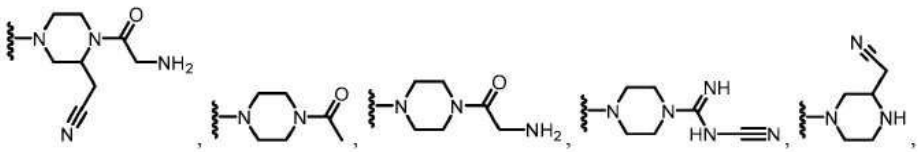
[1514] 

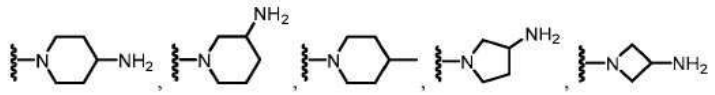
[1515]  및

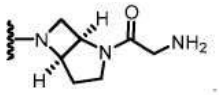
[1516]  ,

[1517] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다.

[1518] 실시형태 I-129. 실시형태 I-126에 있어서, 고리 A는 하기 구조를 갖는, 화합물:

[1519] 

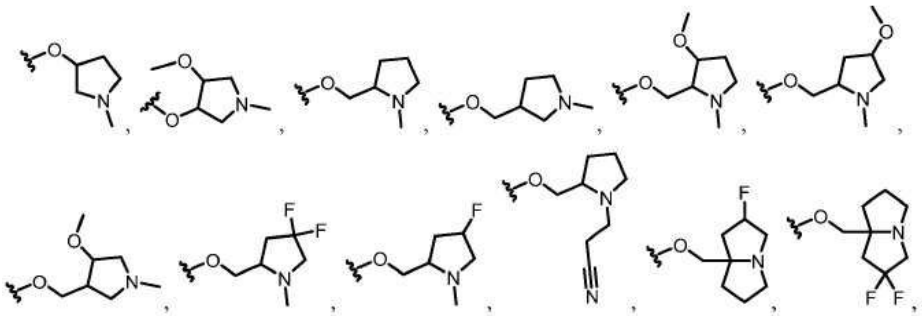
[1520]  및

[1521] 

[1522] 실시형태 I-130. 실시형태 I-126 내지 I-129 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 적어도 2개의 질소 원자를 포함하고/하거나 아미노 모이어티를 포함하는 기로 치환되는, 화합물.

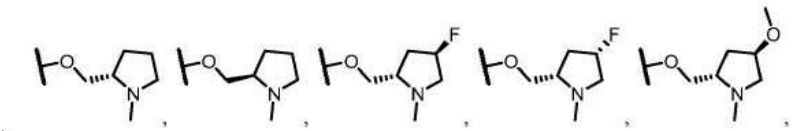
[1523] 실시형태 I-131. 실시형태 I-126 내지 I-130 중 어느 하나에 있어서, $R^{8}$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환된 3-6원 헤테로사이클을 포함하는, 화합물.

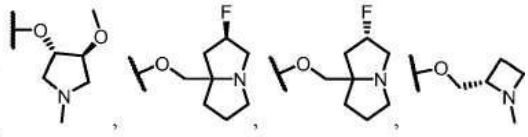
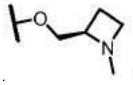
[1524] 실시형태 I-132. 실시형태 I-126 내지 I-131 중 어느 하나에 있어서, $R^{1}$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1525] 

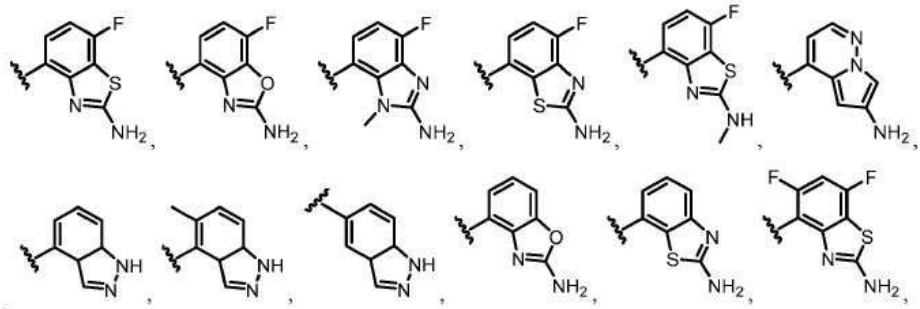
[1526]  및 .

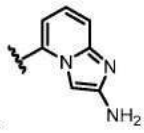
[1527] 실시형태 I-133. 실시형태 I-126 내지 I-131 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1528] 

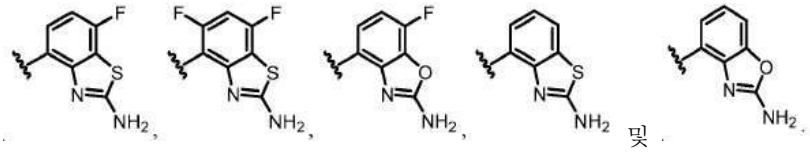
[1529]  및  .

[1530] 실시형태 I-134. 실시형태 I-126 내지 I-133 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

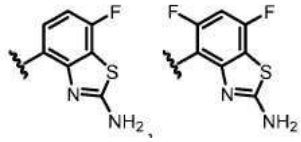
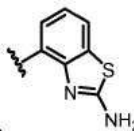
[1531] 

[1532]  및 .

[1533] 실시형태 I-135. 실시형태 I-134에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1534] 

[1535] 실시형태 I-136. 실시형태 I-135에 있어서, $R^6$은,

[1536]  및  인, 화합물.

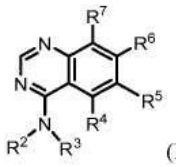
[1537] 실시형태 I-137. 실시형태 I-126 내지 I-136 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

[1538] 실시형태 I-138. 실시형태 I-126 내지 I-136 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[1539] 실시형태 I-139. 실시형태 I-126 내지 I-138 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

[1540] 실시형태 I-140. 실시형태 I-126 내지 I-139 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

[1541] 실시형태 I-141. 하기화학식 IC에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[1542] 
(IC)

[1543] 식 중:

[1544] $R^2$는 H 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

[1545] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[1546] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[1547] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1548] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1549] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[1550] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[1551] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[1552] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1553] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1554] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1555] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1556] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1557] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개

이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1558] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[1559] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, -$OC_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -$NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1560] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

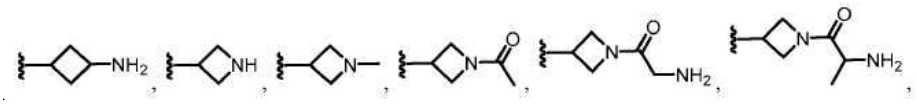
[1561] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, -$OC_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -$NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

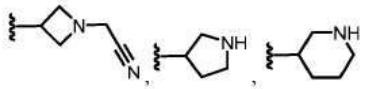
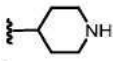
[1562] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, -$OC_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -$NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[1563] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[1564] 실시형태 I-142. 실시형태 I-141에 있어서, $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1565] 실시형태 I-143. 실시형태 I-141, $R^3$은,

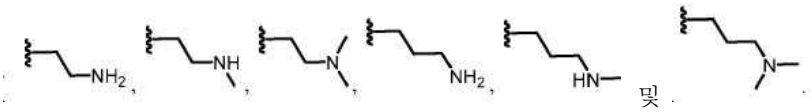
[1566] 

[1567]  및  로부터 선택되되,

[1568] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된다.

[1569] 실시형태 I-144. 실시형태 I-141 또는 I-143 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

[1570] 실시형태 I-145. 실시형태 I-144, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

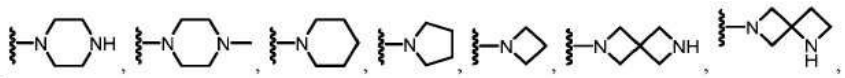
[1571] 

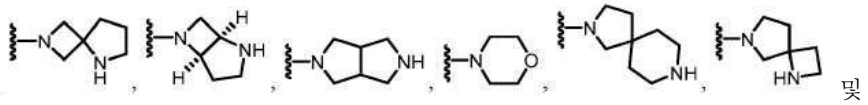
[1572] 실시형태 I-146. 실시형태 I-141 또는 I-145 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬$N(R^{17})_2$로부터 선택되는, 화합물.

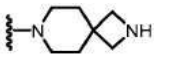
[1573] 실시형태 I-147. 실시형태 I-141 또는 I-146 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 아미노 모이어티를 포함하는, 화합물.

[1574] 실시형태 I-148. 실시형태 I-141에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

[1575] 실시형태 I-149. 실시형태 I-141에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

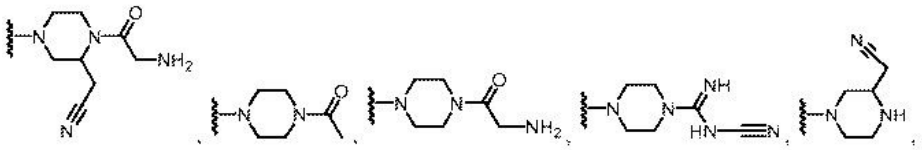
[1576] 

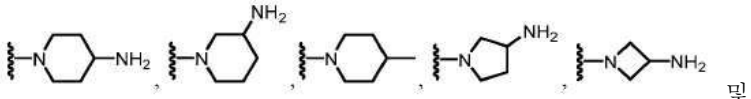
[1577]  및

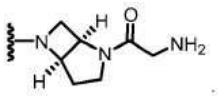
[1578]  ,

[1579] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다.

[1580] 실시형태 I-150. 실시형태 I-141에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

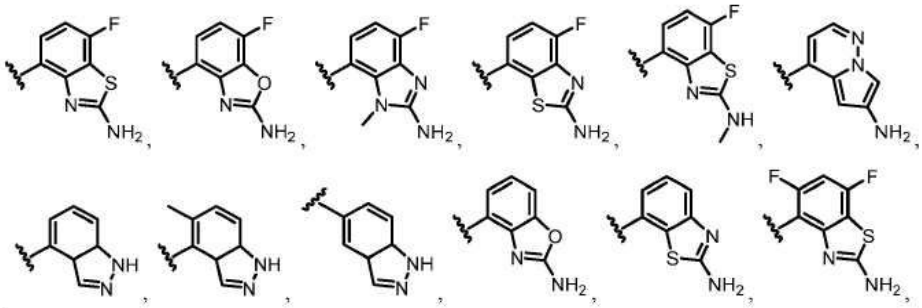
[1581] 

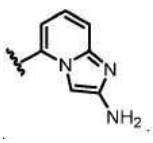
[1582]  및

[1583] 

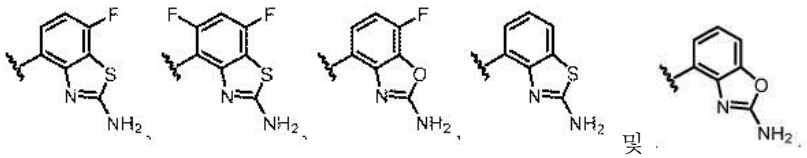
[1584] 실시형태 I-151. 실시형태 I-148 내지 I-150 중 어느 하나에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, (i) 추가의 질소 원자를 포함하거나 또는 (ii) 아미노 모이어티를 포함하는 기로 치환된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

[1585] 실시형태 I-152. 실시형태 I-141 또는 I-151 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

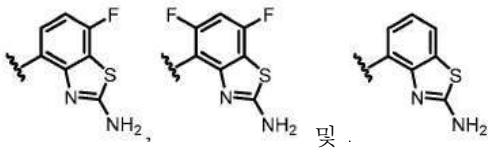
[1586] 

[1587]  및

[1588] 실시형태 I-153. 실시형태 I-152에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1589] 

[1590] 실시형태 I-154. 실시형태 I-153에 있어서, $R^6$은,

[1591]  인, 화합물.

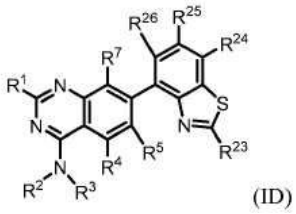
[1592] 실시형태 I-155. 실시형태 I-141 또는 I-154 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

[1593] 실시형태 I-156. 실시형태 I-141 또는 I-154 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[1594] 실시형태 I-157. 실시형태 I-141 또는 I-156 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

[1595] 실시형태 I-158. 실시형태 I-141 또는 I-157 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

[1596] 실시형태 I-159. 하기 화학식 ID에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[1597] 
(ID)

[1598] 식 중:

[1599] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1600] $R^2$는 H 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

[1601] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[1602] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[1603] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1604] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1605] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[1606] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1607] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[1608] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1609] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고

[1610] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1611] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1612] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1613] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1614] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1615] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[1616] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1617] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

[1618] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1619] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[1620] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

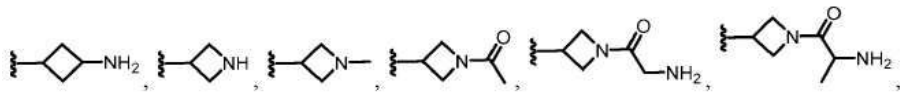
[1621] $R^{23}$은 $-N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬$-N(R^{12})_2$로부터 선택되고;

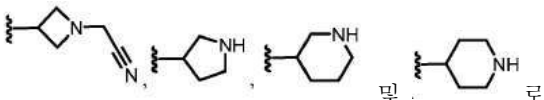
[1622] $R^{24}$, $R^{25}$ 및 $R^{26}$은 H, 할로겐, $-OR^{12}$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환되고; 그리고

[1623] 각각의 $R^{27}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택된다.

[1624] 실시형태 I-160. 실시형태 I-159에 있어서, $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1625] 실시형태 I-161. 실시형태 I-159에 있어서, $R^3$은,

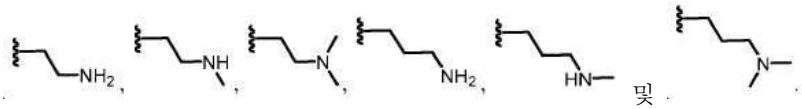
[1626] 

[1627]  및  로부터 선택되되,

[1628] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1629] 실시형태 I-162. 실시형태 I-159에 있어서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

[1630] 실시형태 I-163. 실시형태 I-162에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물

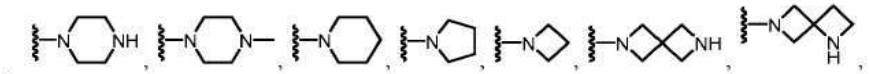
[1631] 

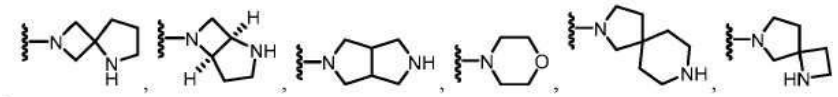
[1632] 실시형태 I-164. 실시형태 I-159에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬$N(R^{17})_2$로부터 선택되는, 화합물.

[1633] 실시형태 I-165. 실시형태 I-159 내지 I-164 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 아미노 모이어티를 포함하는, 화합물.

[1634] 실시형태 I-166. 실시형태 I-159에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

[1635] 실시형태 I-167. 실시형태 I-159에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

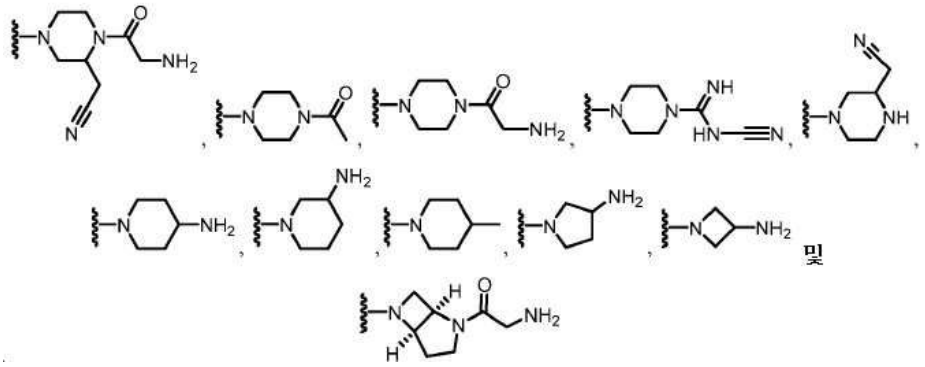
[1636] 

[1637] 

[1638] 

[1639] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다.

[1640] 실시형태 I-168. 실시형태 I-159에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:



[1641]

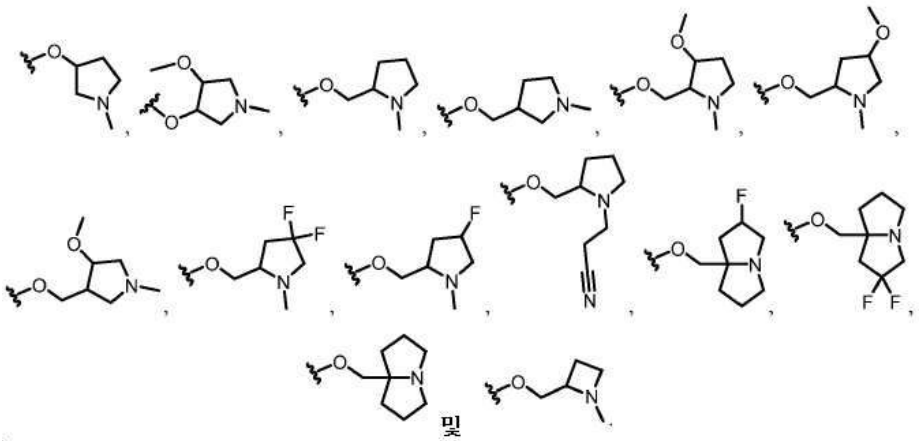
[1642] 실시형태 I-169. 실시형태 I-166 내지 I-168 중 어느 하나에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, (i) 추가의 질소 원자를 포함하거나 또는 (ii) 아미노 모이어티를 포함하는 기로 치환된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

[1643] 실시형태 I-170. 실시형태 I-159 내지 I-169 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 H인, 화합물.

[1644] 실시형태 I-171. 실시형태 I-159 내지 I-169 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 $-OR^8$인, 화합물.

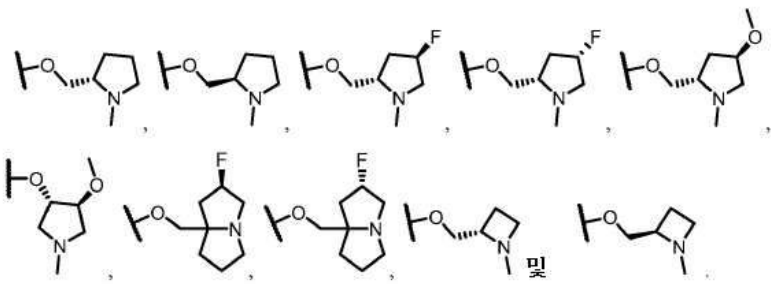
[1645] 실시형태 I-172. 실시형태 I-171에 있어서, $R^8$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환된 3-6원 헤테로사이클을 포함하는, 화합물.

[1646] 실시형태 I-173. 실시형태 I-159 내지 I-169 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:



[1647]

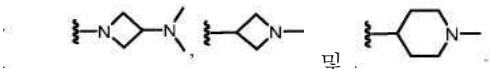
[1648] 실시형태 I-174. 실시형태 I-159 내지 I-169 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:



[1649]

[1650] 실시형태 I-175. 실시형태 I-159 내지 I-169 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클인, 화합물.

[1651] 실시형태 I-176. 실시형태 I-175에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1652]  및 

[1653] 실시형태 I-177. 실시형태 I-159 내지 I-176 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

[1654] 실시형태 I-178. 실시형태 I-159 내지 I-176 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[1655] 실시형태 I-179. 실시형태 I-159 내지 I-178 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

[1656] 실시형태 I-180. 실시형태 I-159 내지 I-179 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

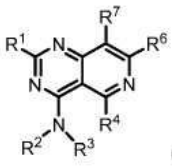
[1657] 실시형태 I-181. 실시형태 I-159 내지 I-180 중 어느 하나에 있어서, $R^{23}$은 $-N(R^{12})_2$인, 화합물.

[1658] 실시형태 I-182. 실시형태 I-181에 있어서, $R^{23}$은 $-NH_2$인, 화합물.

[1659] 실시형태 I-183. 실시형태 I-159 내지 I-182 중 어느 하나에 있어서, $R^{24}$는 할로겐인, 화합물.

[1660] 실시형태 I-184. 실시형태 I-159 내지 I-183 중 어느 하나에 있어서, $R^{25}$ 및 $R^{26}$은 H인, 화합물.

[1661] 실시형태 I-185. 하기 화학식 II에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[1662]  (II)

[1663] 식 중:

[1664] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1665] $R^2$는 H 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

[1666] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[1667] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[1668] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1669] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[1670] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[1671] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1672] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[1673] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1674] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1675] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1676] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1677] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1678] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1679] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[1680] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1681] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

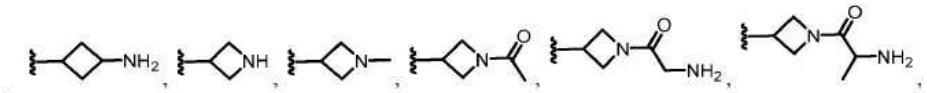
[1682] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

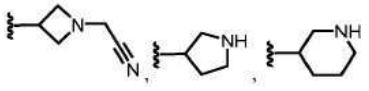
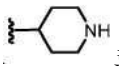
[1683] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[1684] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[1685] 실시형태 I-186. 실시형태 I-185에 있어서, $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1686] 실시형태 I-187. 실시형태 I-186에 있어서, $R^3$은,

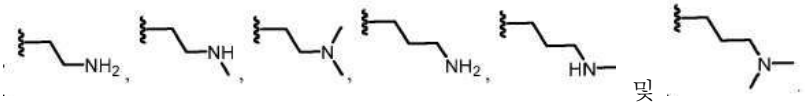
[1687] 

[1688]  및  로부터 선택되되,

[1689] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1690] 실시형태 I-188. 실시형태 I-185에 있어서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

[1691] 실시형태 I-189. 실시형태 I-188에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

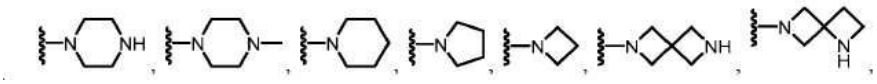
[1692] 

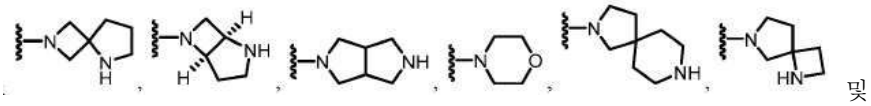
[1693] 실시형태 I-190. 실시형태 I-185에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-N($R^{17}$)C(O)$C_{1-6}$알킬N($R^{17}$)$_2$로부터 선택되는, 화합물.

[1694] 실시형태 I-191. 실시형태 I-185 내지 I-190 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 아미노 모이어티를 포함하는, 화합물.

[1695] 실시형태 I-192. 실시형태 I-185에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

[1696] 실시형태 I-193. 실시형태 I-185에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

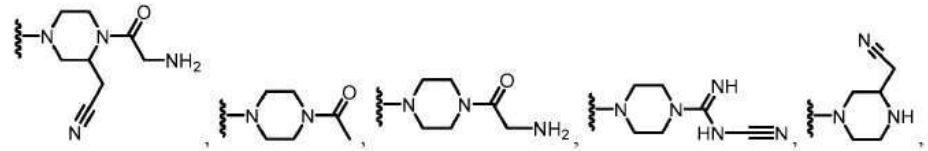
[1697] 

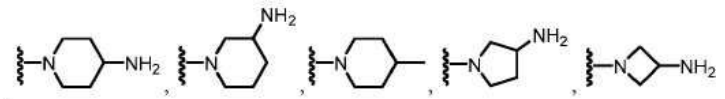
[1698] 

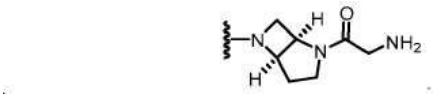
[1699] 

[1700] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다.

[1701] 실시형태 I-194. 실시형태 I-185에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

[1702] 

[1703] 

[1704] 

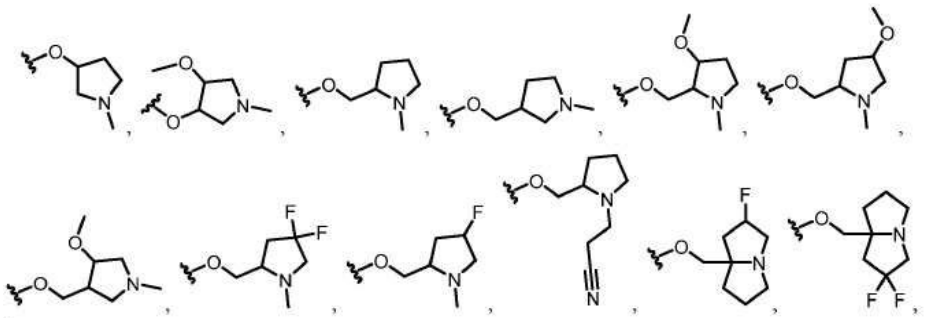
[1705] 실시형태 I-195. 실시형태 I-192 내지 I-194 중 어느 하나에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, (i) 추가의 질소 원자를 포함하고/하거나 (ii) 아미노 모이어티를 포함하는 기로 치환된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

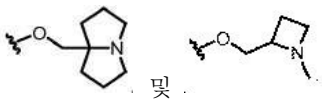
[1706] 실시형태 I-196. 실시형태 I-185 내지 I-195 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 H인, 화합물.

[1707] 실시형태 I-197. 실시형태 I-185 내지 I-195 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 $-OR^8$인, 화합물.

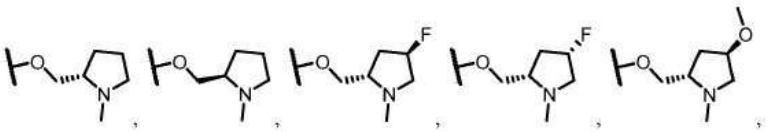
[1708] 실시형태 I-198. 실시형태 I-197에 있어서, $R^8$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환된 3-6원 헤테로사이클을 포함하는, 화합물.

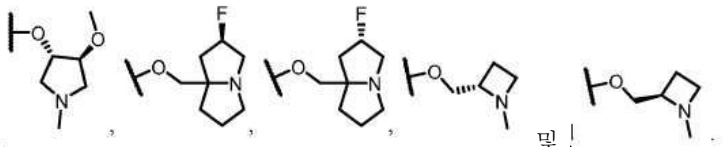
[1709] 실시형태 I-199. 실시형태 I-185 내지 I-195 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1710] 

[1711]  및 .

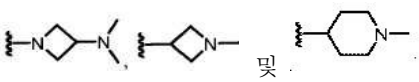
[1712] 실시형태 I-200. 실시형태 I-185 내지 I-195 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1713] 

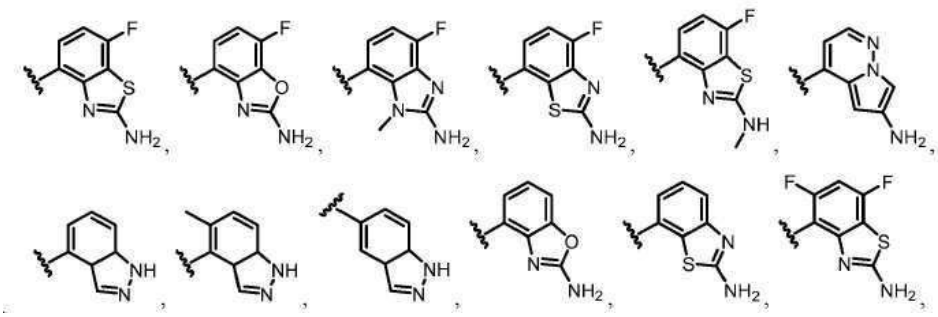
[1714]  및 .

[1715] 실시형태 I-201. 실시형태 I-185 내지 I-195 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클인, 화합물.

[1716] 실시형태 I-202. 실시형태 I-201에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

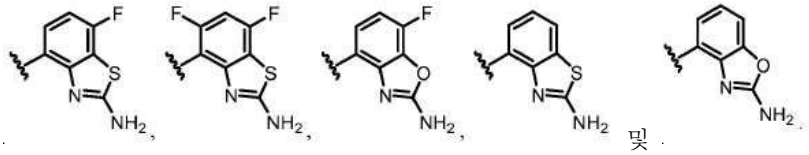
[1717]  및 .

[1718] 실시형태 I-203. 실시형태 I-185 내지 I-202 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

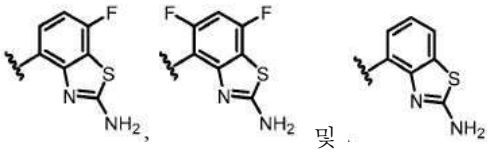
[1719] 

[1720]  및 .

[1721] 실시형태 I-204. 실시형태 I-203에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1722]  및 .

[1723] 실시형태 I-205. 실시형태 I-204에 있어서, $R^6$은,

[1724]  및 인, 화합물.

[1725] 실시형태 I-206. 실시형태 I-185 내지 I-205 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

[1726] 실시형태 I-207. 실시형태 I-185 내지 I-205 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[1727] 실시형태 I-208. 실시형태 I-185 내지 I-207 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

[1728] 실시형태 I-209. 표 2 내지 4 중 어느 하나에 나타낸 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체.

[1729] 실시형태 I-210. 실시형태 I-209에 있어서, 화합물은 표 2에 나타낸, 화합물.

[1730] 실시형태 I-211. 실시형태 I-209에 있어서, 화합물은 표 3에 나타낸, 화합물.

[1731] 실시형태 I-212. 실시형태 I-209에 있어서, 화합물은 표 4에 나타낸, 화합물.

[1732] 실시형태 I-213. 실시형태 I-1 내지 I-212 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

[1733] 실시형태 I-214. 의약으로서 사용하기 위한, 실시형태 I-1 내지 I-212 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체.

[1734] 실시형태 I-215. 실시형태 I-214, 의약은 G12D 돌연변이를 갖는 KRAS의 저해에 의해 개선된 질환, 장애 또는 병태의 예방 또는 치료에 유용한, 화합물.

[1735] 실시형태 I-216. 실시형태 I-214 또는 I-215에 있어서, 의약은 암의 예방 또는 치료에 유용한, 화합물.

[1736] 실시형태 I-217. 실시형태 I-216에 있어서, 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[1737] 실시형태 I-218. 질환, 장애 또는 병태의 치료에 사용하기 위한, 실시형태 I-1 내지 I-212 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체.

[1738] 실시형태 I-219. 실시형태 I-218에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 암인, 화합물.

[1739] 실시형태 I-220. 실시형태 I-219에 있어서, 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[1740] 실시형태 I-221. 실시형태 I-218 내지 I-220 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 치료를 필요로 하는 대상체에서

질환, 장애 또는 병태의 치료에 사용되는, 화합물.

[1741] 실시형태 I-222. 의약의 제조에 사용하기 위한, 실시형태 I-1 내지 I-212 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체.

[1742] 실시형태 I-223. 실시형태 I-222에 있어서, 의약은 G12D 돌연변이를 갖는 KRAS의 저해에 의해 개선된 질환, 장애 또는 병태의 예방 또는 치료에 유용한, 화합물.

[1743] 실시형태 I-224. 실시형태 I-222 또는 I-223에 있어서, 의약은 암의 치료에 유용한, 화합물.

[1744] 실시형태 I-225. 실시형태 I-224에 있어서, 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[1745] 실시형태 I-226. 치료적 유효량의 실 실시형태 I-1 내지 I-212 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질 체를, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1746] 실시형태 I-227. 실시형태 I-226에 있어서, 대상체는 G12D 돌연변이를 갖는 KRAS의 저해에 의해 개선된 질환, 장애 또는 병태를 갖는, 방법.

[1747] 실시형태 I-228. 실시형태 I-226 또는 I-227에 있어서, 대상체는 암을 갖는, 방법.

[1748] 실시형태 I-229. 실시형태 I-228에 있어서, 대상체는 이전에 암으로 진단된 적이 있는, 방법.

[1749] 실시형태 I-230. 실시형태 I-228에 있어서, 대상체는 이전에 암에 대한 치료 요법을 받은 적인 있는, 방법.

[1750] 실시형태 I-231. 실시형태 I-228에 있어서, 대상체는 이미 암으로부터 관해에 들어간 적이 있는, 방법.

[1751] 실시형태 I-232. 실시형태 I-228 내지 I-230 중 어느 하나에 있어서, 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[1752] 실시형태 I-233. 실시형태 I-226 내지 I-232 중 어느 하나에 있어서, 화합물, 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체는 추가의 치료제와 조합하여 투여되는, 방법.

[1753] 실시형태 I-234. 암 치료용 의약의 제조를 위한, 실시형태 I-1 내지 I-212 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체의 용도.

[1754] 실시형태 I-235. 실시형태 I-234에 있어서, 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

[1755] 실시형태 I-236. KRAS 단백질을 실시형태 I-1 내지 I-212 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

[1756] 실시형태 I-237. 실시형태 I-236에 있어서, KRAS 단백질을 화합물과 접촉시키는 것은 KRAS를 조절하는, 방법.

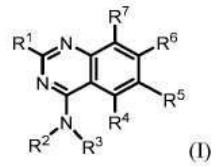
[1757] 실시형태 I-238. 실시형태 I-236 또는 I-237에 있어서, KRAS 단백질은 G12D 돌연변이를 갖는, 방법.

[1758] 실시형태 I-239. 실시형태 I-236 내지 I-238 중 어느 하나에 있어서, KRAS 단백질은n 활성 상태인, 방법.

[1759] 실시형태 I-240. 실시형태 I-236 내지 I-238 중 어느 하나에 있어서, KRAS 단백질은 불활성 상태인, 방법.

[1760] 실시형태 I-241. 실시형태 I-1 내지 I-212 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염).

[1761] 실시형태 II-1. 하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[1762] 

(I)

[1763] 식 중:

[1764] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1765] $R^2$는 H 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

[1766] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[1767] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[1768] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1769] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1770] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[1771] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[1772] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1773] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[1774] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1775] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1776] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1777] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1778] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1779] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1780] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1781] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[1782] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1783] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

[1784] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1785] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[1786] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[1787] 실시형태 II-2. 실시형태 II-1에 있어서, $R^1$은 $-OR^8$인, 화합물.

[1788] 실시형태 II-3. 실시형태 II-2에 있어서, $R^8$은 헤테로사이클인, 화합물.

[1789] 실시형태 II-4. 실시형태 II-3에 있어서, $R^8$은 알킬헤테로사이클인, 화합물.

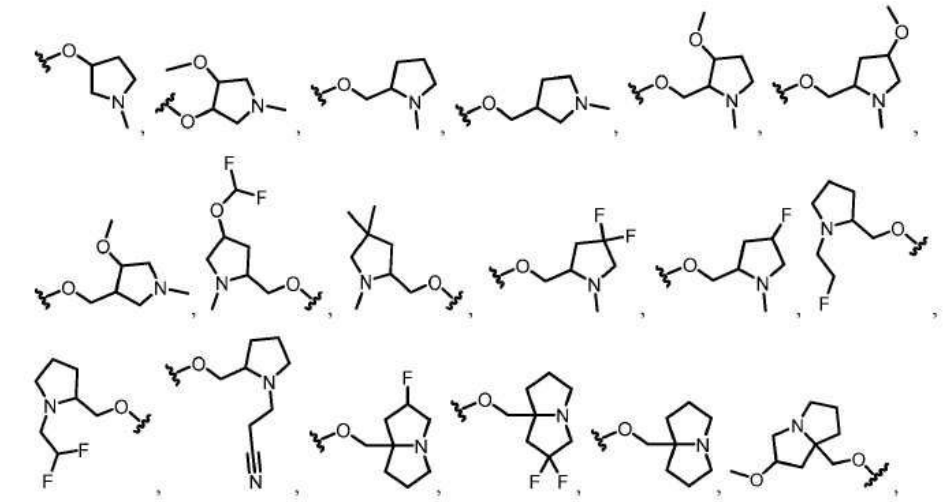
[1790] 실시형태 II-5. 실시형태 II-3 또는 II-4에 있어서, $R^8$은 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클을 포함하는, 화합물.

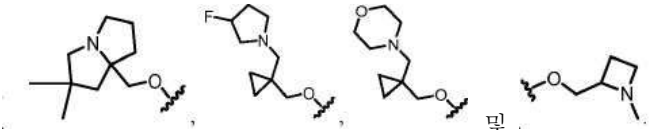
[1791] 실시형태 II-6. 실시형태 II-3 내지 II-5 중 어느 하나에 있어서, 헤테로사이클은 1개 이상의 $R^{16}$ 치환체를 포함하는, 화합물

[1792] 실시형태 II-7. 실시형태 II-6에 있어서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OR^{12}$이되, $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되는, 화합물.

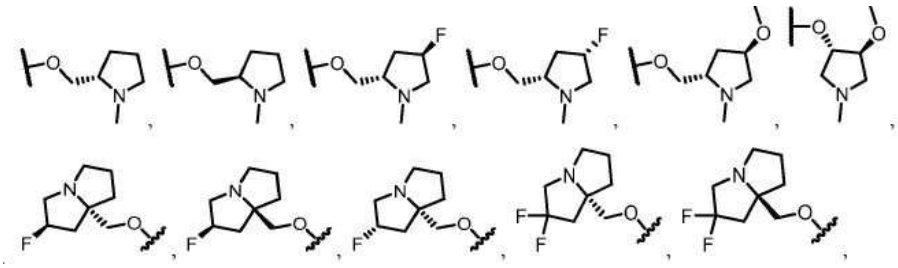
[1793] 실시형태 II-8. 실시형태 II-7에 있어서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 $-OCH_3$인, 화합물.

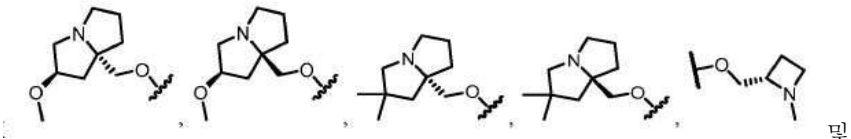
[1794] 실시형태 II-9. 실시형태 II-1, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

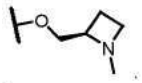
[1795] 

[1796]  및

[1797] 실시형태 II-10. 실시형태 II-1에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

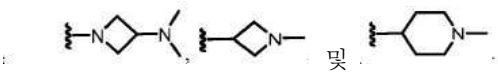
[1798] 

[1799]  및

[1800] 

[1801] 실시형태 II-11. 실시형태 II-1에 있어서, $R^1$은 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는. 화합물.

[1802] 실시형태 II-12. 실시형태 II-11에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1803]  및

[1804] 실시형태 II-13. 실시형태 II-1에 있어서, $R^1$은 H인, 화합물.

[1805] 실시형태 II-14. 실시형태 II-1 또는 II-13 중 어느 하나에 있어서, $R^2$는 H인, 화합물.

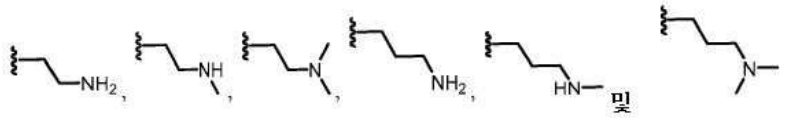
[1806] 실시형태 II-15. 실시형태 II-1 또는 II-13 중 어느 하나에 있어서, $R^2$는 $C_{1-6}$ 알킬인, 화합물.

[1807] 실시형태 II-16. 실시형태 II-1 또는 II-15 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬이되, $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되는, 화합물.

[1808] 실시형태 II-17. 실시형태 II-16에 있어서, $R^3$은 $-N(R^{17})_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이고, 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H인, 화합물.

[1809] 실시형태 II-18. 실시형태 II-17에 있어서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬인, 화합물.

[1810] 실시형태 II-19. 실시형태 II-1 또는 II-15 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1811] 


[1812] 실시형태 II-20. 실시형태 II-1 또는 II-15 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 카보사이클이되, 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1813] 실시형태 II-21. 실시형태 II-20에 있어서, $R^3$은 $-N(R^{19})_2$로 치환된 카보사이클이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

[1814] 실시형태 II-22. 실시형태 II-21에 있어서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 카보사이클인, 화합물.

[1815] 실시형태 II-23. 실시형태 II-1 또는 II-15 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬$N(R^{17})_2$로부터 선택되는, 화합물.

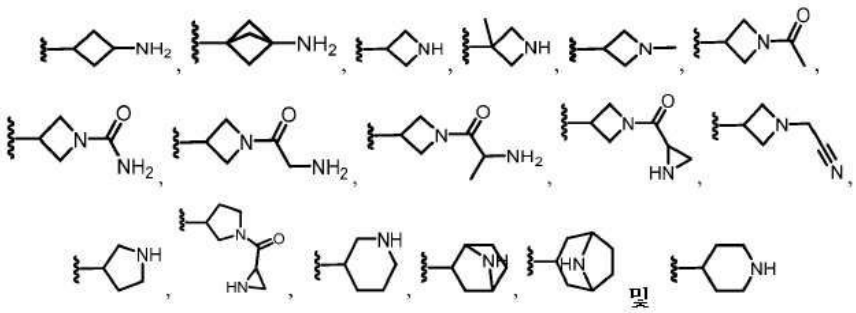
[1816] 실시형태 II-24. 실시형태 II-1 또는 II-15 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1817] 실시형태 II-25. 실시형태 II-24에 있어서, 헤테로사이클은 1개 이상의 질소 원자를 포함하는, 화합물.

[1818] 실시형태 II-26. 실시형태 II-24 또는 II-25에 있어서, $R^3$은 $-N(R^{19})_2$로 치환된 헤테로사이클 이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

[1819] 실시형태 II-27. 실시형태 II-26에 있어서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 헤테로사이클 인, 화합물.

[1820] 실시형태 II-28. 실시형태 II-1 또는 II-15 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은,

[1821] 

로부터 선택되되,

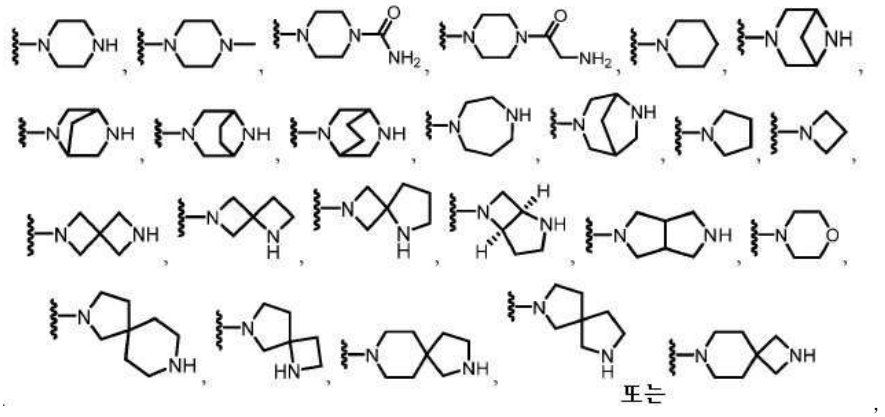
[1822] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1823] 실시형태 II-29. 실시형태 II-15 내지 II-28 중 어느 하나에 있어서, $R^2$ 또는 $R^3$는 아미노 모이어티를

포함하는, 화합물.

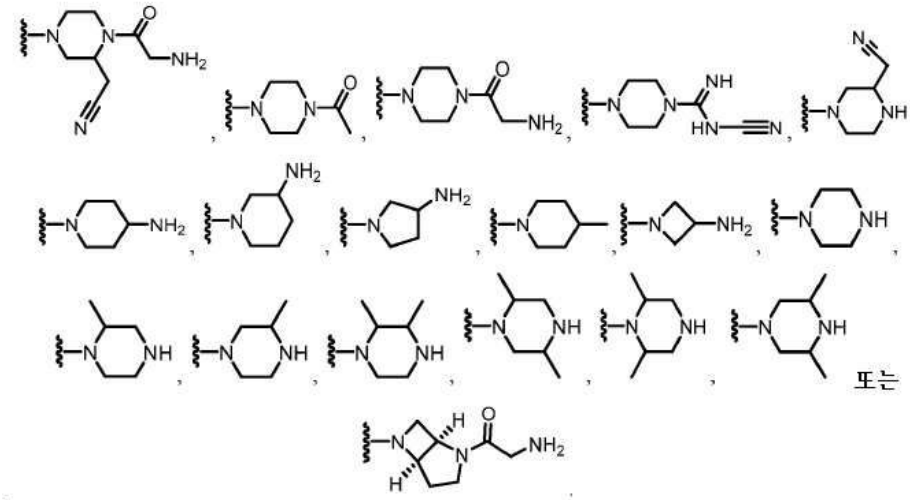
[1824] 실시형태 II-30. 시형태 II-1 또는 II-13 중 어느 하나에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자(예컨대, 질소 원자)와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

[1825] 실시형태 II-31. 실시형태 II-30에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하되:

[1826] 


[1827] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환되는, 화합물.

[1828] 실시형태 II-32. 실시형태 II-30에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

[1829] 


[1830] 실시형태 II-33. 실시형태 II-30 내지 II-32 중 어느 하나에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, (i) 추가의 질소 원자를 포함하거나 또는 (ii) 아미노 모이어티를 포함하는 기로 치환된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

[1831] 실시형태 II-34. 실시형태 II-1 또는 II-33 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 수소인, 화합물.

[1832] 실시형태 II-35. 실시형태 II-1 또는 II-33 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

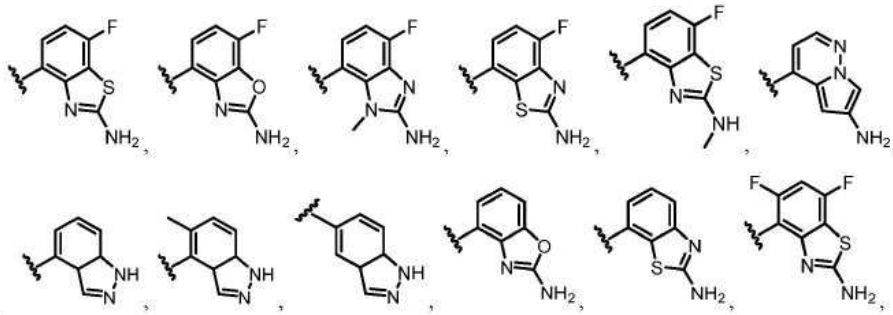
[1833] 실시형태 II-36. 실시형태 II-1 또는 II-35 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

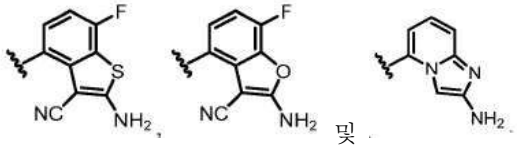
[1834] 실시형태 II-37. 실시형태 II-1 또는 II-35 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

[1835] 실시형태 II-38. 실시형태 II-1 또는 II-35 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되는.

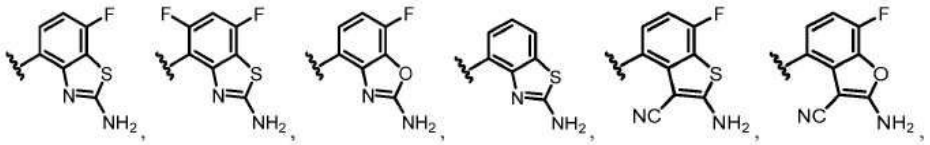
[1836] 실시형태 II-39. 실시형태 II-1 또는 II-38 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

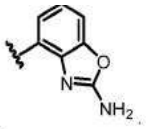
[1837] 실시형태 II-40. 실시형태 II-1 또는 II-39 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1838] 

[1839]  및 .

[1840] 실시형태 II-41. 실시형태 II-40에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

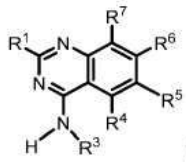
[1841] 

[1842]  및 .

[1843] 실시형태 II-42. 실시형태 II-41에 있어서, $R^6$은,

[1844]  및 인, 화합물.

[1845] 실시형태 II-43. 하기 화학식 IA로 표시되는 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[1846]  (IA)

[1847] 식 중:

[1848] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는

1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1849] $R^2$는 H이고;

[1850] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되고;

[1851] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1852] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1853] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[1854] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[1855] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1856] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[1857] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1858] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1859] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1860] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1861] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1862] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1863] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[1864] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1865] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

[1866] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, -$OC_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -$NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

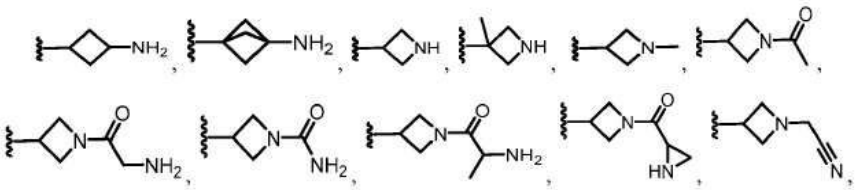
[1867] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, -$OC_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -$NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

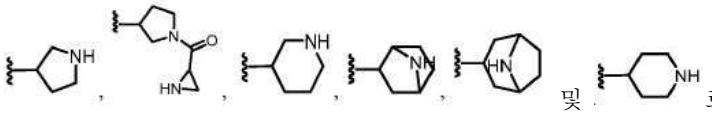
[1868] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[1869] 실시형태 II-44. 실시형태 II-43에 있어서, $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1870] 실시형태 II-45. 실시형태 II-44에 있어서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 3-6원 카보사이클 또는 헤테로사이클인, 화합물.

[1871] 실시형태 II-46. 실시형태 II-45에 있어서, $R^3$은,

[1872] 

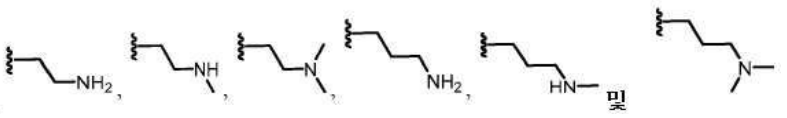
[1873]  및  로부터 선택되되,

[1874] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1875] 실시형태 II-47. 실시형태 II-43에 있어서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

[1876] 실시형태 II-48. 실시형태 II-47에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})_2$로부터 선택되는, 화합물.

[1877] 실시형태 II-49. 실시형태 II-47 또는 II-48에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1878] 

[1879] 실시형태 II-50. 실시형태 II-47에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬$N(R^{17})_2$로부터 선택되는, 화합물.

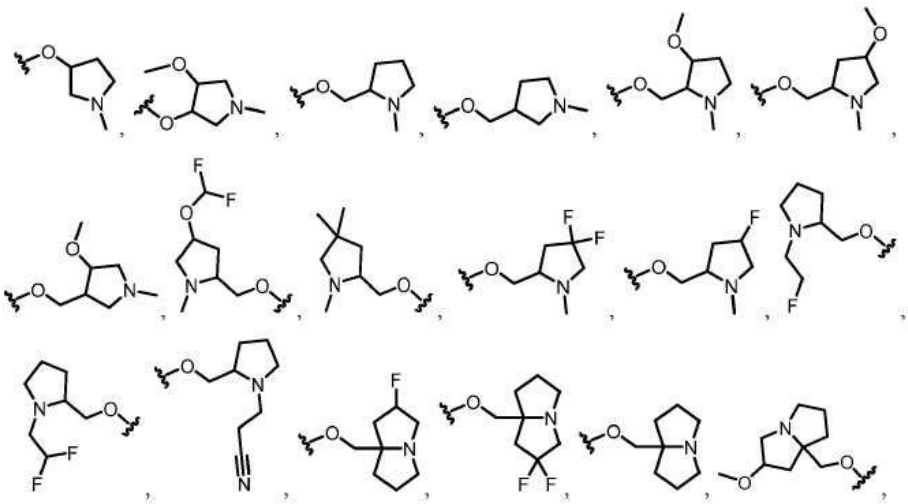
[1880] 실시형태 II-51. 실시형태 II-43 내지 II-50 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 아미노 모이어티를 포함하는, 화합물.

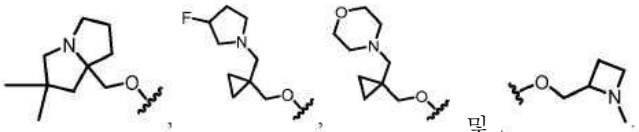
[1881] 실시형태 II-52. 실시형태 II-43 내지 II-51 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 H인, 화합물.

[1882] 실시형태 II-53. 실시형태 II-43 내지 II-52 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 -$OR^8$인, 화합물.

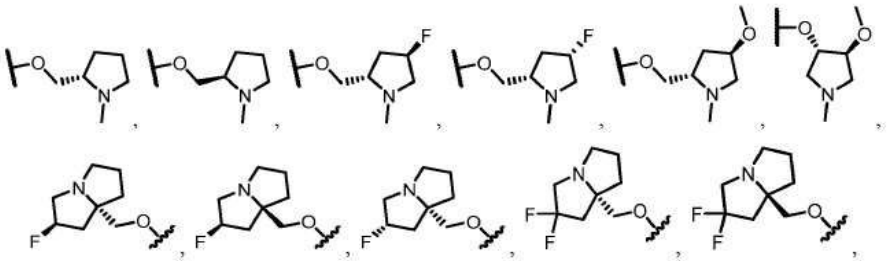
[1883] 실시형태 II-54. 실시형태 II-53에 있어서, $R^8$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는 3-8원 헤테로사이클을 포함하는, 화합물.

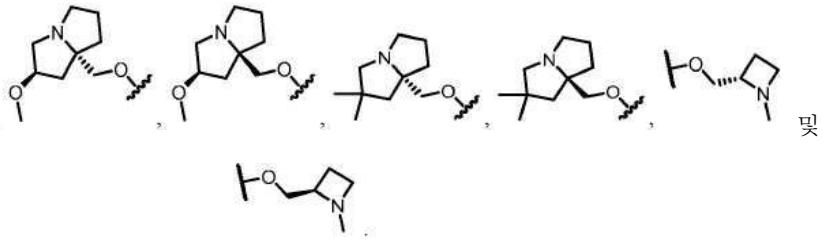
[1884] 실시형태 II-55. 실시형태 II-53 또는 II-54에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1885] 

[1886]  및

[1887] 실시형태 II-56. 실시형태 II-53 또는 II-54에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

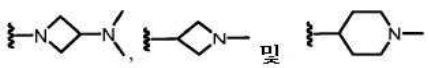
[1888] 

[1889]  및

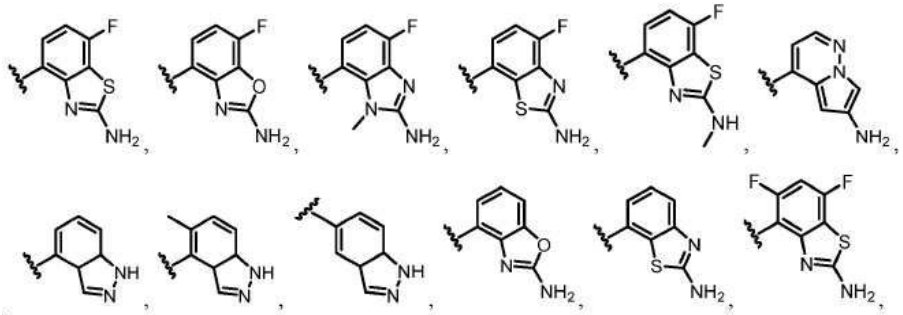
[1890] 

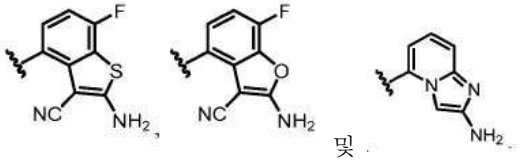
[1891] 실시형태 II-57. 실시형태 II-43 내지 II-51 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클인, 화합물.

[1892] 실시형태 II-58. 실시형태 II-57에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

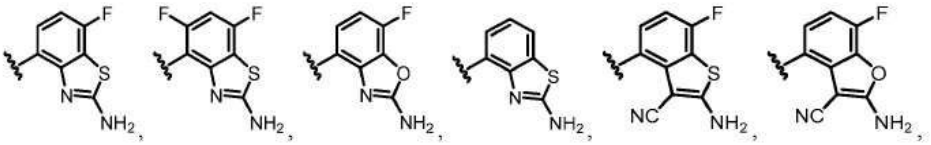
[1893] 

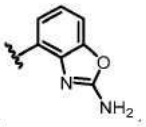
[1894] 실시형태 II-59. 실시형태 II-43 내지 II-58 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1895] 

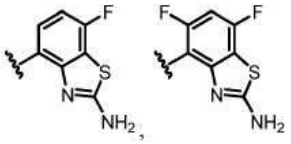
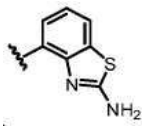
[1896]  및 .

[1897] 실시형태 II-60. 실시형태 II-59에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1898] 

[1899]  및 .

[1900] 실시형태 II-61. 실시형태 II-60에 있어서, $R^6$은,

[1901]  및  인, 화합물.

[1902] 실시형태 II-62. 실시형태 II-43 내지 II-61 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

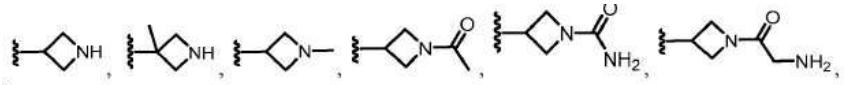
[1903] 실시형태 II-63. 실시형태 II-43 내지 II-61 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

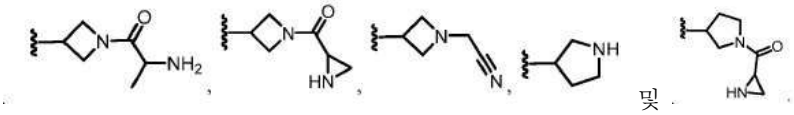
[1904] 실시형태 II-64. 실시형태 II-43 내지 II-63 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

[1905] 실시형태 II-65. 실시형태 II-43 내지 II-64 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

[1906] 실시형태 II-66. 실시형태 II-43에 있어서, (i) $R^3$은 단일 질소 원자를 포함하는 4- 또는 5-원 헤테로사이클이고, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되고; 그리고 (ii) $R^1$은 $-OR^8$이되, $R^8$은 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클이고, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 단일 질소 원자를 포함하는 4-8-원 고리계인, 화합물.

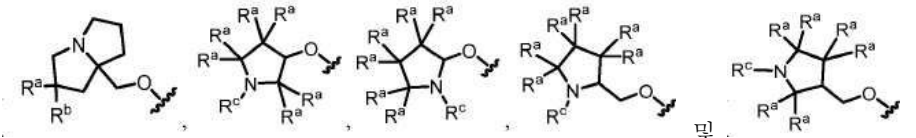
[1907] 실시형태 II-67. 실시형태 II-66에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1908] 

[1909]  및 .

[1910] 실시형태 II-68. 실시형태 II-66 또는 II-67에 있어서, (iii) $R^4$는 H이고/이거나 (iv) $R^7$은 할로겐인, 화합물.

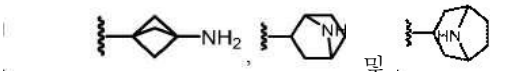
[1911] 실시형태 II-69. 실시형태 II-66 내지 II-68 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1912]  및 ,

[1913] 여기서 각각의 $R^a$ 및 $R^b$는 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되고; 그리고 $R^c$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고, $R^a$ 또는 $R^c$ 중 임의의 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다.

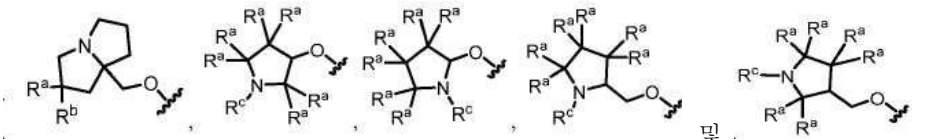
[1914] 실시형태 II-70. 실시형태 II-43에 있어서, (i) $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 브리지형 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리계고이고; 그리고 (ii) $R^1$은 $-OR^8$이되, $R^8$은 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클이고, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 단일 질소 원자를 포함하는 4-8-원 고리계인, 화합물.

[1915] 실시형태 II-71. 실시형태 II-71에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1916]  .

[1917] 실시형태 II-72. 실시형태 II-70 또는 II-71에 있어서, (iii) $R^4$는 H이고/이거나 (iv) $R^7$은 할로겐인, 화합물.

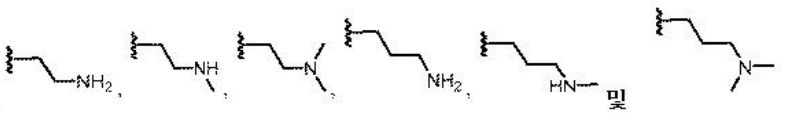
[1918] 실시형태 II-73. 실시형태 II-70 내지 II-72 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1919]  및 ,

[1920] 여기서 각각의 $R^a$ 및 $R^b$는 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되고; 그리고 $R^c$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고, $R^a$ 또는 $R^c$ 중 임의의 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다.

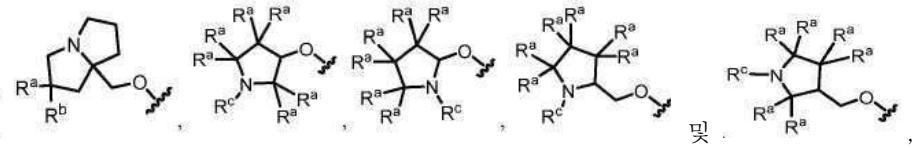
[1921] 실시형태 II-74. 실시형태 II-43에 있어서, (i) $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})_2$부터 선택되고; 그리고 (ii) $R^1$은 $-OR^8$이되, $R^8$은 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클이고, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 단일 질소 원자를 포함하는 4-8-원 고리계인, 화합물.

[1922] 실시형태 II-75. 실시형태 II-74에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1923] 

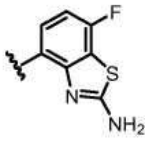
[1924] 실시형태 II-76. 실시형태 II-74 또는 II-75에 있어서, (iii) $R^4$는 H이고/이거나 (iv) $R^7$은 할로겐인, 화합물.

[1925] 실시형태 II-77. 실시형태 II-74 내지 II-76 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

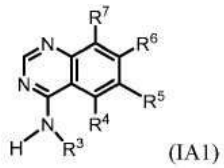
[1926] 

[1927] 여기서 각각의 $R^a$ 및 $R^b$는 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되고; 그리고 $R^c$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고, $R^a$ 또는 $R^c$ 중 임의의 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다.

[1928] 실시형태 II-78. 실시형태 II-66 내지 II-77 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은,

[1929]  인, 화합물.

[1930] 실시형태 II-79. 화학식 IA1에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[1931] 
(IA1)

[1932] 식 중:

[1933] $R^1$은 H이고;

[1934] $R^2$는 H이고;

[1935] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되고;

[1936] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1937] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1938] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[1939] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[1940] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[1941] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1942] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1943] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알케닐은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1944] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1945] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1946] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1947] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[1948] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1949] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

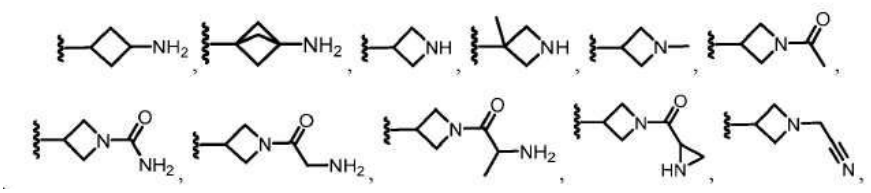
[1950] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

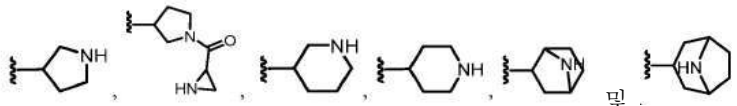
[1951] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[1952] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐 및 H로부터 선택된다.

[1953] 실시형태 II-80. 실시형태 II-79에 있어서, $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1954] 실시형태 II-81. 실시형태 II-80에 있어서, $R^3$은,

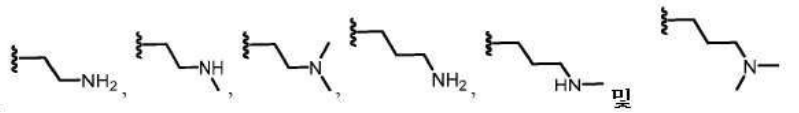
[1955] 

[1956]  로부터 선택되되,

[1957] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[1958] 실시형태 II-82. 실시형태 II-79에 있어서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

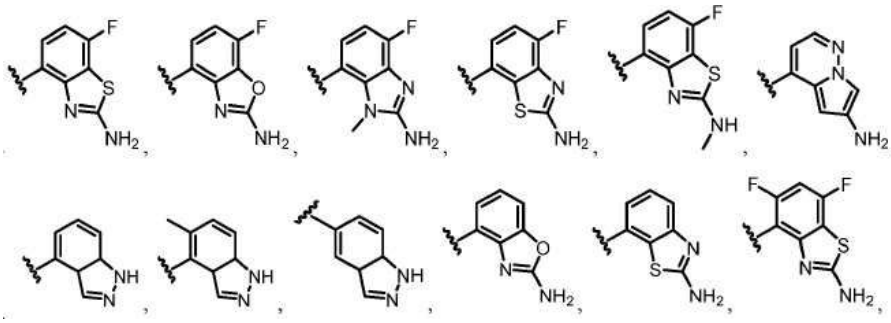
[1959] 실시형태 II-83. 실시형태 II-82에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

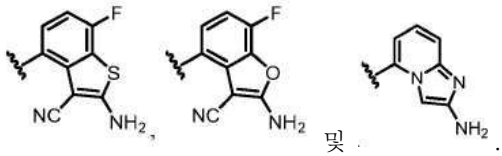
[1960] 

[1961] 실시형태 II-84. 실시형태 II-82에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬$N(R^{17})_2$로부터 선택되는, 화합물.

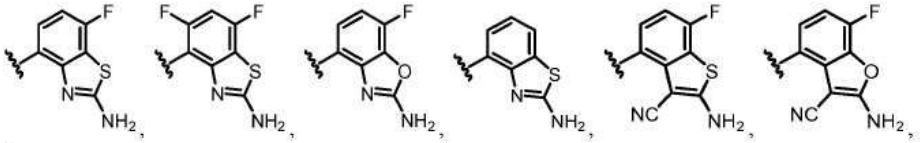
[1962] 실시형태 II-85. 실시형태 II-79 내지 II-84 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 아미노 모이어티를 포함하는, 화합물.

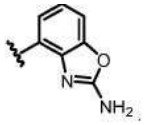
[1963] 실시형태 II-86. 실시형태 II-79 내지 II-85 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1964] 

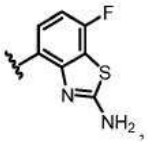
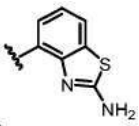
[1965] 

[1966] 실시형태 II-87. 실시형태 II-86에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[1967] 

[1968] 

[1969] 실시형태 II-88. 실시형태 II-87에 있어서, $R^6$은,

[1970]   및  인, 화합물.

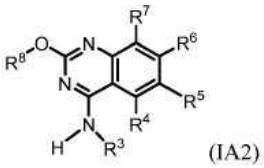
[1971] 실시형태 II-89. 실시형태 II-79 내지 II-88 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

[1972] 실시형태 II-90. 실시형태 II-79 내지 II-88 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[1973] 실시형태 II-91. 실시형태 II-79 내지 II-90 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

[1974] 실시형태 II-92. 실시형태 II-79 내지 II-91 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

[1975] 실시형태 II-93. 하기 화학식 IA2에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[1976]  (IA2)

[1977] 식 중:

[1978] $R^1$은 $-OR^8$이고;

[1979] $R^2$는 H이고

[1980] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되고;

[1981] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1982] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[1983] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[1984] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[1985] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[1986] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[1987] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$,

$-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[1988] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1989] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1990] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1991] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1992] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[1993] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[1994] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[1995] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

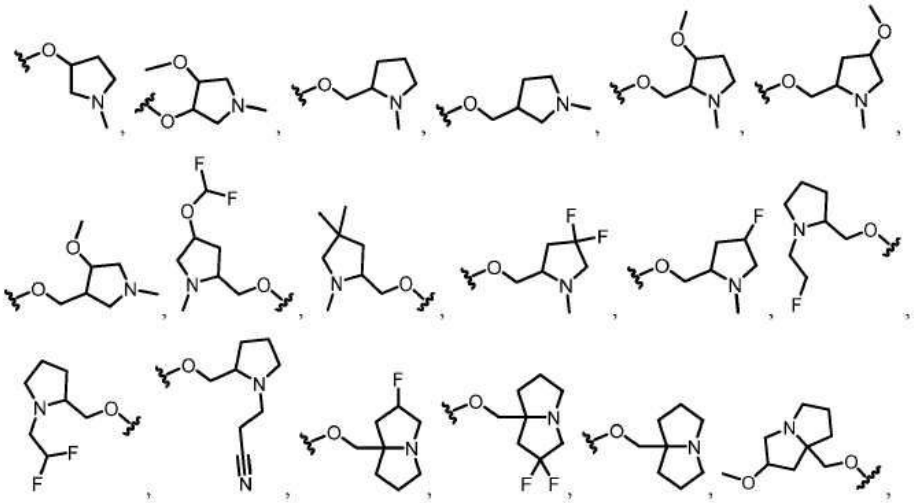
[1996] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

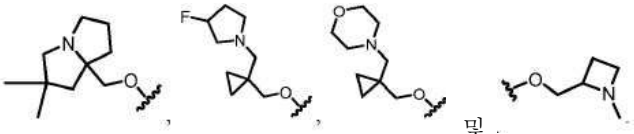
[1997] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[1998] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

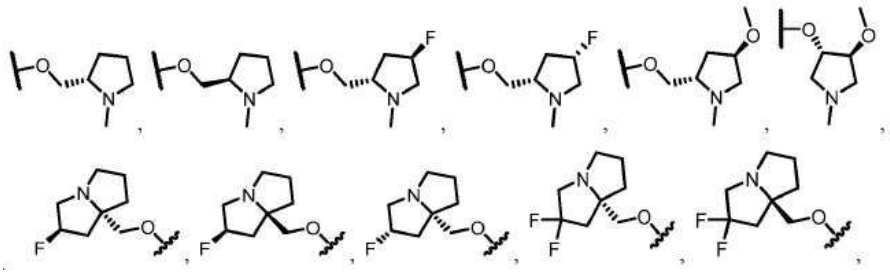
[1999] 실시형태 II-94. 실시형태 II-93에 있어서, $R^8$은 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된 4-8원 헤테로사이클을 포함하는, 화합물

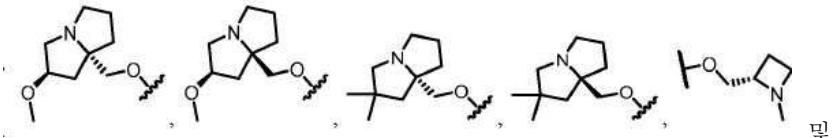
[2000] 실시형태 II-95. 실시형태 II-93에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

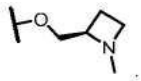
[2001] 

[2002]  및

[2003] 실시형태 II-96. 실시형태 II-93에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

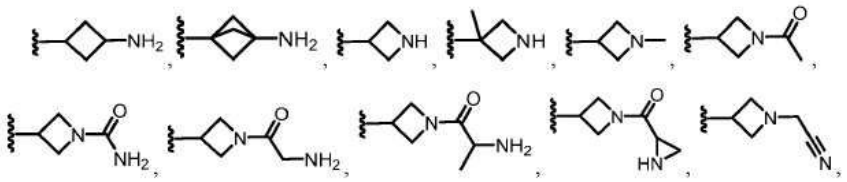
[2004] 

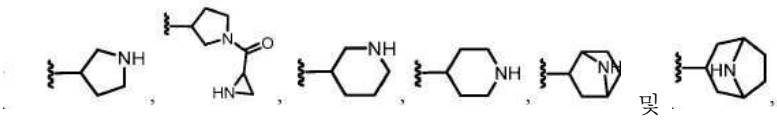
[2005]  및

[2006] 

[2007] 실시형태 II-97. 실시형태 II-93 내지 II-96 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[2008] 실시형태 II-98. 실시형태 II-97에 있어서, $R^3$은,

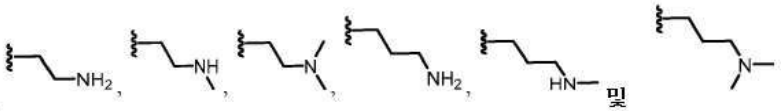
[2009] 

[2010]  및 , 로부터 선택되되,

[2011] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[2012] 실시형태 II-99. 실시형태 II-93 내지 II-96 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

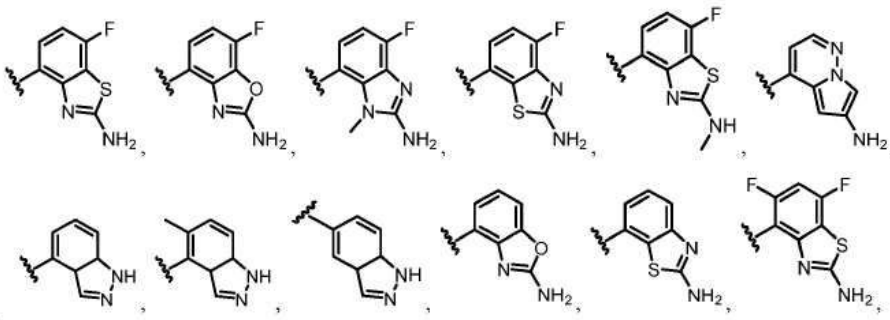
[2013] 실시형태 II-100. 실시형태 II-99에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

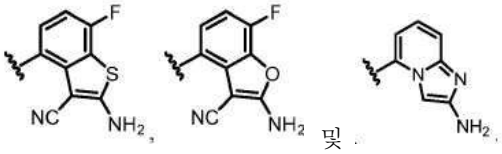
[2014] 

[2015] 실시형태 II-101. 실시형태 II-93 내지 II-96 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬$N(R^{17})_2$로부터 선택되는, 화합물.

[2016] 실시형태 II-102. 실시형태 II-93 내지 II-101 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 아미노 모이어티를 포함하는, 화합물.

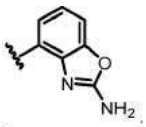
[2017] 실시형태 II-103. 실시형태 II-93 내지 II-102 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2018] 

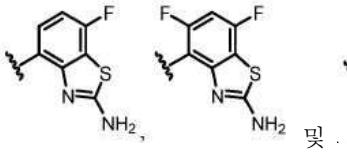
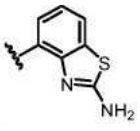
[2019]  및 .

[2020] 실시형태 II-104. 실시형태 II-103에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2021]  .

[2022]  및 .

[2023] 실시형태 II-105. 실시형태 II-104에 있어서, $R^6$은,

[2024]  및  인, 화합물.

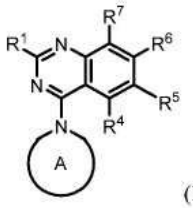
[2025] 실시형태 II-106. 실시형태 II-93 내지 II-105 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

[2026] 실시형태 II-107. 실시형태 II-93 내지 II-105 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[2027] 실시형태 II-108. 실시형태 II-93 내지 II-107 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

[2028] 실시형태 II-109. 실시형태 II-93 내지 II-108 중 어느 하나에 있어서, $R^7$는 할로겐인, 화합물.

[2029] 실시형태 II-110. 화학식 IB에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[2030] 
(IB)

[2031] 식 중:

[2032] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[2033] 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클이고;

[2034] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2035] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2036] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[2037] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[2038] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[2039] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[2040] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알케닐은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2041] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2042] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2043] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2044] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2045] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로

치환되고;

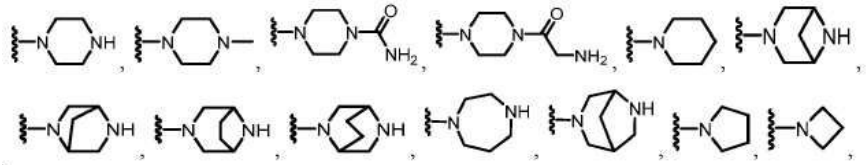
[2046] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

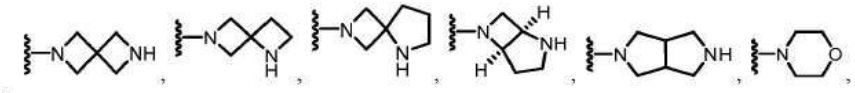
[2047] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

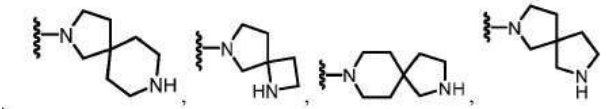
[2048] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[2049] 실시형태 II-111. 실시형태 II-110에 있어서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클인, 화합물.

[2050] 실시형태 II-112. 실시형태 II-110에 있어서, 고리 A는 하기 구조를 갖는, 화합물:

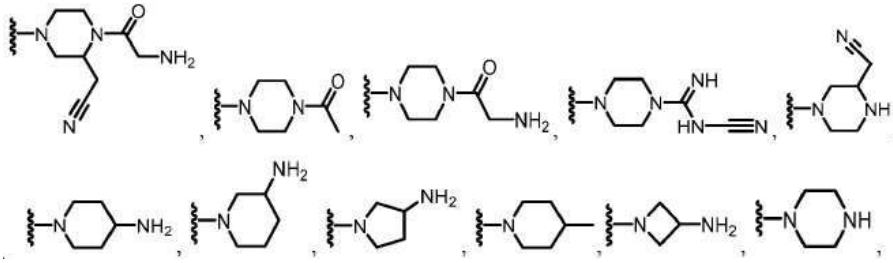
[2051] 

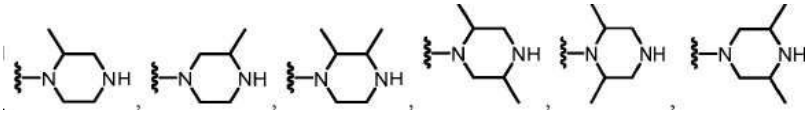
[2052] 

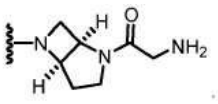
[2053]  또는  ,

[2054] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다.

[2055] 실시형태 II-113. 실시형태 II-110에 있어서, 고리 A는 하기 구조를 갖는, 화합물:

[2056] 

[2057]  또는

[2058] 

[2059] 실시형태 II-114. 실시형태 II-110 내지 II-113 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 적어도 2개의 질소 원자를 포함하고/하거나 아미노 모이어티를 포함하는 기로 치환되는, 화합물.

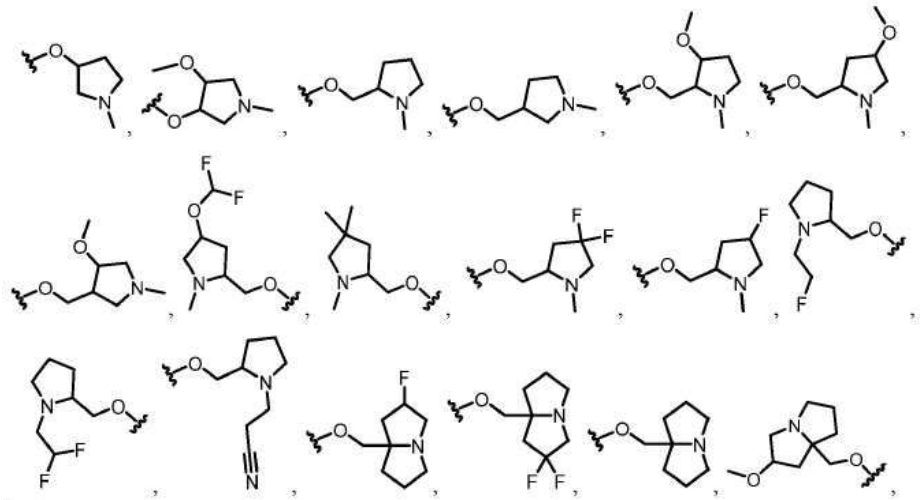
[2060] 실시형태 II-115. 실시형태 II-110 내지 II-114 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 H인, 화합물.

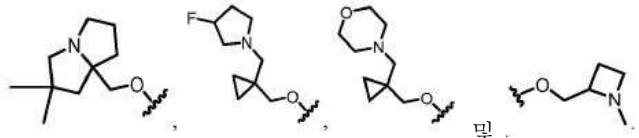
[2061] 실시형태 II-116. 실시형태 II-110 내지 II-114 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 $-OR^8$인, 화합물.

[2062] 실시형태 II-117. 실시형태 II-116에 있어서, $R^8$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는 3-8원 헤테

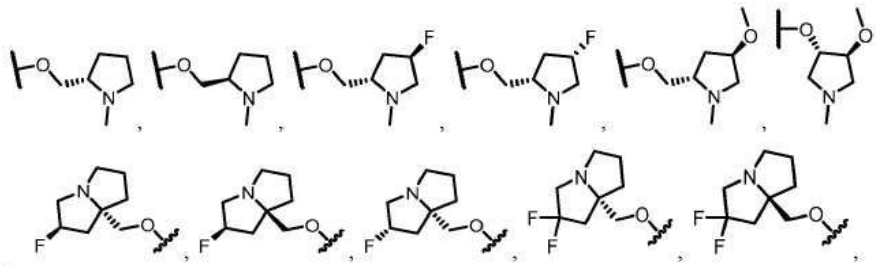
로사이클을 포함하는, 화합물.

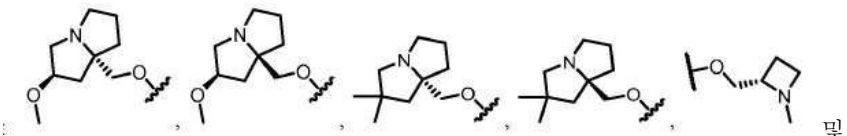
[2063] 실시형태 II-118. 실시형태 II-117에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

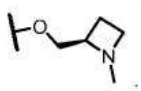
[2064] 

[2065]  및

[2066] 실시형태 II-119. 실시형태 II-117에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

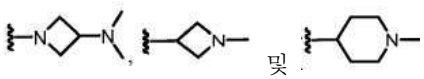
[2067] 

[2068]  및

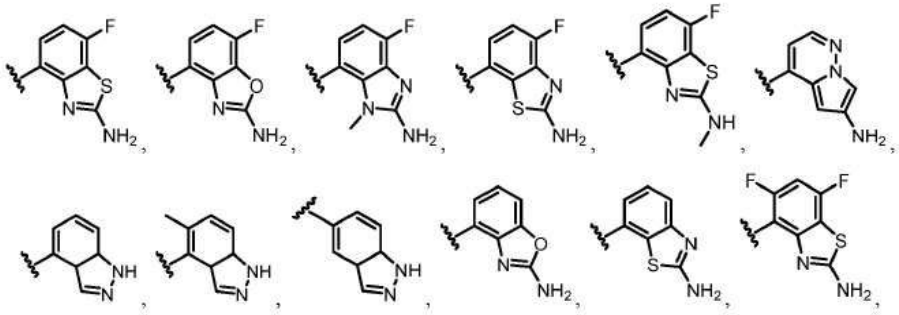
[2069] 

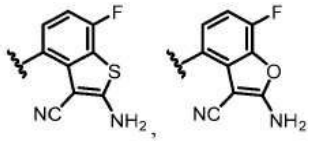
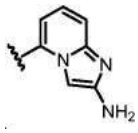
[2070] 실시형태 II-120. 실시형태 II-110 내지 II-114 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클인, 화합물.

[2071] 실시형태 II-121. 실시형태 II-120에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2072]  및 .

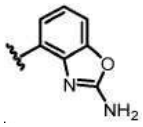
[2073] 실시형태 II-122. 실시형태 II-110 내지 II-121 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2074] 

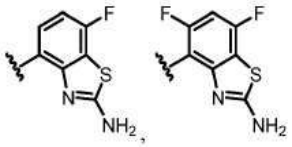
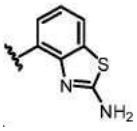
[2075]  및  .

[2076] 실시형태 II-123. 실시형태 II-122에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2077] 

[2078] 및  .

[2079] 실시형태 II-124. 실시형태 II-123에 있어서, $R^6$은,

[2080]  및  인, 화합물.

[2081] 실시형태 II-125. 실시형태 II-110 내지 II-124 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

[2082] 실시형태 II-126. 실시형태 II-110 내지 II-124 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[2083] 실시형태 II-127. 실시형태 II-110 내지 II-126 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

[2084] 실시형태 II-128. 실시형태 II-110 내지 II-127 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

[2085] 실시형태 II-129. 하기 화학식 IB1에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[2086] 
(IB1)

[2087] 식 중:

[2088] 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클이고;

[2089] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2090] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2091] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[2092] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[2093] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[2094] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2095] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2096] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2097] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2098] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

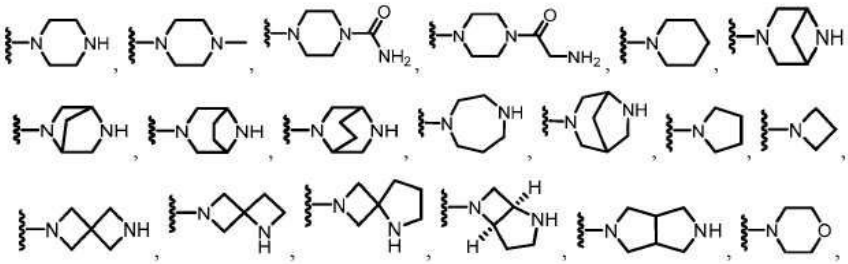
[2099] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

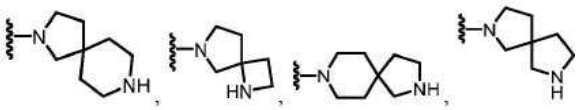
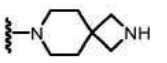
[2100] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[2101] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[2102] 실시형태 II-130. 실시형태 II-129에 있어서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클인, 화합물.

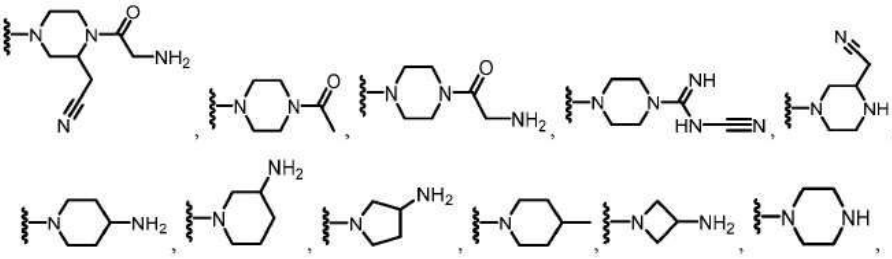
[2103] 실시형태 II-131. 실시형태 II-129에 있어서, 고리 A는 하기 구조를 갖는, 화합물:

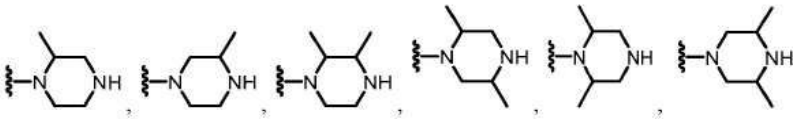
[2104] 

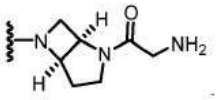
[2105]  또는  ,

[2106] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다.

[2107] 실시형태 II-132. 실시형태 II-114에 있어서, 고리 A는 하기 구조를 갖는, 화합물:

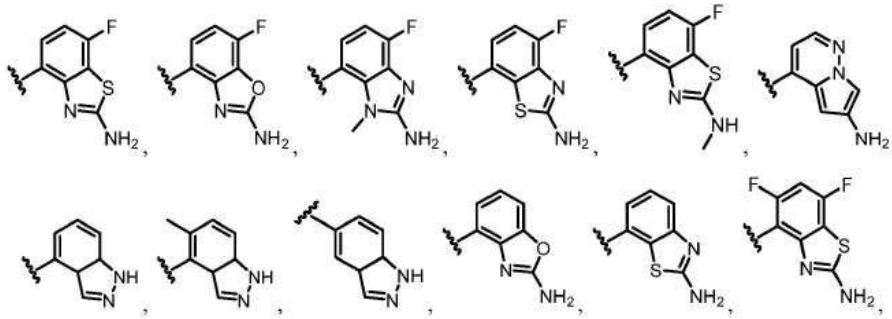
[2108] 

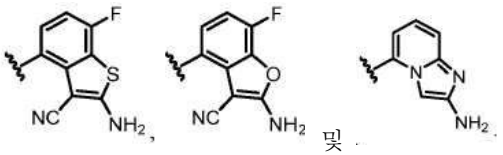
[2109]  또는

[2110] 

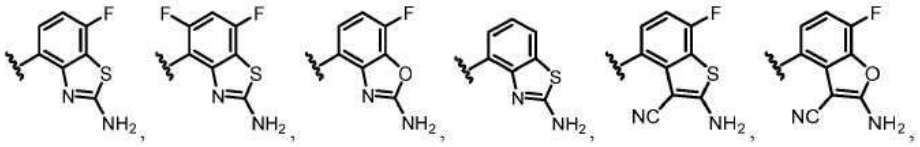
[2111] 실시형태 II-133. 실시형태 II-129 내지 II-132 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 적어도 2개의 질소 원자를 포함하고/하거나 아미노 모이어티를 포함하는 기로 치환되는, 화합물.

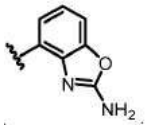
[2112] 실시형태 II-134. 실시형태 II-129 내지 II-133 중 어느 하나에 있어서, $R^{6}$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2113] 

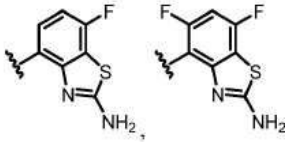
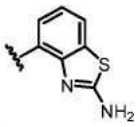
[2114]  및

[2115] 실시형태 II-135. 실시형태 II-134에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2116] 

[2117] 및  .

[2118] 실시형태 II-136. 실시형태 II-135에 있어서, $R^6$은,

[2119]  및  인, 화합물.

[2120] 실시형태 II-137. 실시형태 II-129 내지 II-136 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

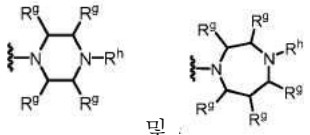
[2121] 실시형태 II-138. 실시형태 II-129 내지 II-136 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[2122] 실시형태 II-139. 실시형태 II-129 내지 II-138 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

[2123] 실시형태 II-140. 실시형태 II-129 내지 II-139 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

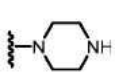
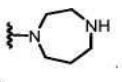
[2124] 실시형태 II-141. 실시형태 II-129에 있어서, 고리 A는 비치환되거나 또는 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 피페라진 또는 다이아제판인, 화합물.

[2125] 실시형태 II-142. 실시형태 II-141에 있어서, 고리 A는 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2126]  및 ,

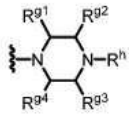
[2127] 여기서 각각의 $R^g$는 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되고, 그리고 $R^h$는 H, $C_{1-6}$알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)C_{1-6}$알킬$NH_2$로부터 선택된다.

[2128] 실시형태 II-143. 실시형태 II-142에 있어서, 고리 A는 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2129]  및  .

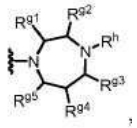
[2130] 실시형태 II-144. 실시형태 II-129에 있어서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 브리지형 헤테로사이클릭 고리계인, 화합물.

[2131] 실시형태 II-145. 실시형태 II-144에 있어서, 고리 A는 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2132] 

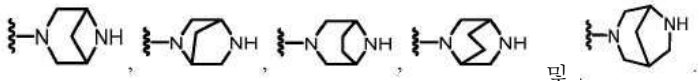
[2133] 여기서 (a) $R^{g1}$과 $R^{g3}$ 또는 (b) $R^{g2}$와 $R^{g3}$은 합쳐져서 4-6원을 함유하는 제2 고리를 형성하고, 그리고 제2 고리의 부분이 아닌 $R^{g1}$, $R^{g2}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g4}$ 중 임의의 것은 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되고; 그리고 $R^{h}$는 H, $C_{1-6}$알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)C_{1-6}$알킬$NH_2$로부터 선택된다.

[2134] 실시형태 II-146. 실시형태 II-144에 있어서, 고리 A는 하기로부터 선택되는, 화합물:

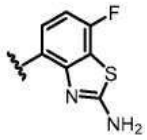
[2135]  ,

[2136] 여기서 $R^{g2}$와 $R^{g4}$는 합쳐져서 4-6원을 함유하는 제2 고리를 형성하고; $R^{g1}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g5}$는 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되고, 그리고 $R^{h}$는 H, $C_{1-6}$알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)C_{1-6}$알킬$NH_2$로부터 선택된다.

[2137] 실시형태 II-147. 실시형태 II-144에 있어서, 고리 A는 하기로부터 선택되는, 화합물:

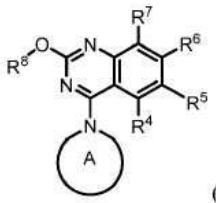
[2138] 

[2139] 실시형태 II-148. 실시형태 II-141 또는 II-147 중 어느 하나에 있어서, $R^{6}$은,

[2140]  인, 화합물.

[2141] 실시형태 II-149. 실시형태 II-141 또는 II-148 중 어느 하나에 있어서, $R^{7}$은 할로겐이고/이거나 $R^{4}$는 H인, 화합물.

[2142] 실시형태 II-150. 하기 화학식 IB2에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[2143] 
(IB2)

[2144] 식 중:

[2145] $R^{1}$은 $-OR^{8}$이고;

[2146] 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클이고;

[2147] $R^{4}$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터

선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2148] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2149] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[2150] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[2151] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[2152] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[2153] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2154] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2155] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2156] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2157] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2158] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

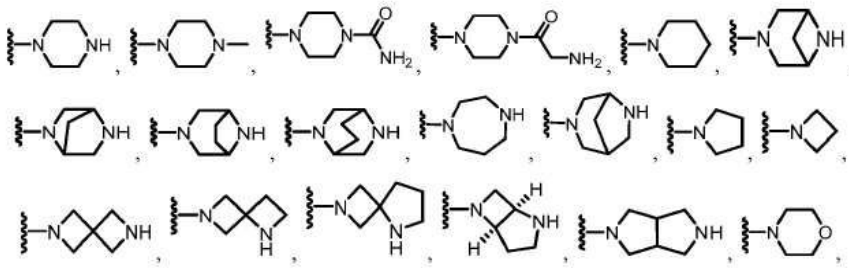
[2159] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

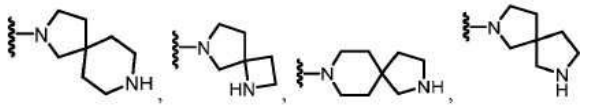
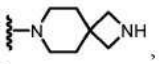
[2160] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[2161] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[2162] 실시형태 II-151. 실시형태 II-150에 있어서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클인, 화합물.

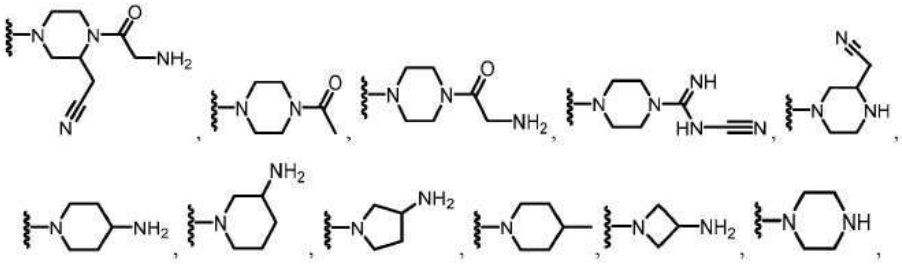
[2163] 실시형태 II-152. 실시형태 II-150에 있어서, 고리 A는 하기 구조를 갖는, 화합물:

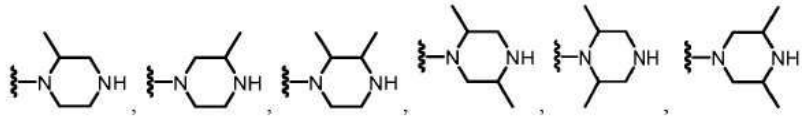
[2164] 

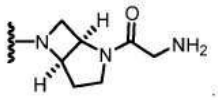
[2165]  또는  ,

[2166] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다.

[2167] 실시형태 II-153. 실시형태 II-150에 있어서, 고리 A는 하기 구조를 갖는, 화합물:

[2168] 

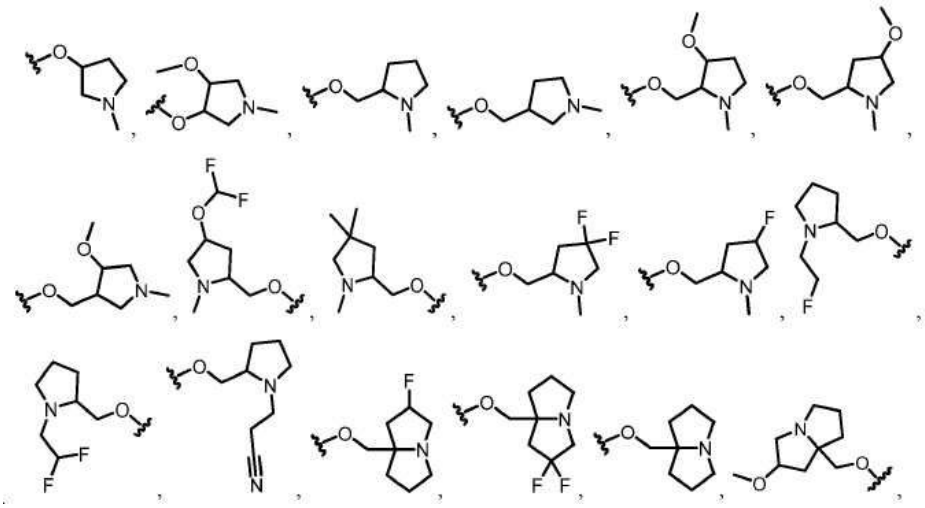
[2169]  또는

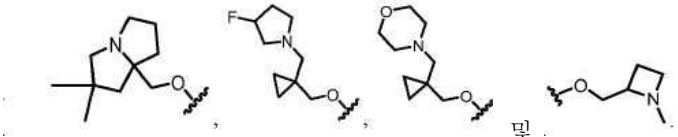
[2170] 

[2171] 실시형태 II-154. 실시형태 II-150 내지 II-153 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 적어도 2개의 질소 원자를 포함하고/하거나 아미노 모이어티를 포함하는 기로 치환되는, 화합물.

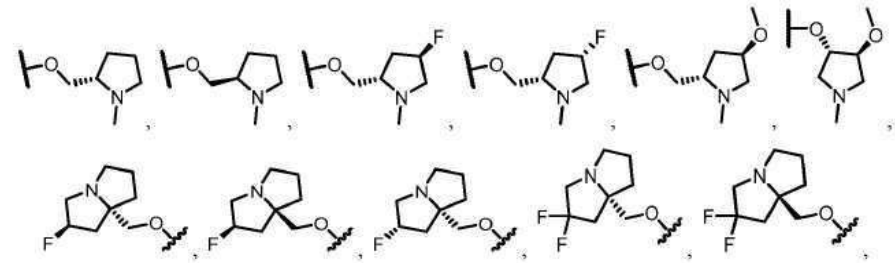
[2172] 실시형태 II-155. 실시형태 II-150 내지 II-154 중 어느 하나에 있어서, $R^{8}$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는 3-8원 헤테로사이클을 포함하는, 화합물.

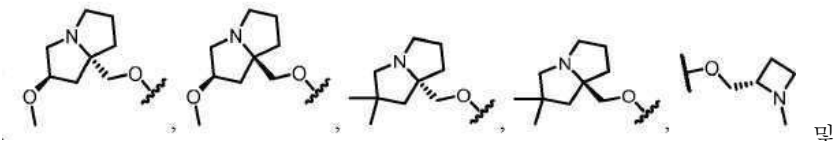
[2173] 실시형태 II-156. 실시형태 II-150 내지 II-154 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2174] 

[2175]  및

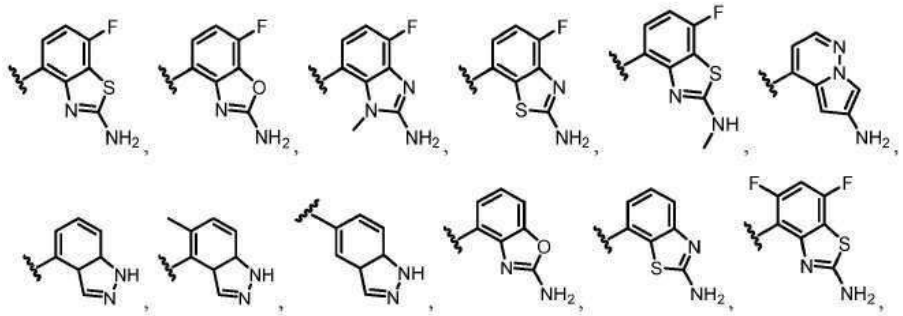
[2176] 실시형태 II-157. 실시형태 II-150 내지 II-154 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

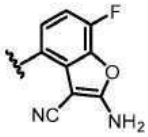
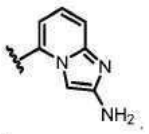
[2177] 

[2178]  및

[2179] 

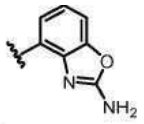
[2180] 실시형태 II-158. 실시형태 II-150 내지 II-157 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2181] 

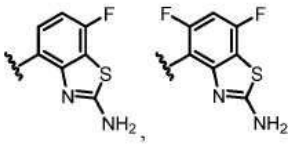
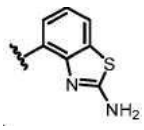
[2182]   및  .

[2183] 실시형태 II-159. 실시형태 II-158에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2184]  .

[2185] 및  .

[2186] 실시형태 II-160. 실시형태 II-159에 있어서, $R^6$은,

[2187]  및  인, 화합물.

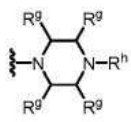
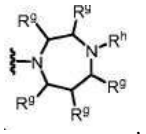
[2188] 실시형태 II-161. 실시형태 II-150 내지 II-160 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인.

[2189] 실시형태 II-162. 실시형태 II-150 내지 II-160 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[2190] 실시형태 II-163. 실시형태 II-150 내지 II-162 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

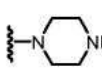
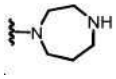
[2191] 실시형태 II-164. 실시형태 II-150 내지 II-163 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

[2192] 실시형태 II-165. 실시형태 II-150에 있어서, 고리 A는 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2193]  및  ,

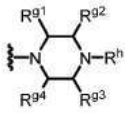
[2194] 여기서 각각의 $R^g$는 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되고, 그리고 $R^h$는 H, $C_{1-6}$알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)C_{1-6}$알킬$NH_2$로부터 선택된다.

[2195] 실시형태 II-166. 실시형태 II-165에 있어서, 고리 A는 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2196]  및  .

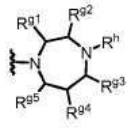
[2197] 실시형태 II-167. 실시형태 II-150에 있어서, 고리 A는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 브리지형 헤테로사이클릭 고리계인, 화합물.

[2198] 실시형태 II-168. 실시형태 II-167에 있어서, 고리 A는 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2199]  ,

[2200] 여기서 (a) $R^{g1}$과 $R^{g3}$ 또는 (b) $R^{g2}$와 $R^{g3}$은 합쳐져서 4-6원을 함유하는 제2 고리를 형성하고, 그리고 제2 고리의 부분이 아닌 $R^{g1}$, $R^{g2}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g4}$ 중 임의의 것은 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되고, 그리고 $R^{h}$는 H, $C_{1-6}$알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)C_{1-6}$알킬$NH_2$로부터 선택된다.

[2201] 실시형태 II-169. 실시형태 II-167에 있어서, 고리 A는 하기로부터 선택되는, 화합물:

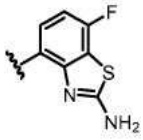
[2202]  ,

[2203] 여기서 $R^{g2}$와 $R^{g4}$는 합쳐져서 4-6원을 함유하는 제2 고리를 형성하고; $R^{g1}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g5}$는 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되고; 그리고 $R^{h}$는 H, $C_{1-6}$알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)C_{1-6}$알킬$NH_2$로부터 선택된다.

[2204] 실시형태 II-170. 실시형태 II-167에 있어서, 고리 A는 하기로부터 선택되는, 화합물:

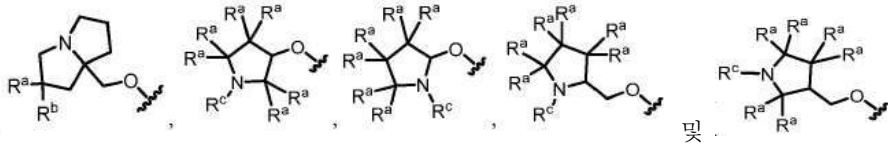
[2205]  , , ,  및 .

[2206] 실시형태 II-171. 실시형태 II-165 내지 II-170 중 어느 하나에 있어서, $R^{6}$은,

[2207]  인, 화합물.

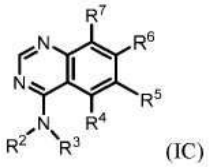
[2208] 실시형태 II-172. 실시형태 II-165 내지 II-171 중 어느 하나에 있어서, $R^{7}$은 할로겐이고/이거나 $R^{4}$는 H인, 화합물.

[2209] 실시형태 II-173. 실시형태 II-165 내지 II-172 중 어느 하나에 있어서, $R^{1}$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2210]  , , ,  및 ,

[2211] 여기서 각각의 $R^{a}$ 및 $R^{b}$는 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되고; 그리고 $R^{c}$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고, $R^{a}$ 및 $R^{c}$ 중 임의의 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다.

[2212] 실시형태 II-174. 하기 화학식 IC에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[2213]  (IC)

[2214] 식 중:

[2215] $R^2$는 H 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

[2216] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[2217] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[2218] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2219] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2220] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[2221] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[2222] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[2223] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[2224] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[2225] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2226] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2227] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2228] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2229] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[2230] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2231] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

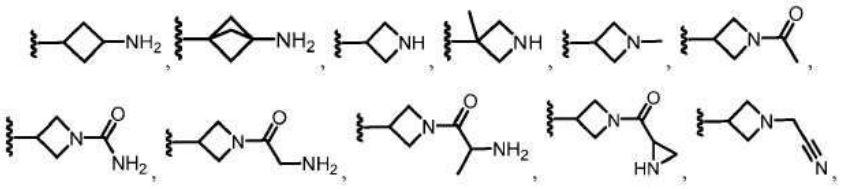
[2232] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, -$OC_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -$NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

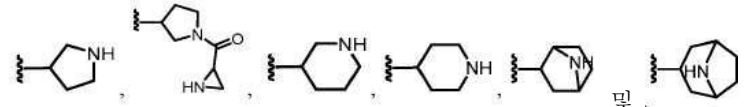
[2233] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, -$OC_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -$NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[2234] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[2235] 실시형태 II-175. 실시형태 II-174에 있어서, $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[2236] 실시형태 II-176. 실시형태 II-174에 있어서, $R^3$은,

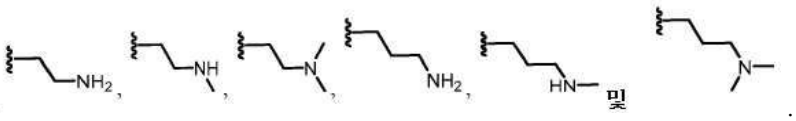
[2237] 

[2238]  로부터 선택되되,

[2239] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[2240] 실시형태 II-177. 실시형태 II-174에 있어서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

[2241] 실시형태 II-178. 실시형태 II-177에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

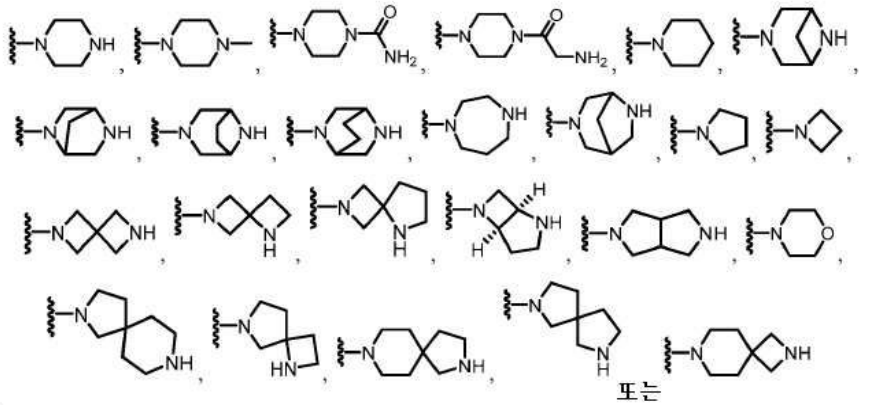
[2242] 

[2243] 실시형태 II-179. 실시형태 II-174에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-N($R^{17}$)C(O)$C_{1-6}$알킬N($R^{17}$)$_2$로부터 선택되는, 화합물.

[2244] 실시형태 II-180. 실시형태 II-174 내지 II-179 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 아미노 모이어티를 포함하는, 화합물.

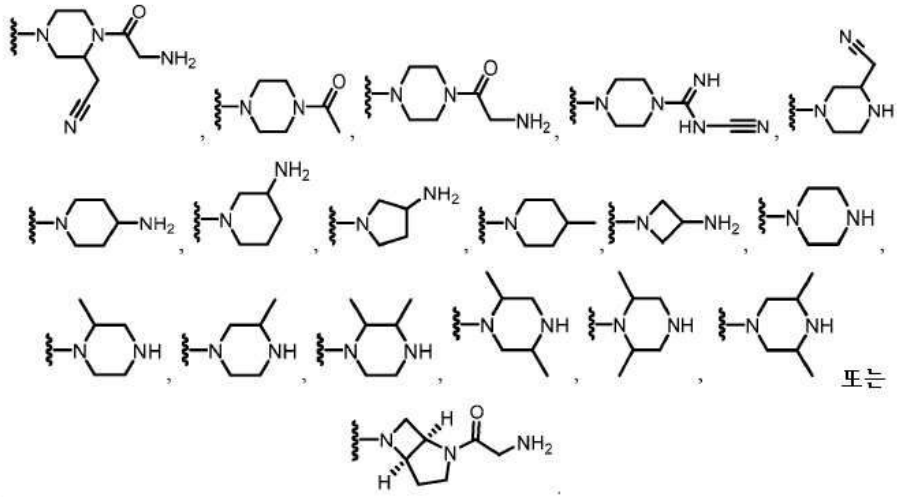
[2245] 실시형태 II-181. 실시형태 II-174에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

[2246] 실시형태 II-182. 실시형태 II-174에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

[2247] 
또는
.

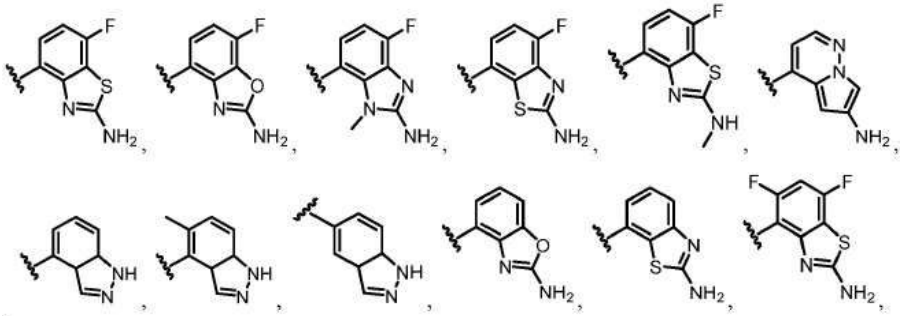
[2248] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다.

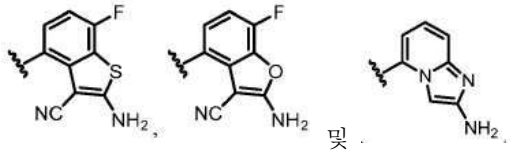
[2249] 실시형태 II-183. 실시형태 II-174에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

[2250] 
또는
.

[2251] 실시형태 II-184. 실시형태 II-181 또는 II-183 중 어느 하나에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, (i) 추가의 질소 원자를 포함하거나 또는 (ii) 아미노 모이어티를 포함하는 기로 치환된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

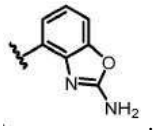
[2252] 실시형태 II-185. 실시형태 II-174 내지 II-184 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2253] 
.

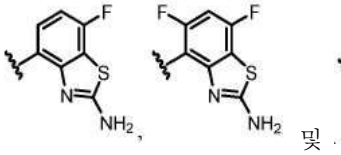
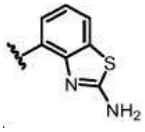
[2254] 
및 .

[2255] 실시형태 II-186. 실시형태 II-185에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2256] 

[2257] 및  .

[2258] 실시형태 II-187. 실시형태 II-186에 있어서, $R^6$은,

[2259]  및  인, 화합물.

[2260] 실시형태 II-188. 실시형태 II-174 내지 II-187 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

[2261] 실시형태 II-189. 실시형태 II-174 내지 II-187 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[2262] 실시형태 II-190. 실시형태 II-174 내지 II-189 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

[2263] 실시형태 II-191. 실시형태 II-174 내지 II-190 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

[2264] 실시형태 II-192. 화학식 ID에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[2265] 
(ID)

[2266] 식 중:

[2267] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[2268] $R^2$는 H 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

[2269] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[2270] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[2271] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤

테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2272] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2273] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[2274] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[2275] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[2276] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[2277] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[2278] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2279] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2280] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2281] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2282] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2283] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[2284] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2285] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

[2286] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2287] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[2288] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되고;

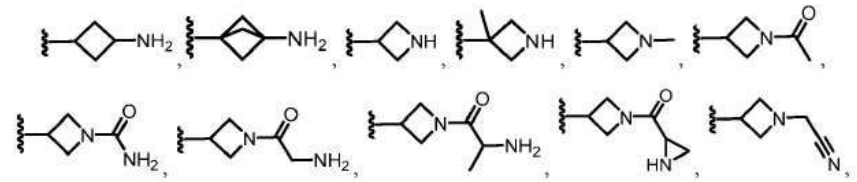
[2289] $R^{23}$은 $-N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{12})_2$로부터 선택되고;

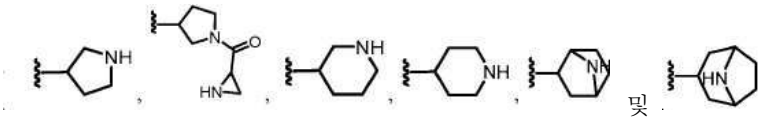
[2290] $R^{24}$, $R^{25}$ 및 $R^{26}$은 H, 할로겐, $-OR^{12}$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환되고; 그리고

[2291] 각각의 $R^{27}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐로부터 선택된다.

[2292] 실시형태 II-193. 실시형태 II-192에 있어서, $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[2293] 실시형태 II-194. 실시형태 II-193에 있어서, $R^3$은,

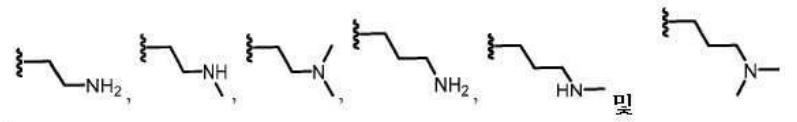
[2294] 

[2295]  및  로부터 선택되되,

[2296] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[2297] 실시형태 II-195. 실시형태 II-192에 있어서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

[2298] 실시형태 II-196. 실시형태 II-195에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

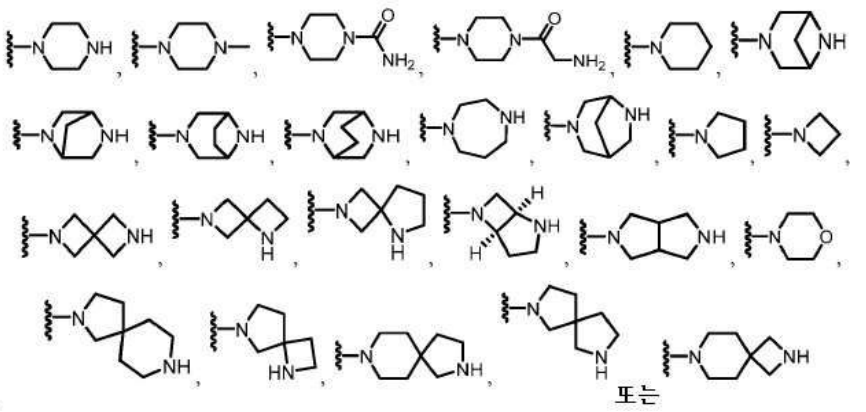
[2299] 

[2300] 실시형태 II-197. 실시형태 II-192에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬$N(R^{17})_2$로부터 선택되는, 화합물.

[2301] 실시형태 II-198. 실시형태 II-192 내지 II-197 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 아미노 모이어티를 포함하는, 화합물.

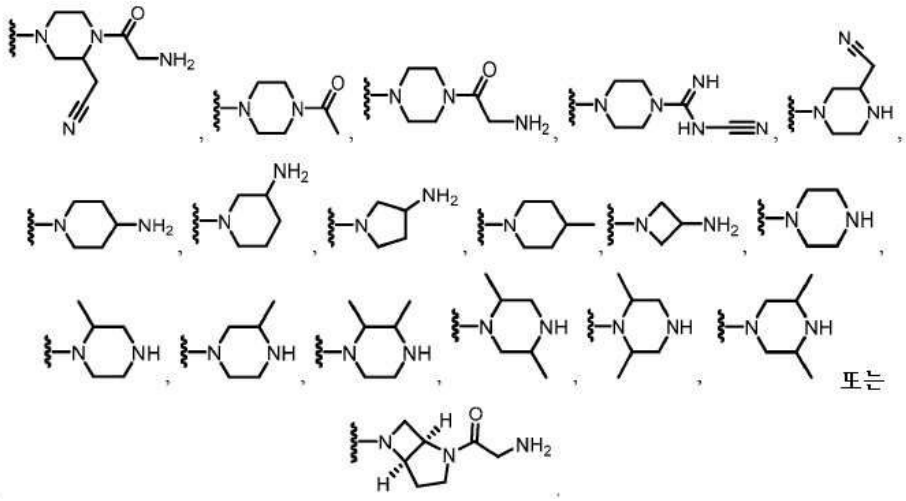
[2302] 실시형태 II-199. 실시형태 II-192에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

[2303] 실시형태 II-200. 실시형태 II-199에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

[2304] 


[2305] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다.

[2306] 실시형태 II-201. 실시형태 II-199에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

[2307] 

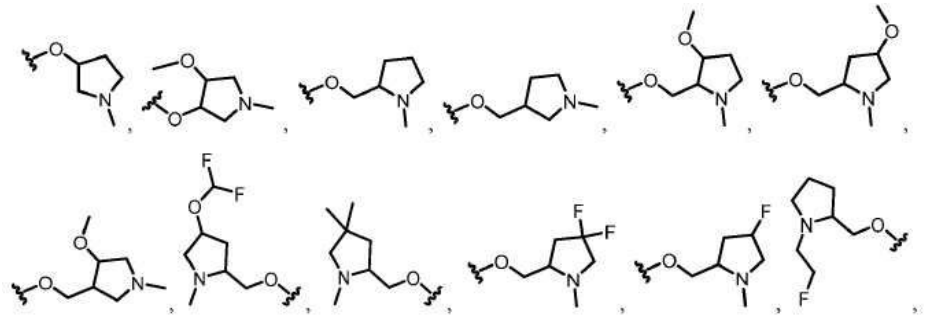

[2308] 실시형태 II-202. 실시형태 II-199 내지 II-201 중 어느 하나에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, (i) 추가의 질소 원자를 포함하거나 또는 (ii) 아미노 모이어티를 포함하는 기로 치환된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

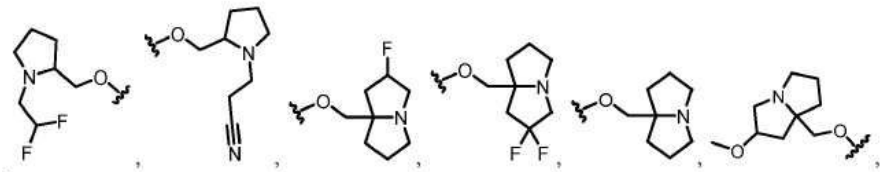
[2309] 실시형태 II-203. 실시형태 II-192 내지 II-202 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 H인, 화합물.

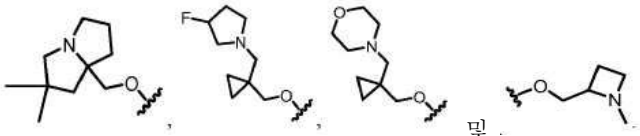
[2310] 실시형태 II-204. 실시형태 II-192 내지 II-202 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 $-OR^8$인, 화합물.

[2311] 실시형태 II-205. 실시형태 II-204에 있어서, $R^8$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는 3-8원 헤테로사이클을 포함하는, 화합물.

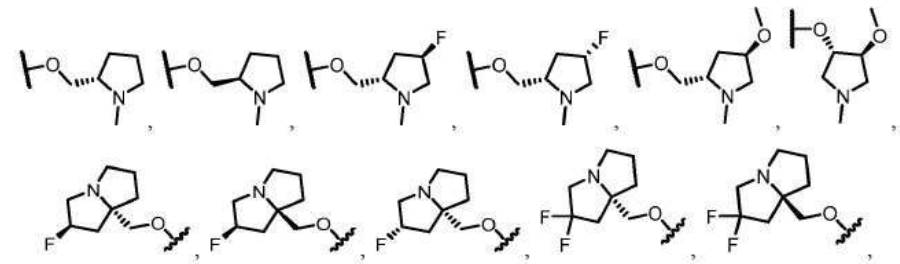
[2312] 실시형태 II-206. 실시형태 II-192 내지 II-202 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

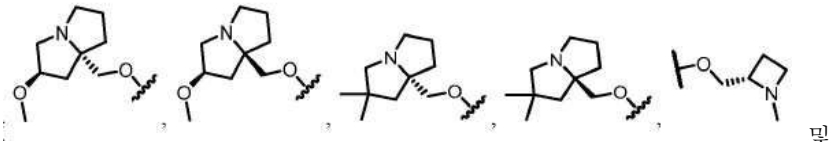
[2313] 

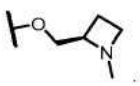
[2314] 

[2315]  및

[2316] 실시형태 II-207. 실시형태 II-192 내지 II-202 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

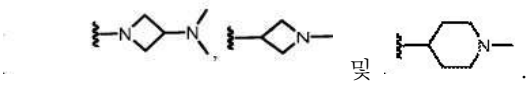
[2317] 

[2318]  및

[2319] 

[2320] 실시형태 II-208. 실시형태 II-192 내지 II-202 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클인, 화합물.

[2321] 실시형태 II-209. 실시형태 II-208에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2322]  및 .

[2323] 실시형태 II-210. 실시형태 II-192 내지 II-209 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

[2324] 실시형태 II-211. 실시형태 II-192 내지 II-209 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[2325] 실시형태 II-212. 실시형태 II-192 내지 II-211 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

[2326] 실시형태 II-213. 실시형태 II-192 내지 II-212 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

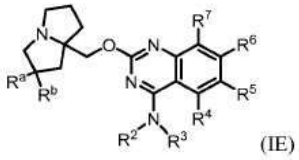
[2327] 실시형태 II-214. 실시형태 II-192 내지 II-213 중 어느 하나에 있어서, $R^{23}$은 $-N(R^{12})_2$인, 화합물.

[2328] 실시형태 II-215. 실시형태 II-214에 있어서, $R^{23}$은 $-NH_2$인, 화합물.

[2329] 실시형태 II-216. 실시형태 II-192 내지 II-215 중 어느 하나에 있어서, $R^{24}$는 할로겐인, 화합물.

[2330] 실시형태 II-217. 실시형태 II-192 내지 II-216 중 어느 하나에 있어서, $R^{25}$ 및 $R^{26}$은 H인, 화합물.

[2331] 실시형태 II-218. 하기 화학식 IE에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[2332] 
(IE)

[2333] 식 중:

[2334] $R^2$는 H, 3-6원 카보사이클 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, 3-6원 카보사이클 또는 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2335] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[2336] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[2337] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2338] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2339] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 카보사이클 또는 헤테로사이클이고;

[2340] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[2341] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[2342] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$,

$-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[2343] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[2344] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2345] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2346] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2347] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2348] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[2349] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2350] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

[2351] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2352] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2353] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되고; 그리고

[2354] $R^a$ 및 $R^b$는 독립적으로 할로겐, $-OR^{12}$, $C_{1-6}$알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다.

[2355] 실시형태 II-219. 실시형태 II-218에 있어서, $R^a$ 및/또는 $R^b$는 할로겐인, 화합물.

[2356] 실시형태 II-220. 실시형태 II-218 또는 II-219에 있어서, $R^a$ 및/또는 $R^b$는 $C_{1-6}$알킬 또는 $-OC_{1-6}$알킬이되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되는, 화합물.

[2357] 실시형태 II-221. 실시형태 II-218 내지 II-220 중 어느 하나에 있어서, $R^a$ 및/또는 $R^b$는 H인, 화합물.

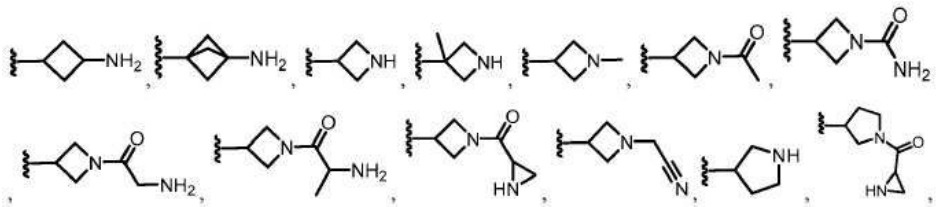
[2358] 실시형태 II-222. 실시형태 II-218 내지 II-221 중 어느 하나에 있어서, $R^2$는 H인, 화합물.

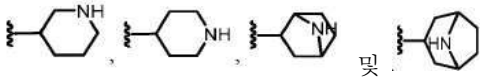
[2359] 실시형태 II-223. 실시형태 II-218 내지 II-221 중 어느 하나에 있어서, $R^2$는 $C_{1-6}$ 알킬 및 3-6원 카보사이클로부터 선택되는, 화합물.

[2360] 실시형태 II-224. 중 어느 하나에 있어서, 실시형태 II-218 내지 II-222 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬이되, $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되는, 화합물.

[2361] 실시형태 II-225. 실시형태 II-218 내지 II-222 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환된 카보사이클 또는 헤테로사이클인, 화합물.

[2362] 실시형태 II-226. 실시형태 II-218 내지 II-222 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은,

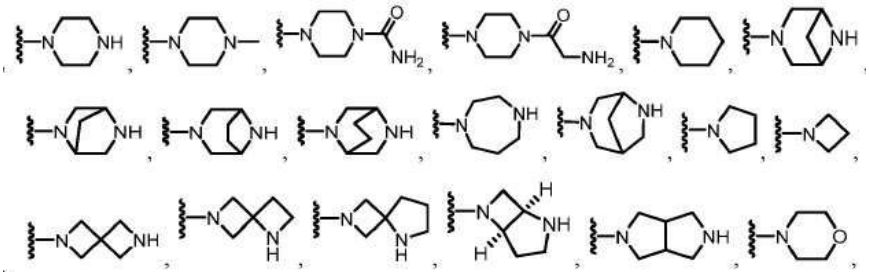
[2363] 

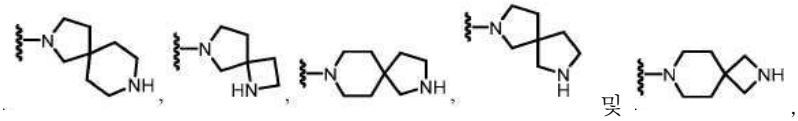
[2364]  및 로부터 선택되되,

[2365] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[2366] 실시형태 II-227. 실시형태 II-218 내지 II-221 중 어느 하나에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

[2367] 실시형태 II-228. 실시형태 II-218 내지 II-221 중 어느 하나에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하되:

[2368] 

[2369] 

[2370] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환되는, 화합물.

[2371] 실시형태 II-229. 실시형태 II-218 내지 II-228 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

[2372] 실시형태 II-230. 실시형태 II-218 내지 II-229 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 3-6원 카보사이클 또는 헤테로사이클인, 화합물.

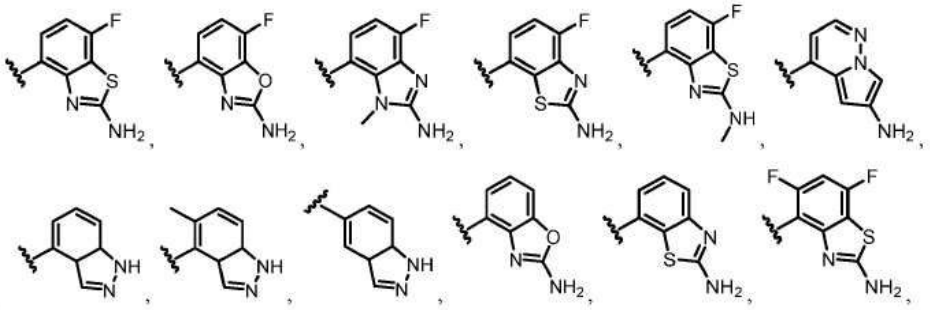
[2373] 실시형태 II-231. 실시형태 II-218 내지 II-229 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

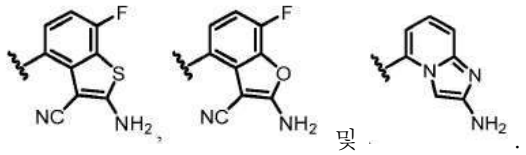
[2374] 실시형태 II-232. 실시형태 II-218 내지 II-229 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

[2375] 실시형태 II-233. 실시형태 II-218 내지 II-232 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

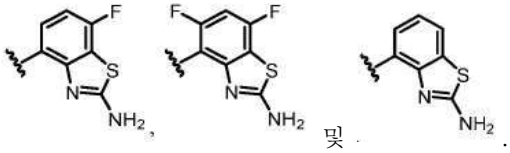
[2376] 실시형태 II-234. 실시형태 II-218 내지 II-233 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴인, 화합물.

[2377] 실시형태 II-235. 실시형태 II-234에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2378] 

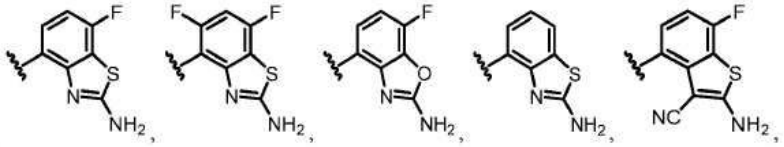
[2379] 

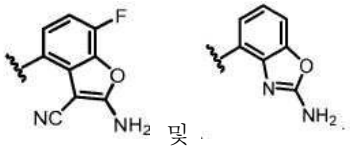
[2380] 실시형태 II-236. 실시형태 II-235에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2381] 

[2382] 실시형태 II-237. 실시형태 II-218에 있어서, (i) $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고 그리고 (ii) $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자(예컨대, 질소 원자)와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

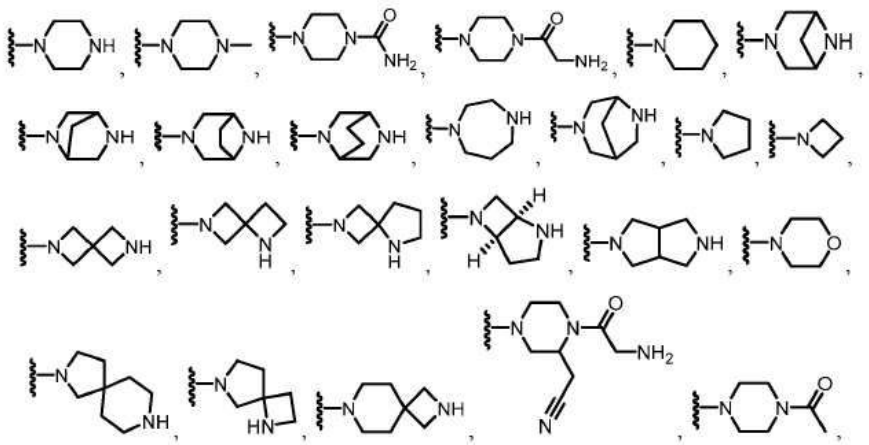
[2383] 실시형태 II-238. 실시형태 II-237에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

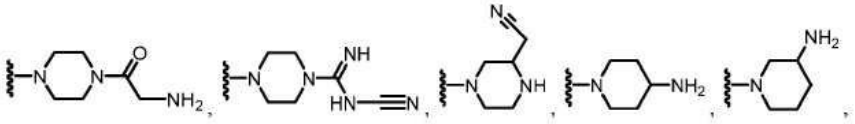
[2384] 

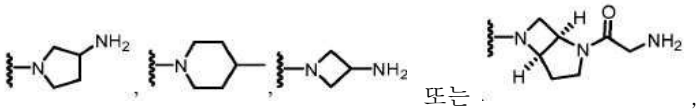
[2385] 

[2386] 실시형태 II-239. 실시형태 II-237 또는 II-238에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 브리지형 헤테로사이클릭 고리계를 형성하는, 화합물.

[2387] 실시형태 II-240. 실시형태 II-237 또는 II-238에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하되:

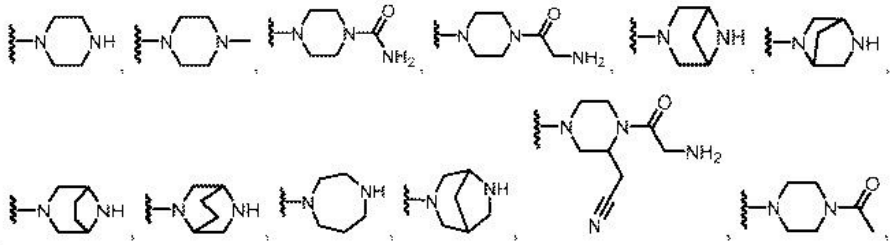
[2388] 

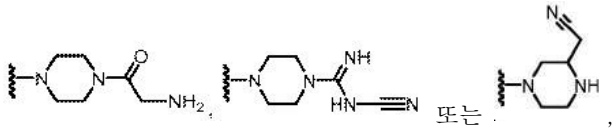
[2389] 

[2390] 

[2391] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환되는, 화합물.

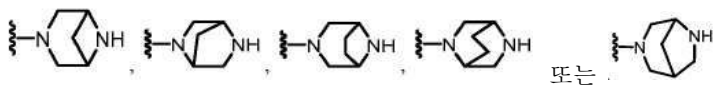
[2392] 실시형태 II-241. 실시형태 II-237 또는 II-238에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하되:

[2393] 

[2394] 

[2395] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환되는, 화합물.

[2396] 실시형태 II-242. 실시형태 II-237 또는 II-238에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하되:

[2397] 

[2398] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환되는, 화합물.

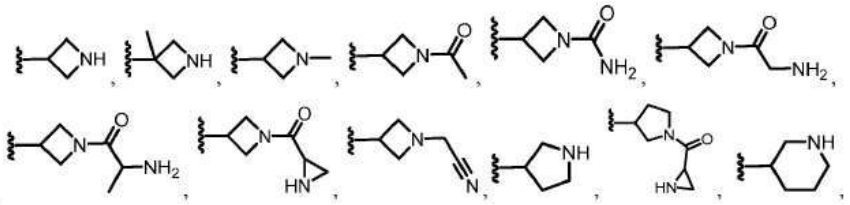
[2399] 실시형태 II-243. 실시형태 II-237 내지 II-242 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H이고/이거나 $R^7$은 할로겐인, 화합물.

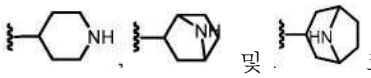
[2400] 실시형태 II-244. 실시형태 II-218에 있어서, (i) $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고; (ii) $R^2$는 H, $C_{1-6}$ 알킬 및 3-6원 카보사이클로부터 선택되되, $C_{1-6}$ 알킬 또는 3-6원 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고; 그리고 (iii) $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬이되, $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되는, 화합물.

[2401] 실시형태 II-245. 실시형태 II-218에 있어서, (i) $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고; (ii) $R^2$는 H, $C_{1-6}$ 알킬 및 3-6원 카보사이클로부터 선택되되, $C_{1-6}$ 알킬 또는 3-6원 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고; 그리고 (iii) $R^3$은 카보사이클이되, 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[2402] 실시형태 II-246. 실시형태 II-218에 있어서, (i) $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고; (ii) $R^2$는 H, $C_{1-6}$ 알킬 및 3-6원 카보사이클로부터 선택되되, $C_{1-6}$ 알킬 또는 3-6원 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고; 그리고 (iii) $R^3$은 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

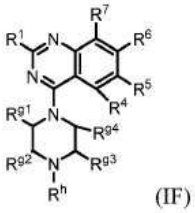
[2403] 실시형태 II-247. 실시형태 II-246에 있어서, $R^3$은,

[2404] 

[2405]  및  로부터 선택되되,

[2406] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[2407] 실시형태 II-248. 하기 화학식 IF에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[2408] 
(IF)

[2409] 식 중:

[2410] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[2411] $R^{g1}$, $R^{g2}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g4}$는 각각 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되거나; 또는 (a) $R^{g1}$과 $R^{g3}$ 또는 (b) $R^{g2}$와 $R^{g3}$은 합쳐져서 4-6원을 함유하는 제2 고리를 형성하고, 그리고 제2 고리의 부분이 아닌 $R^{g1}$, $R^{g2}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g4}$ 중 임의의 것은 독립적으로 H 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되고, 그리고 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2412] $R^h$는 H, $C_{1-6}$알킬, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)C_{1-6}$알킬$NH_2$로부터 선택되고;

[2413] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2414] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2415] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 카보사이클 또는 헤테로사이클이고;

[2416] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[2417] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[2418] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[2419] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알케닐은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2420] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2421] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2422] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2423] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2424] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[2425] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[2426] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알케닐 및 H로부터 선택된다.

[2427] 실시형태 II-249. 실시형태 II-248에 있어서, $R^{g1}$, $R^{g2}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g4}$ 중 적어도 1개는 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

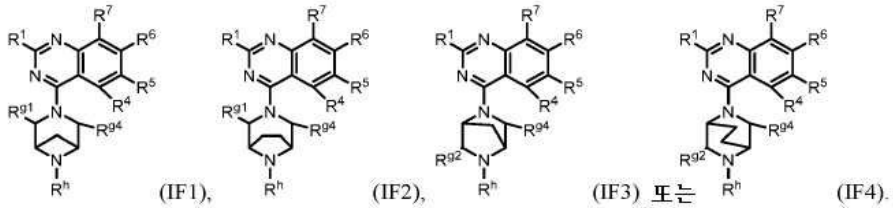
[2428] 실시형태 II-250. 실시형태 II-248에 있어서, $R^{g1}$, $R^{g2}$, $R^{g3}$ 및 $R^{g4}$ 중 적어도 2개는 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

[2429] 실시형태 II-251. 실시형태 II-248에 있어서, $R^{g1}$과 $R^{g3}$은 합쳐져서 4-6원을 함유하는 제2 고리를 형성하는, 화합물.

[2430] 실시형태 II-252. 실시형태 II-248에 있어서, $R^{g2}$와 $R^{g3}$은 합쳐져서 4-6원을 함유하는 제2 고리를 형성하는, 화합물.

[2431] 실시형태 II-253. 실시형태 II-248 내지 II-252 중 어느 하나에 있어서, $R^{h}$는 H인, 화합물.

[2432] 실시형태 II-254. 실시형태 II-248 내지 II-253 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 하기 구조를 갖는, 화합물:

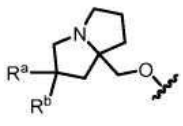
[2433]  (IF1), (IF2), (IF3) 또는 (IF4).

[2434] 실시형태 II-255. 실시형태 II-254에 있어서, $R^{h}$는 H인, 화합물.

[2435] 실시형태 II-256. 실시형태 II-248 내지 II-255 중 어느 하나에 있어서, $R^{1}$은 $-OR^{8}$인, 화합물.

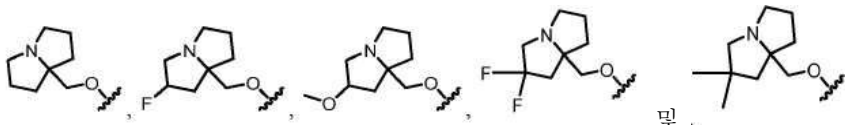
[2436] 실시형태 II-257. 실시형태 II-256에 있어서, $R^{8}$은 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클이되, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클 중 헤테로사이클은 N, O 및 S로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 4-8원을 포함하는, 화합물.

[2437] 실시형태 II-258. 실시형태 II-257에 있어서, $R^{1}$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

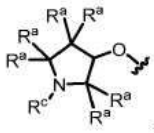
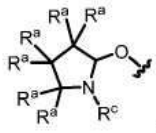
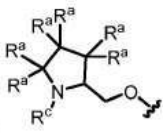
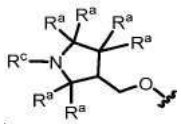
[2438]  ,

[2439] 여기서 $R^{a}$ 및 $R^{b}$는 각각 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택된다.

[2440] 실시형태 II-259. 실시형태 II-258에 있어서, $R^{1}$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

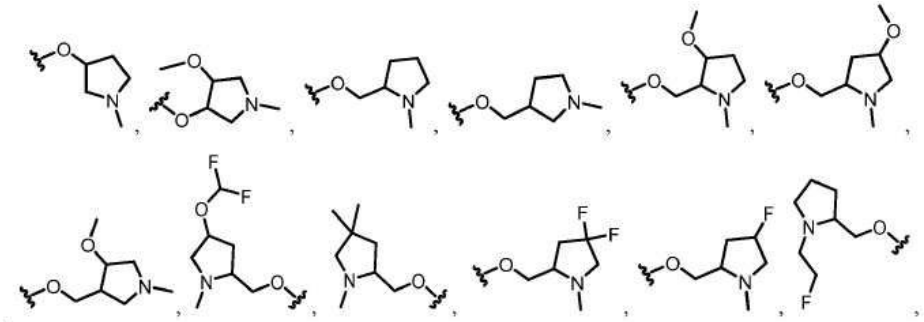
[2441]  , , ,  및 .

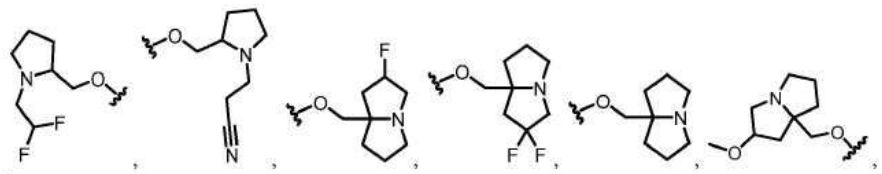
[2442] 실시형태 II-260. 실시형태 II-257에 있어서, $R^{1}$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

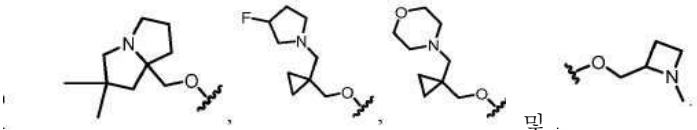
[2443]  ,  ,  및  ,

[2444] 여기서 각각의 $R^{a}$는 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되고; 그리고 $R^{c}$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다.

[2445] 실시형태 II-261. 실시형태 II-257에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

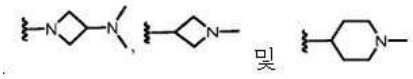
[2446] 

[2447] 

[2448]  및

[2449] 실시형태 II-262. 실시형태 II-248 내지 II-255 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는, 화합물.

[2450] 실시형태 II-263. 실시형태 II-262에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2451]  및 .

[2452] 실시형태 II-264. 실시형태 II-248 내지 II-255 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 H인, 화합물.

[2453] 실시형태 II-265. 실시형태 II-248 내지 II-264 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

[2454] 실시형태 II-266. 실시형태 II-248 내지 II-265 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 3-6원 카보사이클 또는 3-6원 헤테로사이클인, 화합물.

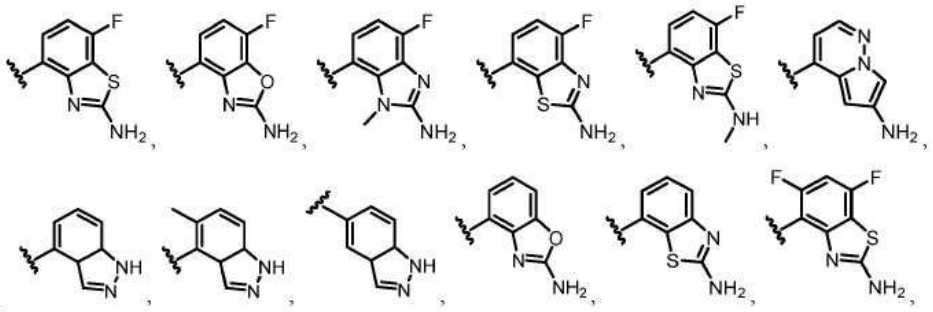
[2455] 실시형태 II-267. 실시형태 II-248 내지 II-265 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

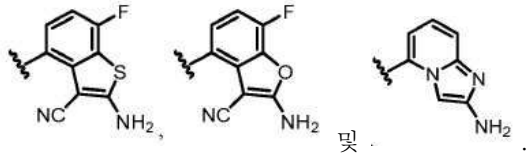
[2456] 실시형태 II-268. 실시형태 II-248 내지 II-265 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 $-OR^{12}$로부터 선택되되, $R^{12}$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

[2457] 실시형태 II-269. 실시형태 II-248 내지 II-265 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐인, 화합물.

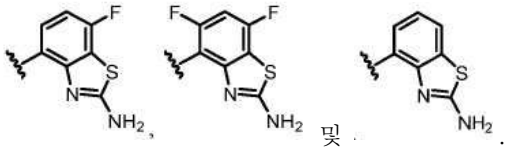
[2458] 실시형태 II-270. 실시형태 II-248 내지 II-269 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴인, 화합물.

[2459] 실시형태 II-271. 실시형태 II-248 내지 II-269 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

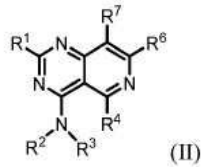
[2460] 

[2461] 

[2462] 실시형태 II-272. 실시형태 II-271에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2463] 

[2464] 실시형태 II-273. 화학식 II에 따른 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[2465] 

[2466] 식 중:

[2467] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[2468] $R^2$는 H 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

[2469] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[2470] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[2471] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2472] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴이고;

[2473] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[2474] $R^8$은 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[2475] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[2476] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[2477] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[2478] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2479] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2480] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2481] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2482] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[2483] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2484] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

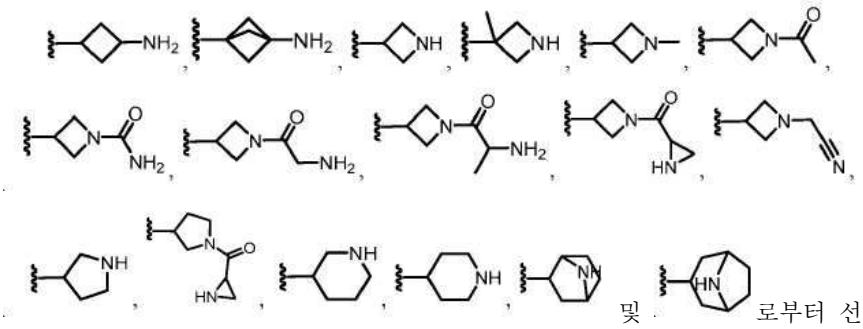
[2485] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2486] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[2487] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[2488] 실시형태 II-274. 실시형태 II-273에 있어서, $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

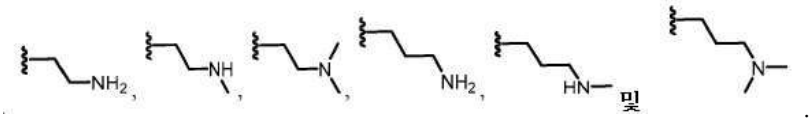
[2489] 실시형태 II-275. 실시형태 II-274에 있어서, $R^3$은,

[2490] 
로부터 선택되되,

[2491] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[2492] 실시형태 II-276. 실시형태 II-273에 있어서, $R^3$은 1개 이상의 $R^9$로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물.

[2493] 실시형태 II-277. 실시형태 II-276에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

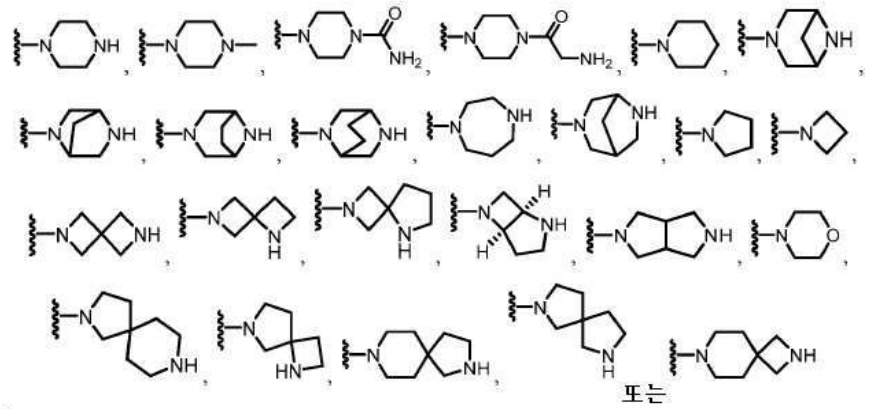
[2494] 

[2495] 실시형태 II-278. 실시형태 II-276에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬$N(R^{17})_2$로부터 선택되는, 화합물.

[2496] 실시형태 II-279. 실시형태 II-273 내지 II-278 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 아미노 모이어티를 포함하는, 화합물.

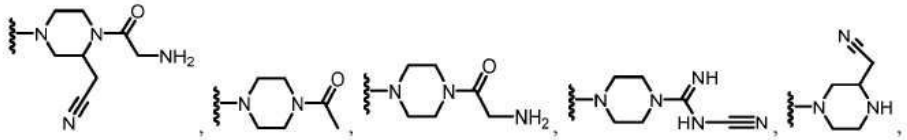
[2497] 실시형태 II-280. 실시형태 II-273에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 4-6원 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

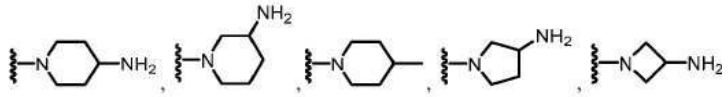
[2498] 실시형태 II-281. 실시형태 II-273에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

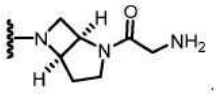
[2499] 
또는

[2500] 고리는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된다.

[2501] 실시형태 II-282. 실시형태 II-273에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

[2502] 

[2503]  및

[2504] 

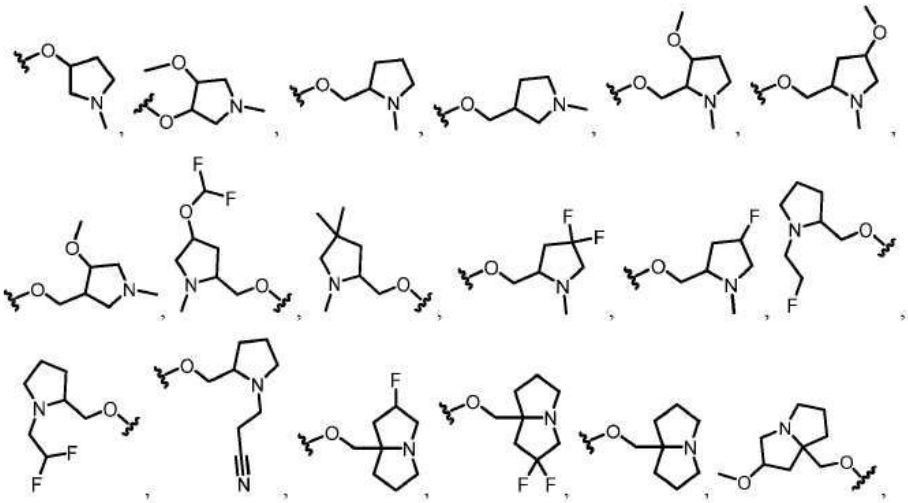
[2505] 실시형태 II-283. 실시형태 II-280 내지 II-282 중 어느 하나에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, (i) 추가의 질소 원자를 포함하고/하거나 (ii) 아미노 모이어티를 포함하는 기로 치환된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

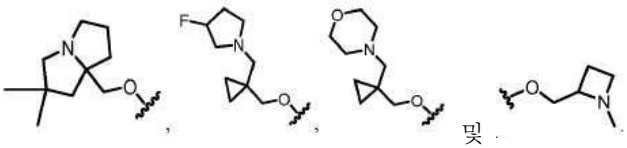
[2506] 실시형태 II-284. 실시형태 II-273 내지 II-283 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 H인, 화합물.

[2507] 실시형태 II-285. 실시형태 II-273 내지 II-283 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 $-OR^8$인, 화합물.

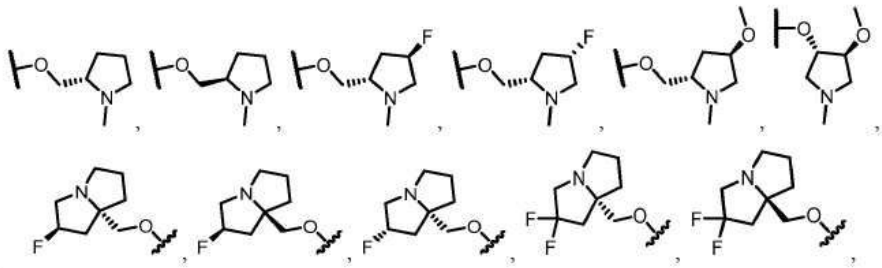
[2508] 실시형태 II-286. 실시형태 II-285에 있어서, $R^8$은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환된 3-8원 헤테로사이클을 포함하는, 화합물.

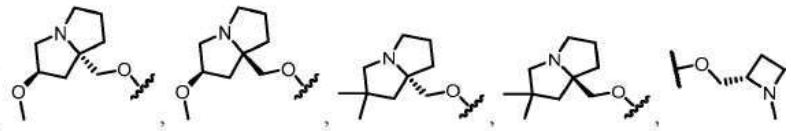
[2509] 실시형태 II-287. 실시형태 II-273 내지 II-283 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

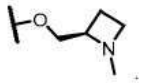
[2510] 

[2511]  및

[2512] 실시형태 II-288. 실시형태 II-273 내지 II-283 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

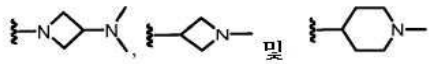
[2513] 

[2514]  및

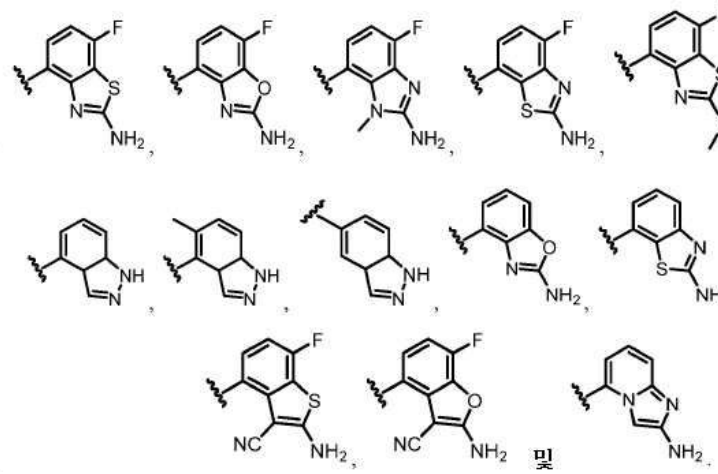
[2515]  .

[2516] 실시형태 II-289. 실시형태 II-273 내지 II-283 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환된, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클인, 화합물.

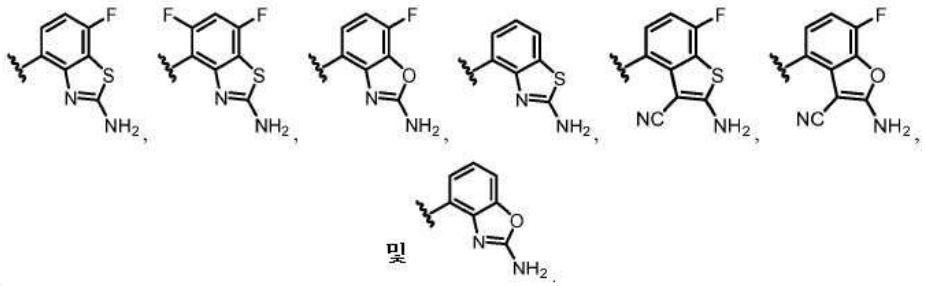
[2517] 실시형태 II-290. 실시형태 II-289에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2518]  .

[2519] 실시형태 II-291. 실시형태 II-273 내지 II-290 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

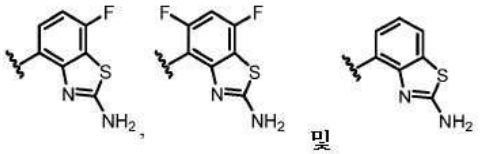
[2520] 

[2521] 실시형태 II-292. 실시형태 II-291에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:



[2522] 및 .

[2523] 실시형태 II-293. 실시형태 II-292에 있어서, $R^6$은,



[2524] 및 인, 화합물.

[2525] 실시형태 II-294. 실시형태 II-273 내지 II-293 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 H인, 화합물.

[2526] 실시형태 II-295. 실시형태 II-273 내지 II-293 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[2527] 실시형태 II-296. 실시형태 II-273 내지 II-295 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐인, 화합물.

[2528] 실시형태 II-297. 표 2 내지 4 중 어느 하나에 나타낸 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체.

[2529] 실시형태 II-298. 실시형태 II-297에 있어서, 화합물은 표 2에 나타낸, 화합물.

[2530] 실시형태 II-299. 실시형태 II-297에 있어서, 화합물은 표 3에 나타낸, 화합물.

[2531] 실시형태 II-300. 실시형태 II-297에 있어서, 화합물은 표 4에 나타낸, 화합물.

[2532] 실시형태 II-301. 표 7 또는 8에 나타낸 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체.

[2533] 실시형태 II-302. 실시형태 II-301에 있어서, 화합물은 표 7에 나타낸, 화합물.

[2534] 실시형태 II-303. 실시형태 II-301에 있어서, 화합물은 표 8에 나타낸, 화합물.

[2535] 실시형태 II-304. 실시형태 II-1 또는 II-303 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

[2536] 실시형태 II-305. 의약으로서 사용하기 위한, 실시형태 II-1 또는 II-303 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체.

[2537] 실시형태 II-306. 실시형태 II-305에 있어서 의약은 G12D 돌연변이를 갖는 KRAS의 저해에 의해 개선된 질환, 장애 또는 병태의 예방 또는 치료에 유용한, 화합물.

[2538] 실시형태 II-307. 실시형태 II-305 또는 II-306에 있어서, 의약은 암의 예방 또는 치료에 유용한, 화합물.

[2539] 실시형태 II-308. 실시형태 II-307에 있어서, 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[2540] 실시형태 II-309. 질환, 장애 또는 병태의 치료에 사용하기 위한, 실시형태 II-1 또는 II-303 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체.

[2541] 실시형태 II-310. 실시형태 II-309에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 암인, 화합물.

[2542] 실시형태 II-311. 실시형태 II-310에 있어서, 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[2543] 실시형태 II-312. 실시형태 II-309 내지 II-311 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환, 장애 또는 병태의 치료에 사용되는, 화합물.

[2544] 실시형태 II-313. 의약의 제조에 사용하기 위한, 실시형태 II-1 또는 II-303 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체.

[2545] 실시형태 II-314. 실시형태 II-313에 있어서, 의약은 G12D 돌연변이를 갖는 KRAS의 저해에 의해 개선된 질환, 장애 또는 병태의 예방 또는 치료에 유용한, 화합물.

[2546] 실시형태 II-315. 실시형태 II-313 또는 II-314에 있어서, 의약은 암의 치료에 유용한, 화합물.

[2547] 실시형태 II-316. 실시형태 II-315에 있어서, 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[2548] 실시형태 II-317. 치료적 유효량의 실시형태 II-1 또는 II-303 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[2549] 실시형태 II-318. 실시형태 II-317에 있어서, 대상체는 G12D 돌연변이를 갖는 KRAS의 저해에 의해 개선된 질환, 장애 또는 병태를 갖는, 방법.

[2550] 실시형태 II-319. 실시형태 II-317 또는 II-318에 있어서, 대상체는 암을 갖는, 방법.

[2551] 실시형태 II-320. 실시형태 II-319에 있어서, 대상체는 이전에 암으로 진단된 적이 있는, 방법.

[2552] 실시형태 II-321. 실시형태 II-319에 있어서, 상기 대상체는 이전에 암에 대한 치료 요법을 받은 적인 있는, 방법.

[2553] 실시형태 II-322. 실시형태 II-319에 있어서, 대상체는 이미 암으로부터 관해에 들어간 적이 있는, 방법.

[2554] 실시형태 II-323. 실시형태 II-319 내지 II-322 중 어느 하나에 있어서, 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[2555] 실시형태 II-324. 실시형태 II-317 내지 II-323 중 어느 하나에 있어서, 화합물, 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체는 추가의 치료제와 조합하여 투여되는, 방법.

[2556] 실시형태 II-325. 암 치료용 의약의 제조를 위한, 실시형태 II-1 내지 II-303 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체의 용도.

[2557] 실시형태 II-326. 실시형태 II-325에 있어서, 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

[2558] 실시형태 II-327. KRAS 단백질을 실시형태 II-1 또는 II-303 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

[2559] 실시형태 II-328. 실시형태 II-327에 있어서, KRAS 단백질을 화합물과 접촉시키는 것은 KRAS를 조절하는, 방법.

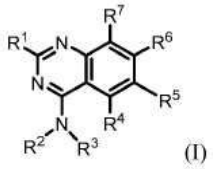
[2560] 실시형태 II-329. 실시형태 II-327 또는 II-328에 있어서, KRAS 단백질은 G12D 돌연변이를 갖는, 방법.

[2561] 실시형태 II-330. 실시형태 II-327 내지 II-329 중 어느 하나에 있어서, KRAS 단백질은 활성 상태인, 방법.

[2562] 실시형태 II-331. 실시형태 II-327 내지 II-329 중 어느 하나에 있어서, KRAS 단백질은 불활성 상태인, 방법.

[2563] 실시형태 II-332. 실시형태 II-1 내지 II-303 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염).

[2564] 실시형태 III-1. 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[2565] 
(I)

[2566] 식 중:

[2567] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[2568] $R^2$는 H 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

[2569] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[2570] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[2571] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2572] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2573] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 카보사이클 또는 헤테로사이클이고;

[2574] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[2575] $R^8$은 H, 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[2576] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[2577] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[2578] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[2579] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환

되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2580] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2581] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2582] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2583] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2584] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[2585] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

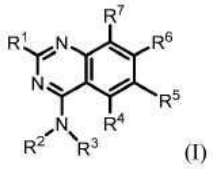
[2586] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

[2587] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2588] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[2589] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[2590] 실시형태 III-2. 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체:

[2591] 
(I)

[2592] 식 중:

[2593] $R^1$은 $-OR^8$, 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클 및 H로부터 선택되되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고;

[2594] $R^2$는 H, 3-6원 카보사이클 및 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, 3-6원 카보사이클 또는 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2595] $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되고, 그리고 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되거나;

[2596] 또는 $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

[2597] $R^4$는 H, 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터

선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2598] $R^5$는 할로겐, $-OR^{12}$, -CN, $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알켄일, $C_{2-6}$알킨일, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되고;

[2599] $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 카보사이클 또는 헤테로사이클이고;

[2600] $R^7$은 할로겐, $-OR^{12}$, -CN 및 H로부터 선택되고;

[2601] $R^8$은 H, 헤테로사이클 및 알킬헤테로사이클로부터 선택되되, 헤테로사이클 또는 알킬헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되고, 그리고 임의의 알킬헤테로사이클 중 알킬 모이어티는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고;

[2602] 각각의 $R^9$는 독립적으로 $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{17}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{18}$로 치환되고;

[2603] 각각의 $R^{10}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[2604] 각각의 $R^{11}$은 독립적으로 $-N(R^{19})_2$, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)N(R^{19})_2$, $-C(O)(C_{1-6}$알킬$)N(R^{19})_2$, $-(C_{1-6}$알킬$)C(O)N(R^{19})_2$, $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{20}$으로 치환되고;

[2605] 각각의 $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$ 알켄일은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2606] 각각의 $R^{13}$은 독립적으로 $-OR^{22}$, -CN, $-N(R^{22})_2$ 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2607] 각각의 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2608] 각각의 $R^{15}$는 독립적으로 할로겐, $N(R^{12})_2$ 및 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2609] 각각의 $R^{16}$은 독립적으로 할로겐, $-N(R^{12})_2$, $C_{1-6}$알킬 및 $-OR^{12}$로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고;

[2610] 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되고;

[2611] 각각의 $R^{18}$은 독립적으로 -OH, $-OC_{1-6}$알킬, -CN, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2612] 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{21}$로 치환되고;

[2613] 각각의 $R^{20}$은 독립적으로 -OH, -$OC_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -$NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[2614] 각각의 $R^{21}$은 독립적으로 -OH, -$OC_{1-6}$알킬, -CN, -$NH_2$, -$NHC_{1-6}$알킬 및 할로겐으로부터 선택되고; 그리고

[2615] 각각의 $R^{22}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택된다.

[2616] 실시형태 III-3. 실시형태 III-1 또는 III-2에 있어서, $R^1$은 -$OR^8$인, 화합물.

[2617] 실시형태 III-4. 실시형태 III-3에 있어서, $R^8$은 헤테로사이클인, 화합물.

[2618] 실시형태 III-5. 실시형태 III-3에 있어서, $R^8$은 알킬헤테로사이클인, 화합물.

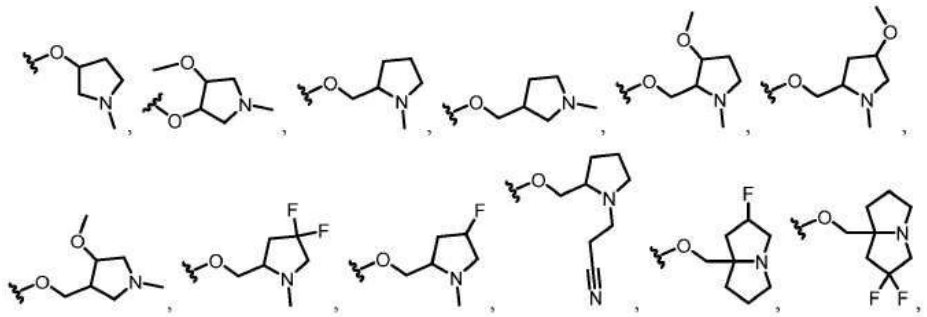
[2619] 실시형태 III-6. 실시형태 III-4 또는 III-5에 있어서, $R^8$은, (i) N, O 및 S로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 4-8원을 포함하고/하거나 (ii) 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는, 헤테로사이클인, 화합물

[2620] 실시형태 III-7. 실시형태 III-4 내지 III-6 중 어느 하나에 있어서, 헤테로사이클은 1개 이상의 $R^{16}$ 치환체를 포함하는, 화합물

[2621] 실시형태 III-8. 실시형태 III-7에 있어서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 -$OR^{12}$이되, $R^{12}$는 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬, $C_{2-6}$ 알켄일 및 H로부터 선택되는, 화합물.

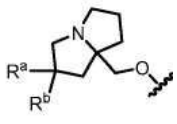
[2622] 실시형태 III-9. 실시형태 III-8에 있어서, 적어도 1개의 $R^{16}$은 -$OCH_3$인, 화합물.

[2623] 실시형태 III-10. 실시형태 III-1에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2624] 

[2625]  및 .

[2626] 실시형태 III-11. 실시형태 III-2에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2627]  ,

[2628] 여기서 $R^a$ 및 $R^b$는 각각 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$알킬, -$OR^{12}$ 및 H로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된다.

[2629] 실시형태 III-12. 실시형태 III-11에 있어서, $R^a$는 할로겐(예컨대, F)인, 화합물.

[2630] 실시형태 III-13. 실시형태 III-11에 있어서, $R^a$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬인, 화합물

[2631] 실시형태 III-14. 실시형태 III-11에 있어서, $R^a$는 $-OC_{1-6}$알킬인, 화합물.

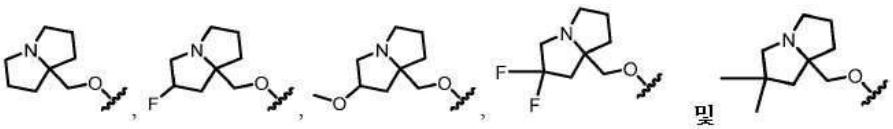
[2632] 실시형태 III-15. 실시형태 III-11에 있어서, $R^a$는 H인, 화합물.

[2633] 실시형태 III-16. 실시형태 III-11 또는 III-15 중 어느 하나에 있어서, $R^b$는 할로겐(예컨대, F)인, 화합물.

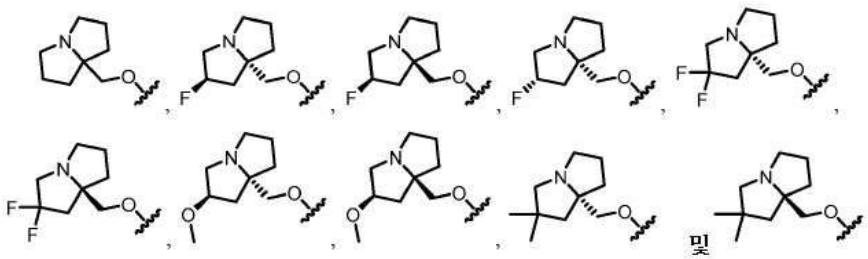
[2634] 실시형태 III-17. 실시형태 III-11 또는 III-15 중 어느 하나에 있어서, $R^b$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬인, 화합물.

[2635] 실시형태 III-18. 실시형태 III-11 또는 III-15 중 어느 하나에 있어서, $R^b$는 H인, 화합물.

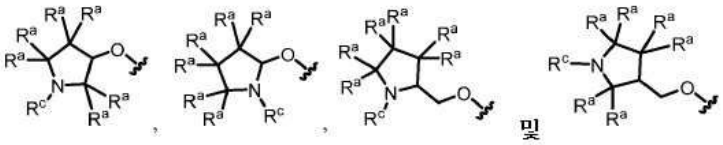
[2636] 실시형태 III-19. 실시형태 III-2에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2637] 

[2638] 실시형태 III-20. 실시형태 III-2에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

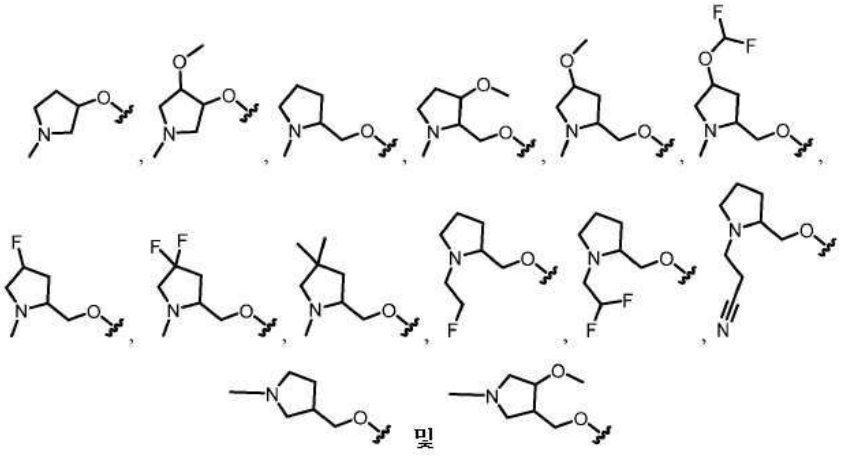
[2639] 

[2640] 실시형태 III-21. 실시형태 III-2에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

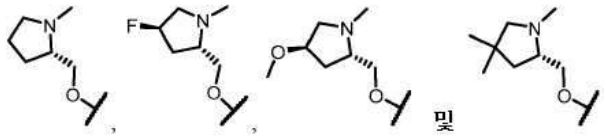
[2641] 

[2642] 여기서 각각의 $R^a$는 독립적으로 할로겐, $C_{1-6}$ 알킬, $-OR^{12}$ 및 H로부터 선택되고; 그리고 $R^c$는 $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되되, $R^a$ 또는 $R^c$ 중 $C_{1-6}$ 알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되는, 화합물.

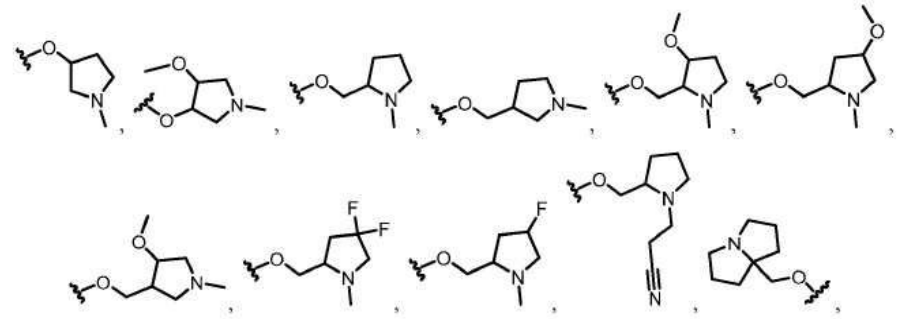
[2643] 실시형태 III-22. 실시형태 III-2에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

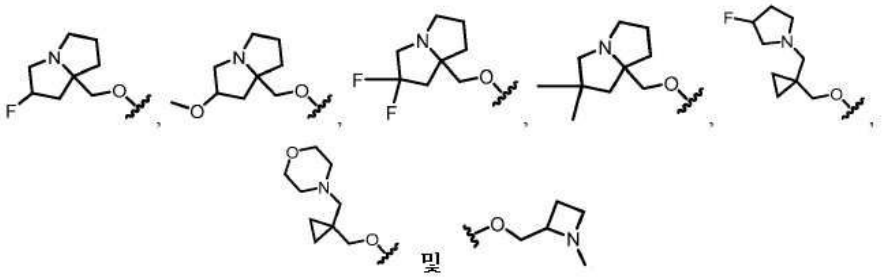
[2644] 

[2645] 실시형태 III-23. 실시형태 III-2에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

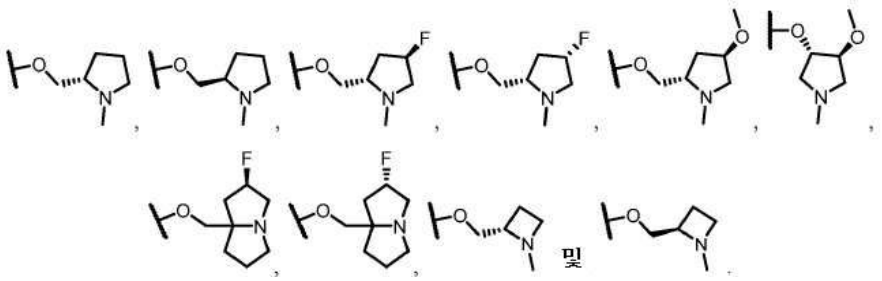
[2646] 

[2647] 실시형태 III-24. 실시형태 III-2에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2648] 

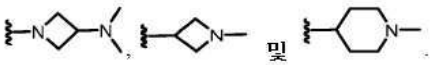
[2649] 

[2650] 실시형태 III-25. 실시형태 III-1 또는 III-2에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2651] 

[2652] 실시형태 III-26. 실시형태 III-1 또는 III-2 중 어느 하나에 있어서, $R^1$은 질소 원자를 포함하는 4-6원 헤테로사이클이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{16}$으로 치환되는. 화합물.

[2653] 실시형태 III-27. 실시형태 III-26에 있어서, $R^1$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2654] 

[2655] 실시형태 III-28. 실시형태 III-1 또는 III-2에 있어서, $R^1$은 H인, 화합물.

[2656] 실시형태 III-29. 실시형태 III-1 내지 III-28 중 어느 하나에 있어서, $R^2$는 H인, 화합물.

[2657] 실시형태 III-30. 실시형태 III-1 내지 III-28 중 어느 하나에 있어서, $R^2$는 $C_{1-6}$ 알킬인, 화합물.

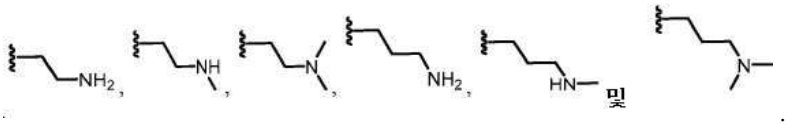
[2658] 실시형태 III-31. 실시형태 III-2 내지 III-28 중 어느 하나에 있어서, $R^2$는 3-6원 카보사이클(예컨대, 사이클로프로필)인, 화합물.

[2659] 실시형태 III-32. 실시형태 III-1 내지 III-31 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$ 알킬이되, $C_{1-6}$알킬은 1개 이상의 $R^9$로 치환되는, 화합물.

[2660] 실시형태 III-33. 실시형태 III-32에 있어서, $R^3$은 $-N(R^{17})_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬이되, 각각의 $R^{17}$은 독립적으로 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

[2661] 실시형태 III-34. 실시형태 III-32에 있어서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 $C_{1-6}$ 알킬인, 화합물.

[2662] 실시형태 III-35. 실시형태 III-1 내지 III-31 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2663] 

[2664] 실시형태 III-36. 실시형태 III-1 내지 III-31 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 카보사이클(예컨대, 다환식 또는 단환식 카보사이클)이되, 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물

[2665] 실시형태 III-37. 실시형태 III-36에 있어서, $R^3$은 $-N(R^{19})_2$로 치환된 카보사이클이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

[2666] 실시형태 III-38. 실시형태 III-37에 있어서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 카보사이클인, 화합물.

[2667] 실시형태 III-39. 실시형태 III-1 내지 III-31 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬-$N(R^{17})C(O)C_{1-6}$알킬$N(R^{17})_2$로부터 선택되는, 화합물.

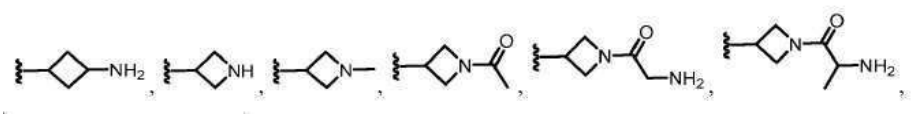
[2668] 실시형태 III-40. 실시형태 III-1 내지 III-31 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은 헤테로사이클(예컨대, 다환식 또는 단환식 헤테로사이클)이되, 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는. 화합물.

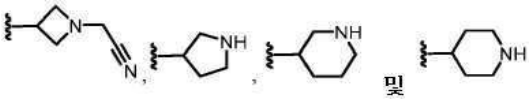
[2669] 실시형태 III-41. 실시형태 III-40에 있어서, 헤테로사이클은 1개 이상의 질소 원자를 포함하는, 화합물.

[2670] 실시형태 III-42. 실시형태 III-40 또는 III-41에 있어서, $R^3$은 $-N(R^{19})_2$로 치환된 헤테로사이클이되, 각각의 $R^{19}$는 독립적으로 비치환 또는 치환된 $C_{1-6}$ 알킬 및 H로부터 선택되는, 화합물.

[2671] 실시형태 III-43. 실시형태 III-42에 있어서, $R^3$은 $-NH_2$로 치환된 헤테로사이클인, 화합물.

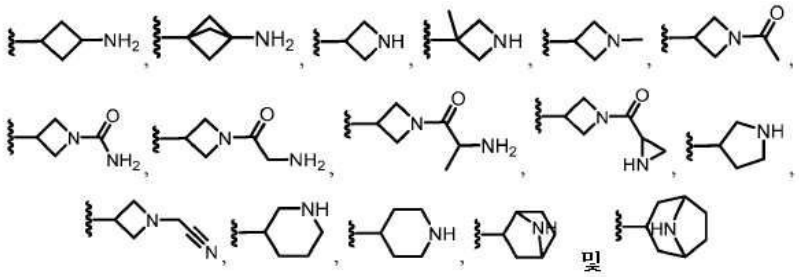
[2672] 실시형태 III-44. 실시형태 III-1 내지 III-31 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은,

[2673] 

[2674]  로부터 선택되되,

[2675] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[2676] 실시형태 III-45. 실시형태 III-1 내지 III-31 중 어느 하나에 있어서, $R^3$은,



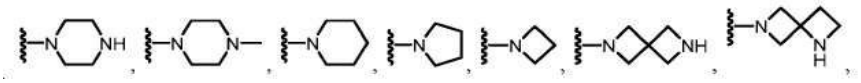
[2677] 로부터 선택되되,

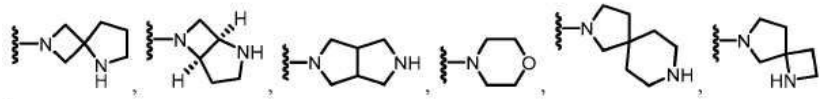
[2678] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[2679] 실시형태 III-46. 실시형태 III-30 내지 III-45 중 어느 하나에 있어서, $R^2$ 또는 $R^3$은 아미노 모이어티를 포함하는, 화합물.

[2680] 실시형태 III-47. 실시형태 III-1 내지 III-28 중 어느 하나에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자(예컨대, 질소 원자)와 함께, 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

[2681] 실시형태 III-48. 실시형태 III-47에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하되:

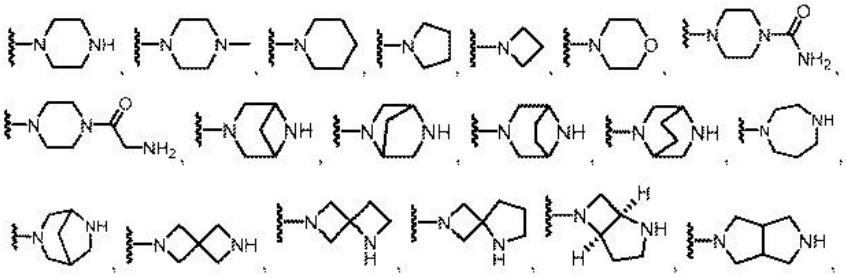
[2682] 

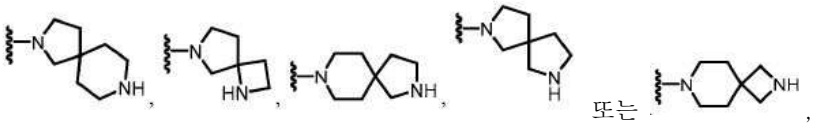
[2683]  또는

[2684]  ,

[2685] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환되는, 화합물.

[2686] 실시형태 III-49. 실시형태 III-47에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하되:

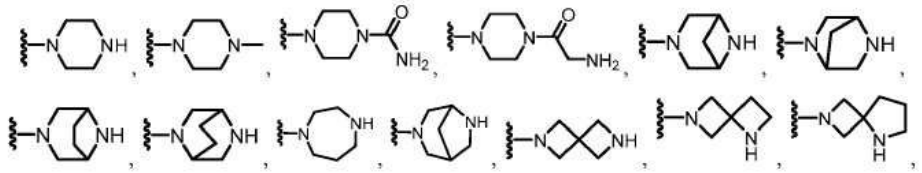
[2687] 

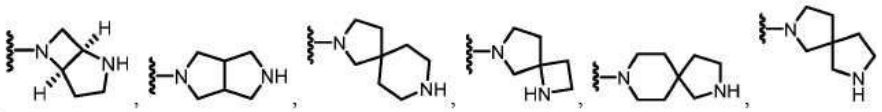
[2688]  또는 ,

[2689] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환되는, 화합물.

[2690] 실시형태 III-50. 실시형태 III-47에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테

로사이클을 형성하되:

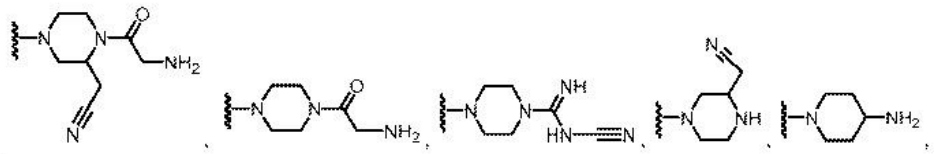
[2691] 

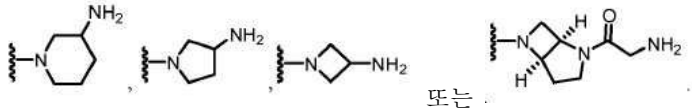
[2692]  또는

[2693]  ,

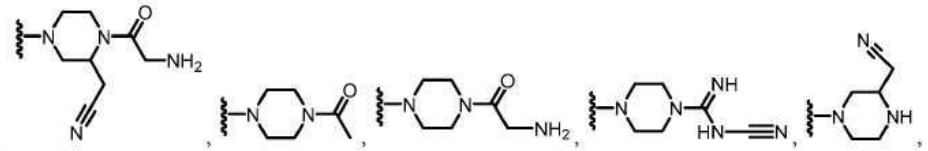
[2694] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환되는, 화합물.

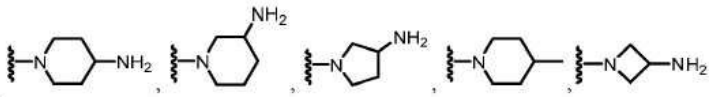
[2695] 실시형태 III-51. 실시형태 III-47에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

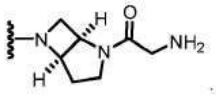
[2696] 

[2697]  또는 .

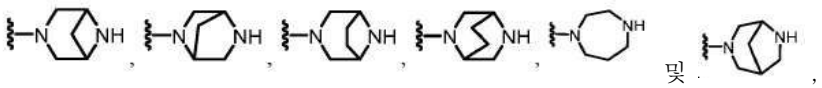
[2698] 실시형태 III-52. 실시형태 III-47에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

[2699] 

[2700]  또는

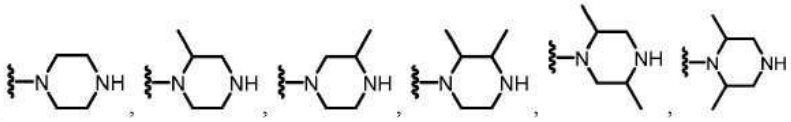
[2701]  .

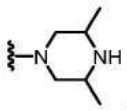
[2702] 실시형태 III-53. 실시형태 III-47에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

[2703]  및 ,

[2704] 이들 중 임의의 것은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{11}$로 치환되는, 화합물.

[2705] 실시형태 III-54. 실시형태 III-47에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물:

[2706]  또는

[2707] 

[2708] 실시형태 III-55. 실시형태 III-47에 있어서, $R^2$와 $R^3$은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, (i) 추가의 질소 원자를 포함하거나 또는 (ii) 아미노 모이어티를 포함하는 기로 치환된 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

[2709] 실시형태 III-56. 실시형태 III-1 내지 III-55 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 수소인, 화합물.

[2710] 실시형태 III-57. 실시형태 III-1 내지 III-55 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 할로겐인, 화합물.

[2711] 실시형태 III-58. 실시형태 III-1 내지 III-55 중 어느 하나에 있어서, $R^4$는 $-OR^{12}$(예컨대, $-OCH_3$)인, 화합물.

[2712] 실시형태 III-59. 실시형태 III-1 내지 III-58 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 할로겐(예컨대, Cl 또는 F)인, 화합물.

[2713] 실시형태 III-60. 실시형태 III-1 내지 III-58 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 3-6원 카보사이클인, 화합물.

[2714] 실시형태 III-61. 실시형태 III-1 내지 III-58 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 3-6원 헤테로사이클인 하기 구조를 갖는 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

[2715] 실시형태 III-62. 실시형태 III-1 내지 III-58 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 5 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티(예컨대, 퓨란)인, 화합물.

[2716] 실시형태 III-63. 실시형태 III-1 내지 III-58 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되는, 화합물

[2717] 실시형태 III-64. 실시형태 III-63에 있어서, $R^5$는 비치환된 $C_{1-6}$알킬, 예컨대, 메틸 또는 에틸로부터 선택되는, 화합물.

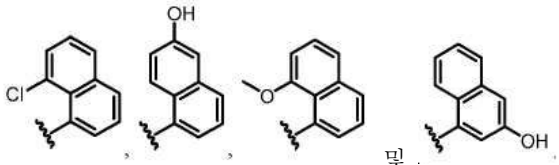
[2718] 실시형태 III-65. 실시형태 III-63에 있어서, $R^5$는 1개 이상의 할로겐 또는 -CN으로 치환된 $C_{1-6}$알킬(예컨대, $-CF_3$, $-CF_2H$, 또는 $-CH_2CN$)로부터 선택되는, 화합물.

[2719] 실시형태 III-66. 실시형태 III-1 내지 III-8 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 $-OR^{12}$(예컨대, $-OCH_3$, $-OCF_3$ 또는 $-OCF_2H$)로부터 선택되되, $R^{12}$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬인, 화합물.

[2720] 실시형태 III-67. 실시형태 III-1 내지 III-66 중 어느 하나에 있어서, $R^7$은 할로겐(예컨대, Cl 또는 F)인, 화합물.

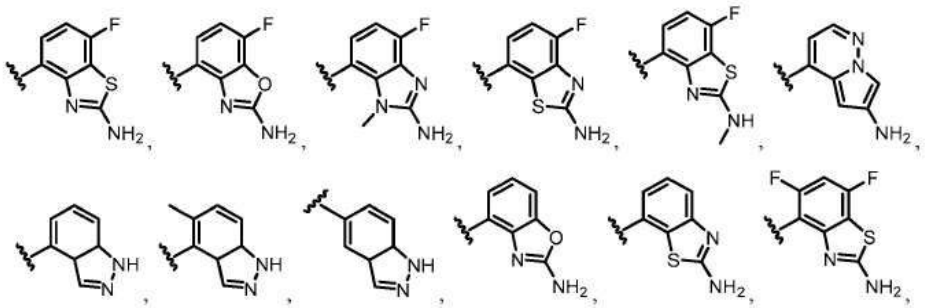
[2721] 실시형태 III-68. 실시형태 III-1 내지 III-67 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 아릴인, 화합물.

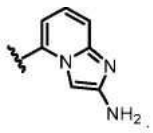
[2722] 실시형태 III-69. 실시형태 III-1 내지 III-68 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2723] 

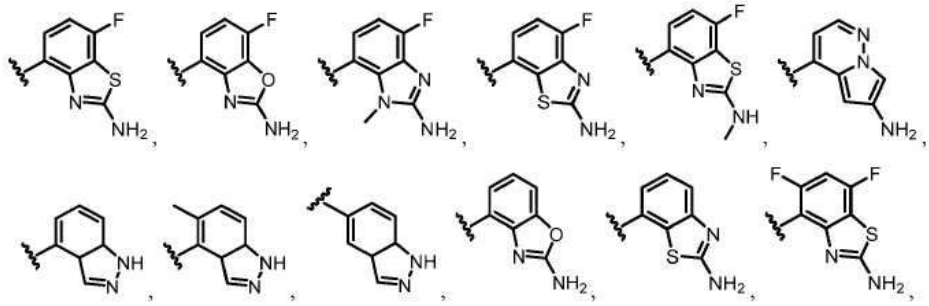
[2724] 실시형태 III-70. 실시형태 III-1 내지 III-67 중 어느 하나에 있어서, $R^6$은 1개 이상의 $R^{15}$로 치환된 이환식 헤테로아릴인, 화합물.

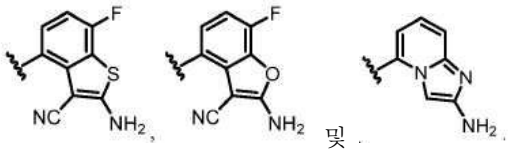
[2725] 실시형태 III-71. 실시형태 III-70에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2726] 

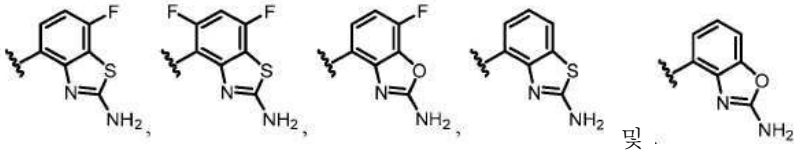
[2727] 

[2728] 실시형태 III-72. 실시형태 III-70에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2729] 

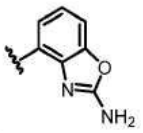
[2730] 

[2731] 실시형태 III-73. 실시형태 III-70에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

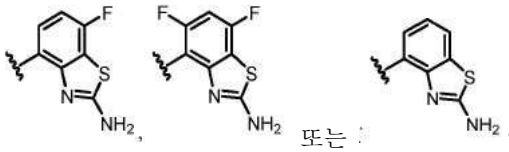
[2732] 

[2733] 실시형태 III-74. 실시형태 III-70에 있어서, $R^6$은 하기로부터 선택되는, 화합물:

[2734] 

[2735] 및  .

[2736] 실시형태 III-75. 실시형태 III-70에 있어서, $R^6$은,

[2737]  인, 화합물.

[2738] 실시형태 III-76. 실시형태 III-70에 있어서, $R^6$은,

[2739]  인, 화합물.

[2740] 실시형태 III-77. 실시형태 III-1 내지 III-76 중 어느 하나에 있어서, (i) $R^2$는 $C_{1-6}$알킬 및 3-6원 카보사이클로부터 선택되되, $C_{1-6}$알킬 및 3-6원 카보사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고; 그리고 (ii) $R^3$은 카보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되고, 카보사이클 또는 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{10}$으로 치환되는, 화합물.

[2741] 실시형태 III-78. 실시형태 III-1 내지 III-77 중 어느 하나에 있어서, $R^5$는 $C_{1-6}$알킬, 할로겐, 3-6원 카보사이클 및 3-6원 헤테로사이클로부터 선택되되, 임의의 $C_{1-6}$알킬은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환되고, 그리고 임의의 카보사이클 및 헤테로사이클은 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{14}$로 치환되는, 화합물.

[2742] 실시형태 III-79. 실시형태 III-2 내지 III-78 중 어느 하나에 있어서, $R^2$는 비치환되거나 또는 1개 이상의 $R^{13}$으로 치환된 $C_{1-6}$알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸)로부터 선택되는, 화합물.

[2743] 실시형태 III-80. 실시형태 III-1 내지 III-79 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염).

[2744] 실시형태 III-81. 실시형태 III-1 내지 III-80 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

[2745] 실시형태 III-81. 의약으로서 사용하기 위한, 실시형태 III-1 내지 III-80 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체.

[2746] 실시형태 III-82. 실시형태 III-81에 있어서, 의약은 G12D 돌연변이를 갖는 KRAS의 저해에 의해 개선된 질환, 장애 또는 병태의 예방 또는 치료에 유용한, 화합물.

[2747] 실시형태 III-83. 실시형태 III-81 또는 III-82에 있어서, 의약은 암의 예방 또는 치료에 유용한, 화합물.

[2748] 실시형태 III-84. 실시형태 III-83에 있어서, 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[2749] 실시형태 III-85. 질환, 장애 또는 병태의 치료에 사용하기 위한, 실시형태 III-1 내지 III-80 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체.

[2750] 실시형태 III-86. 실시형태 III-85에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 암인, 화합물.

[2751] 실시형태 III-87. 실시형태 III-86에 있어서, 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[2752] 실시형태 III-88. 실시형태 III-85 내지 III-87 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환, 장애 또는 병태의 치료에 사용되는, 화합물.

[2753] 실시형태 III-89. 의약의 제조에 사용하기 위한, 실시형태 III-1 내지 III-80 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체.

[2754] 실시형태 III-90. 실시형태 III-89에 있어서, 의약은 G12D 돌연변이를 갖는 KRAS의 저해에 의해 개선된 질환, 장애 또는 병태의 예방 또는 치료에 유용한, 화합물.

[2755] 실시형태 III-91. 실시형태 III-89 또는 III-90에 있어서, 의약은 암의 치료에 유용한, 화합물.

[2756] 실시형태 III-92. 실시형태 III-91에 있어서, 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[2757] 실시형태 III-93. 치료적 유효량의 실시형태 III-1 내지 III-80 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체를, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[2758] 실시형태 III-94. 실시형태 III-93에 있어서, 대상체는 G12D 돌연변이를 갖는 KRAS의 저해에 의해 개선된 질환, 장애 또는 병태를 갖는, 방법.

[2759] 실시형태 III-95. 실시형태 III-93 또는 III-94에 있어서, 대상체는 암을 갖는, 방법.

[2760] 실시형태 III-96. 실시형태 III-95에 있어서, 대상체는 이전에 암으로 진단된 적이 있는, 방법.

[2761] 실시형태 III-97. 실시형태 III-96에 있어서, 대상체는 이전에 암에 대한 치료 요법을 받은 적인 있는, 방법.

[2762] 실시형태 III-98. 실시형태 III-96에 있어서, 대상체는 이미 암으로부터 관해에 들어간 적이 있는, 방법.

[2763] 실시형태 III-99. 실시형태 III-95 내지 III-98 중 어느 하나에 있어서, 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[2764] 실시형태 III-100. 실시형태 III-93 내지 III-99 중 어느 하나에 있어서, 화합물, 또는 이의 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체는 추가의 치료제와 조합하여 투여되는, 방법.

[2765] 실시형태 III-101. 암 치료용 의약의 제조를 위한, 실시형태 III-1 내지 III-80 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체의 용도.

[2766] 실시형태 III-102. 실시형태 III-101에 있어서, 암은 췌장암, 결장직장암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

[2767] 실시형태 III-103. KRAS 단백질을 실시형태 III-1 내지 III-80 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염), 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태 또는 입체이성질체와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

[2768] 실시형태 III-104. 실시형태 III-103에 있어서, KRAS 단백질을 화합물과 접촉시키는 것은 KRAS를 조절하는, 방법.

[2769] 실시형태 III-105. 실시형태 III-103 또는 III-104에 있어서, KRAS 단백질은 G12D 돌연변이를 갖는, 방법.

[2770] 실시형태 III-106. 실시형태 III-103 내지 III-105 중 어느 하나에 있어서, KRAS 단백질은 활성 상태인, 방법.

[2771] 실시형태 III-107. 실시형태 III-103 내지 III-105 중 어느 하나에 있어서, KRAS 단백질은 불활성 상태인, 방법.

[2772] **실시예**

[2773] 선행하는 부문들 및 실시예에서 사용되는 선택된 약어는 표 1에 요약된다.

*표 1*

[2774]

| 약어 | 용어 |
|---|---|
| MeCN | 아세토나이트릴 |
| cm | 센티미터 |
| °C | 섭씨 온도 |
| °K | 켈빈 온도 |
| DCM | 다이클로로메탄 |
| DMF | 다이메틸폼아마이드 |
| DMSO | 다이메틸 설폭사이드 |
| ESI | 전기분무 이온-질량 분석법 |
| EtOH | 에탄올 |
| EtOAc, EA | 에틸 아세테이트 |
| g | 그램 |
| Hz | 헤르츠 |
| HPLC | 고성능 액체 크로마토그래피 |
| HTRF | 균질 시간-분해 형광 |
| h | 시간 |
| LC | 액체 크로마토그래피 |
| LCMS | 액체 크로마토그래피-질량 분석법 |
| L | 리터 |
| MS | 질량 스펙트럼 |
| MHz | 메가헤르츠 |
| MeOH | 메탄올 |
| MTBE | 메틸 tert-부틸 에터 |
| μg | 마이크로그램 |
| μL | 마이크로리터 |
| μM | 마이크로몰 |
| μm | 미크론 |
| μs | 마이크로초 |
| mg | 밀리그램 |
| mL | 밀리리터 |
| mm | 밀리미터 |
| mM | 밀리몰 |
| mmol | 밀리몰 |

[2775]

| | |
|---|---|
| min | 분 |
| M | 몰 |
| nL | 나노리터 |
| nm | 나노미터 |
| NCS | N-클로로석신이미드 |
| NMP | N-메틸-2-피롤리돈 |
| DIPEA | N-N-다이아이소프로필에틸아민 |
| ppm | 백만분율 |
| PTLC | 분취 박층 크로마토그래피 |
| $^1$HNMR | 양성자 핵자기공명 |
| RBD | 수용체 결합 도메인 |
| RP | 역상 |
| rpm | 분당 회전수 |
| SPR | 표면 플라스몬 공명 |
| THF | 테트라하이드로퓨란 |
| TMS | 테트라메틸실란 |
| TLC | 박층 크로마토그래피 |
| $SOCl_2$ | 염화티오닐 |
| TEA | 트라이에틸아민 |
| TFA | 트라이플루오로아세트산 |
| TCEP | 트리스(2-카복시에틸)포스핀 |
| UV | 자외선 |
| UV/Vis | 자외선/가시선 |

[2776]

[2777] **재료 및 방법**

[2778] 본 명세서에 기재된 분취 박층 크로마토그래피(PTLC) 분리는 전형적으로 20×20cm 플레이트(500-μm 두께 실리카겔) 상에서 수행된다.

[2779] 크로마토그래픽 정제는 전형적으로 Biotage Isolera를 사용하여 수행되었다. Biotage Isolera One 2.0.6 소프트웨어(Biotage LLC, 노스캐롤라이나주 샬럿)를 실행하는 하나의 자동화된 시스템. 유량은 사용 중인 칼럼에 대해 특정된 기본값이었다. 역상 크로마토그래피는 다양한 크기의 KP-C18-HS Flash+ 칼럼(Biotage LLC) 상에서 물과 아세토나이트릴의 용리 구배를 사용하여 수행되었다. 전형적인 로딩은 중량 기준으로 1:50 내지 1:1000 조질의 샘플: RP $SiO_2$였다. 정상상 크로마토그래피는 다양한 용매(예컨대, 헥산, 에틸 아세테이트, 염화메틸렌, 메탄올, 아세톤, 클로로폼, MTBE 등)의 용리 구배를 사용하여 수행되었다. 칼럼은 다양한 크기의 KP-SIL 또는 SNAP Ultra(25 pm 구형 입자)를 함유하는 SNAP 카트리지(Biotage LLC)였다. 전형적인 로딩은 중량 기준으로 1:10 내지 1:150 조질의 샘플: $SiO_2$였다. 대안적으로, 실리카겔 크로마토그래피는 Biotage Horizon 플래시 크로마토그래피 시스템 상에서 수행되었다.

[2780] 중간체 및 예시 화합물의 $^1$HNMR 분석은 전형적으로 제조업체가 제안한 표준 작동 절차에 따라서 298° K에서 Bruker Ascend TM 400 분광기(400 MHz에서 작동), Bruker Ascend 700 MHz Advance Neo 분광기(Bruker-Biospin) 또는 Bruker Advance ultrashield 300/54(300 MHz에서 작동) 상에서 수행되었다. 기준 주파수는 TMS를 내부 표준으로 사용하여 설정되었다. 화학적 이동값(δ)은 다음으로 약칭된 분할 패턴과 함께 백만분율(ppm)로 보고된다: s(단일선), br. s(넓은 단일선), d(이중선), dd(이중 이중선), t(삼중선), 및 m(다중선). 결합 상수(*J*)는 Hz 단위로 제공된다. 개별 실시예에 나타낸 바와 같이 전형적인 중수소화 용매를 사용하였다.

[2781] LCMS 분석은 전형적으로 다음 조건 중 하나를 사용하여 수행되었다:

[2782] (1) LCMS 스펙트럼은 Agilent Technologies 6120B Quadrupole 분광기에서 취하였다. LC에 대한 이동상은 0.1%

폼산이 포함된 아세토나이트릴(A) 및 0.1% 폼산이 포함된 물(B)이었고, 용리액 구배는 poroshell 120 EC-C18 50mm×3.0mm×2.7μM 모세관 칼럼; 유량: 0.7 mL/min을 사용하여 6.0분에 5-95% A, 6.0분에 5%-40% A, 6.0분에 80-100% A였다. 질량 스펙트럼(MS)은 전기분무 이온-질량 분광법(ESI)에 의해 측정되었다. 모든 온도는 달리 언급되지 않는 한 섭씨 온도(℃)이다.

[2783] (2) LCMS 스펙트럼은 Agilent Technologies 1290-6420 Triple Quadrupole 분광기 상에서 취하였다: LC에 대한 이동상은 0.05% 폼산이 포함된 아세토나이트릴(A) 및 0.05% 폼산이 포함된 물(B)이었고, 용리액 구배는 ZORBAX SB-C18 50mm×2.1mm×1.8μM 모세관 칼럼; 유량: 0.3 mL/min을 이용하여 5.0분에 5-95% A였다. 질량 스펙트럼(MS)은 전기분무 이온-질량 분광법(ESI)에 의해 측정되었다. 모든 온도는 달리 언급되지 않는 한 섭씨 온도이다.

[2784] (3) LC-MS 분석은 Agilent Chemstation 소프트웨어에 의해 제어된 Agilent 1260 infinity II 크로마토그래피 분리 모듈 및 Agilent 1260 infinity II 포토다이오드 어레이 검출기를 구비한 Agilent 6120b 단일 사중극 질량 분량기를 사용하여 수행되었다. 사용된 HPLC 칼럼은 물(0.1% 폼산)/MeCN(0.1% 폼산)의 이동상 및 1 mL/min의 유량으로 10분에 걸쳐서 5-95% MeCN의 구배를 이용하는 Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18 4.6mm×150mm×3.5μM RapidResol 칼럼이었다. 정확한 질량 데이터는 Thermo Fisher 추출 + EMR orbitrap LCMS 시스템. 정확한 질량값은 ChemCalc에 의해서 계산되었다.

[2785] (4) LCMS 스펙트럼은 이중 흡광 검출기 waters 2487 및 waters 마이크로 매스 ZQ-2000 단일 사중극 분광기에 결합된 alliance Waters 2695에서 취하였다. LC에 대한 이동상은 아세토나이트릴(A) 및 0.01% 폼산이 포함된 물(B)이었고, 용리액 구배는 Kromasil 100-5-C18 150mm×4.6mm×5μm 칼럼을 사용하여 10.0분에 5-100% A였다. 질량 스펙트럼(MS)은 전기분무 이온-질량 분광법(ESI)에 의해 측정되었다. 모든 온도는 달리 언급되지 않는 한 섭씨 온도이다.

[2786] 전형적으로, 분석적 HPLC 질량 분석법 조건은 다음과 같았다:

[2787] LC1: Agilent Technologies 1260 Infinity coupled, 칼럼: poroshell 120 EC-C18 150mm×4.6mm×4μM; 온도: 40℃; 용리액: 20분에 5:95 v/v 아세토나이트릴/물 + 0.02% 트라이플루오로아세트산; 유량: 1.2 mL/min; 검출: VWD, 190 내지 600nm.

[2788] LC2: C18-역상 분취 HPLC는 2489 UV/Vis 검출기, 2545 구배 모듈, 및 Waters Chromescope v1.6에 의해 제어된 Fraction collector III를 구비한 Waters 정제 시스템을 이용하여 수행되었다. 사용된 분취 HPLC 칼럼은 물/MeCN 또는 물(0.1% TFA)/MeCN(0.1% TFA)의 이동상을 사용하는 Waters XBridge® Prep C18 5μM OBD™ 19×250 mm 칼럼이었다.

[2789] 분취 HPLC는 다음 2가지 조건 중 하나로 수행하였다:

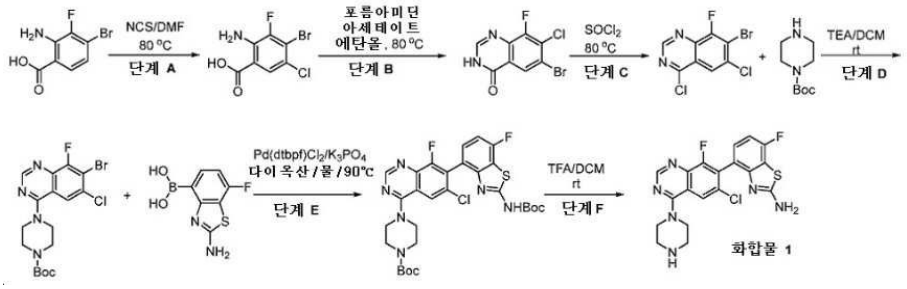
[2790] 조건 1: GILSON 분취 HPLC 시스템; 칼럼: Ultimate XB-C18, 21.2mm×250mm, 5μm; 이동상: 0.1% 트라이플루오로아세트산이 포함된 물; 0.1% 트라이플루오로아세트산이 포함된 MeCN; 방법: 15분 구배 용리; 초기 유기물: 10%에서 30%; 최종 유기물: 60%에서 80%; UV1: 240; UV2: 230; 유량: 15 mL1/min.

[2791] 조건 2: C18-역상 분취 HPLC는 2489 UV/Vis 검출기, 2545 구배 모듈, 및 Waters Chromescope v1.6에 의해 제어된 Fraction collector III을 구비한 Waters 정제 시스템을 이용하여 수행되었다. 사용된 분취 HPLC 칼럼은 물/MeCN 또는 물(0.1% TFA)/MeCN(0.1% TFA)의 이동상을 사용하는 Waters XBridge® Prep C18 5μM OBD™ 19×250mm 칼럼이었다.

[2792] 화합물명은 ChemDraw Professional로 생성되었다.

[2793] 염, 에스터, 호변이성질체, 전구약물, 양쪽성 이온 형태, 입체이성질체 등과 같은 다양한 형태를 포함하는, 본 명세서에서 제공되는 화합물은, 다음 예에서 제시되는 것들을 포함하는 다양한 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[2794] **합성 실시예 1:** 4-(6-클로로-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 1**)의 합성

[2795] 


[2796] **단계 A**: 2-아미노-4-브로모-5-클로로-3-플루오로벤조산의 제조: DMF(50mL) 중 2-아미노-4-브로모-3-플루오로벤조산(5.0g, 21.3 mmol)의 용액에 NCS(3.4g, 25.6 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃로 가온시키고, 80℃에서 하룻밤 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 혼합물을 물(200mL)로 희석시키고, 형성된 고체를 여과에 의해 수집하여, 물로 세척하고, 건조시켜 2-아미노-4-브로모-5-클로로-3-플루오로벤조산(4.69g, 82%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 267 (M+H).

[2797] **단계 B**: 7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온의 제조: EtOH (40mL) 중 2-아미노-4-브로모-5-클로로-3-플루오로벤조산(4.0g, 15.0 mmol)의 용액에 포르말리딘 아세테이트(15.5g, 149 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃로 가온시키고, 80℃에서 36시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수 수용액으로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(50:1 DCM/MeOH)에 의해 정제시켜 7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온(1.45g, 35%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 277 (M+H).

[2798] **단계 C**: 7-브로모-4,6-다이클로로-8-플루오로퀴나졸린의 제조: $SOCl_2$(20mL) 중 7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온(600mg, 2.2 mmol)의 용액에 DMF(0.2mL)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃로 가온시키고, 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 반응 용액을 감압하에 직접 농축시키고, 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(10:1 석유 에터/EtOAc)에 의해 정제시켜 7-브로모-4,6-다이클로로-8-플루오로퀴나졸린(450mg, 70%) 제공하였다.

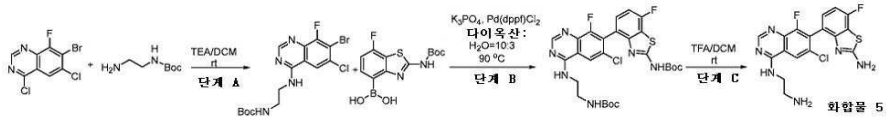
[2799] **단계 D**: tert-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: DCM(4.5mL) 중 7-브로모-4,6-다이클로로-8-플루오로퀴나졸린(100mg, 0.34 mmol)의 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(94.8mg, 0.51 mmol) 및 트라이에틸 아민(103mg, 1.0 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 35℃로 가온시키고, 35℃에서 4시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수 수용액으로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(3:1 석유 에터/EtOAc)에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(120mg, 79%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 445 (M+H).

[2800] **단계 E**: tert-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 다이옥산/$H_2O$(10:3) 중 tert-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(120mg, 0.27mmol)의 용액에 (2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)보론산(92.4mg, 0.29 mmol), $K_3PO_4$(85.8mg, 0.40 mmol) 및 Pd(dtbpf)$Cl_2$(10% mol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 혼합물을 물에 붓고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수 수용액으로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH=20/1)에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(100mg, 59%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 632 (M+H).

[2801] **단계 F**: 4-(6-클로로-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민의 제조: DCM(3mL) 중 tert-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(100mg, 0.158 mmol)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 이것을 농축시키고, 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 4-(6-클로로-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(6.2mg, 6%)을 비스 트라이플루오로아세트산염으로서 제공하

였다. LCMS ESI (+) m/z 433 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.18 (t, 4H), 3.49 (t, 4H).

[2802] **합성 실시예 2:** $N^1$-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)에탄-1,2-다이아민**(화합물 5)**의 합성

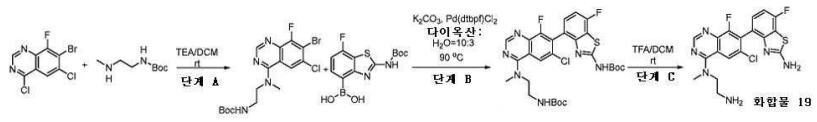
[2803] 


[2804] **단계 A**: tert-부틸 (2-((7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)카바메이트의 제조: 7-브로모-4,6-다이클로로-8-플루오로퀴나졸린(50mg, 0.17 mmol)을 DCM(4mL)에 용해시키고, 이어서 tert-부틸 (2-아미노에틸)카바메이트(81.6mg, 0.51 mmol) 및 TEA(171.8mg, 1.7 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 35℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트(20mL×2)로 추출하고, 유기층을 분리시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(EtOAc/헥산:1/1)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (2-((7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)카바메이트(70mg, 99%)를 제공하였다. LCMS: (ES+) m/z 419 ((M+H).

[2805] **단계 B**: tert-부틸 (2-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)-12-아자네일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)-12-아잔카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(2mL)/$H_2O$(0.6mL) 중 tert-부틸 (2-((7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)카바메이트(70mg, 0.17 mmol)의 용액에 (2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d] 티아졸-4-일)보론산(58mg, 0.19 mmol) 및 $K_3PO_4$(38mg, 0.18 mmol)를 아르곤하에 첨가하고, 이어서 Pd(dppf)$Cl_2$(12.3mg, 0.017 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 아르곤하에 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc(20mL×3)으로 추출하고, 유기층을 분리시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(EtOAc/헥산=3/2)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (2-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)-12-아자네일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)-12-아잔카복실레이트(50mg, 49%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 607 (M+H).

[2806] **단계 C**: $N^1$-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)에탄-1,2-다이아민의 제조: DCM(3mL) 중 tert-부틸 (2-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)-12-아자네일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)-12-아잔카복실레이트(50mg, 0.083 mmol)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 조질의 생성물을 분취 RPHPLC에 의해 정제시켜 $N^1$-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)에탄-1,2-다이아민(21.8mg, 42%)을 비스 트라이플루오로아세트산염으로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 407 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H).

[2807] **합성 실시예 3:** $N^1$-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-$N^1$-메틸에탄-1,2-다이아민**(화합물 19)**의 합성

[2808] 

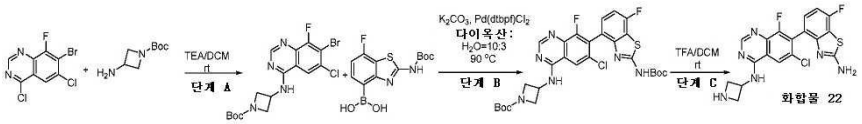

[2809] **단계 A**: tert-부틸 (2-((7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)에틸)카바메이트의 제조: DCM(5mL) 중 7-브로모-4,6-다이클로로-8-플루오로퀴나졸린(50mg, 0.17 mmol)의 용액에 tert-부틸 (2-(메틸아미노)에틸)카바메이트(35.3mg, 0.2 mmol) 및 TEA(34.2mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 35℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(20mL)로 반응중지시키고, 생성물을 에틸 아세테이트(20mL×3)로 추출하

였다. 합한 유기층을 염수(150mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(석유 에터/EtOAc: 1/1)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (2-((7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)에틸)카바메이트(62mg, 85%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 433 ((M+H).

[2810] **단계 B**: tert-부틸 (4-(4-((2-((tert-부톡시카보닐)아미노)에틸)(메틸)아미노)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-일)카바메이트의 제조: 다이옥산(2mL) 및 물(0.3mL) 중 tert-부틸 (2-((7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)에틸)카바메이트(62mg, 0.14 mmol), (2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)보론산(53.5mg, 0.17 mmol), Pd(tbdpf)$Cl_2$(16.1mg, 0.02 mmol), 탄산칼륨(75.8mg, 0.36 mmol)의 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 아르곤하에 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 혼합물을 Celite®를 통해 여과시키고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM:MeOH=10:1)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (4-(4-((2-((tert-부톡시카보닐)아미노)에틸)(메틸)아미노)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-일)카바메이트(23mg, 26%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 621 (M+H).

[2811] **단계 C**: $N^1$-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-$N^1$-메틸에탄-1,2-다이아민의 제조: DCM(3mL) 중 tert-부틸 (2-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)-12-아자네일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)-12-아잔카복실레이트(50mg, 0.083 mmol)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 조질의 생성물을 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 $N^1$-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-$N^1$-메틸에탄-1,2-다이아민(21.8mg, 42%) as 비스 트라이플루오로아세트산염을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 421 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.76 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (t, J=8.4 Hz 1H), 2.65 (s, 3H), 2.51-2.55 (m, 4H).

[2812] **합성 실시예 4:** 4-(4-(아제티딘-3-일아미노)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 22**)의 합성

[2813] 

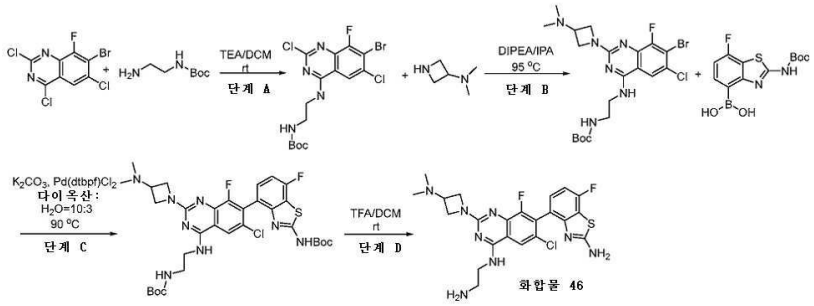

[2814] **단계 A**: tert-부틸 3-((7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: DCM(5mL) 중 7-브로모-4,6-다이클로로-8-플루오로퀴나졸린(50mg, 0.17 mmol)의 용액에 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카복실레이트(35.1mg, 0.2 mmol) 및 TEA(34.2mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(20mL)로 반응중지시키고, EtOAc(3×20mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(150mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시키고, 잔사를 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(석유 에터/EtOAc = 4:1 내지 1:1)에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-((7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트(66mg, 90%)를 제공하였다.

[2815] **단계 B**: tert-부틸 3-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: 다이옥산(2mL) 및 물(0.3mL) 중 tert-부틸 3-((7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트(66mg, 0.15 mmol), (2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)보론산(53.5mg, 0.17 mmol), Pd(tbdpf)$Cl_2$(16.1mg, 0.02 mmol), 탄산칼륨(75.8mg, 0.36 mmol)의 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 아르곤하에 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 혼합물을 Celite®를 통해 여과시키고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM:MeOH=10:1)로 정제시켜 tert-부틸 3-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트(28mg, 29%)를 제공하였다.

[2816] **단계 C**: 4-(4-(아제티딘-3-일아미노)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민의 제조: DCM(3mL) 중 tert-부틸 3-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트(28mg, 0.037 mmol)의 교반 용액에 TFA(1mL)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시키고, 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 4-(4-(아제티딘-3-일아미노)-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아

졸-2-아민(9.2mg, 31%)을 비스 트라이플루오로아세트산염으로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 419 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.59 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.26 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.10-5.13 (m, 4H), 4.31-4.38 (m, 1H).

[2817] **합성 실시예 5:** $N^1$-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-2-(3-(다이메틸아미노)아제티딘-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)에탄-1,2-다이아민**(화합물 46)**의 합성




[2818]

[2819] **단계 A**: *tert*-부틸 (2-((7-브로모-2,6-다이클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)카바메이트의 제조: DCM(6mL) 중 7-브로모-2,4,6-트라이클로로-8-플루오로퀴나졸린(360mg, 1.09 mmol)의 용액에 TEA(330mg, 3.27 mmol) 및 tert-부틸 (2-아미노에틸)카바메이트(175mg, 1.09 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 주위 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물(20mL)로 반응중지시키고, 이 혼합물을 DCM(30mL×2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸 (2-((7-브로모-2,6-다이클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)카바메이트(470mg, 95%)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 453 (M+H).

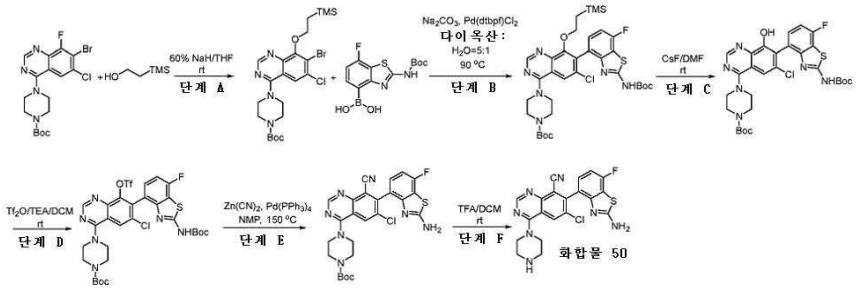
[2820] **단계 B**: *tert*-부틸 (2-((7-브로모-6-클로로-2-(3-(다이메틸아미노)아제티딘-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)카바메이트의 제조: 아이소프로필 알코올(6mL) 중 *tert*-부틸 (2-((7-브로모-2,6-다이클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일) 아미노)에틸)카바메이트(110mg, 0.24 mmol)의 현탁액에 DIPEA(155mg, 1.2 mmol) 및 N,N-다이메틸아제티딘-3-아민 다이하이드로클로라이드(50mg, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트(30mL×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 수용액으로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 *tert*-부틸 (2-((7-브로모-6-클로로-2-(3-(다이메틸아미노)아제티딘-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)카바메이트(125mg, 99%)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 517 (M+H).

[2821] **단계 C**: tert-부틸 (2-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-2-(3-(다이메틸아미노)아제티딘-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)카바메이트의 제조: 다이옥산/$H_2O$(1.5mL/0.5mL) 중 *tert*-부틸 (2-((7-브로모-6-클로로-2-(3-(다이메틸아미노)아제티딘-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)카바메이트(70mg, 0.13 mmol)의 현탁액에 (2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)보론산(51mg, 0.16 mmol), $K_3PO_4$(41mg, 0.2 mmol) 및 $Pd(dtppf)Cl_2$(8.5mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 90℃에서 2시간 동안 질소하에 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 반응물을 물(20mL)로 반응중지시키고, 이 혼합물을 DCM(30mL×2)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수 수용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 분취-TLC(EtOAc)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (2-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-2-(3-(다이메틸아미노)아제티딘-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)카바메이트(75mg, 78%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 705 (M+H).

[2822] **단계 D**: $N^1$-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-2-(3-(다이메틸아미노)아제티딘-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)에탄-1,2-다이아민의 제조: DCM(6mL) 중 tert-부틸 (2-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-2-(3-(다이메틸아미노)아제티딘-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)에틸)카바메이트(70mg, 0.1 mmol)의 현탁액에 TFA(2mL)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 주위 온도에서 1시

간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 얻어진 잔사를 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 $N^1$-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-2-(3-(다이메틸아미노)아제티딘-1-일)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)에탄-1,2-다이아민(24.2mg, 28%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 505 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) 8.16 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.80-4.85 (m, 2H), 4.60-4.80 (m, 3H), 3.90-4.10 (m, 2H), 3.58 (s, 6H), 3.35-3.42 (m, 2H).

[2823] **합성 실시예 6:** 7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-8-카보나이트릴**(화합물 50)**의 합성

[2824] 


[2825] **단계 A:** tert-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-8-(2-(트라이메틸실릴)에톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: THF(30mL) 중 2-(트라이메틸실릴)에탄-1-올(1.83g, 15.5 mmol)의 용액에 60% NaH(415mg, 10.4 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에 THF(10mL) 중 tert-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(2.3g, 5.2 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고, 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(2:1 석유 에터/에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-8-(2-(트라이메틸실릴)에톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(2.1g, 75%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 543 (M+H).

[2826] **단계 B:** tert-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-(2-(트라이메틸실릴)에톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 다이옥산/$H_2O$(20mL/4mL) 중 tert-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-8-(2-(트라이메틸실릴)에톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(1.7g, 3.1 mmol)의 교반 용액에 (2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)보론산(1.2g, 3.8 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$(305mg, 0.47 mmol) 및 $Na_2CO_3$(829mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 85℃로 가열하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 이 혼합물을 물(50mL) 및 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(1:1 석유 에터/에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-(2-(트라이메틸실릴)에톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(1.4g, 61%)를 제공하였다.

[2827] **단계 C:** tert-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-하이드록시퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: DMF(10mL) 중 tert-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-(2-(트라이메틸실릴)에톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(1.4g, 1.9 mmol)의 용액에 플루오린화세슘(874mg, 5.7 mmol)을 주위 온도에서 첨가하고, 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 물을 첨가하고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(1:1 석유 에터)에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-하이드록시퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(950mg, 79%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 631 (M+H).

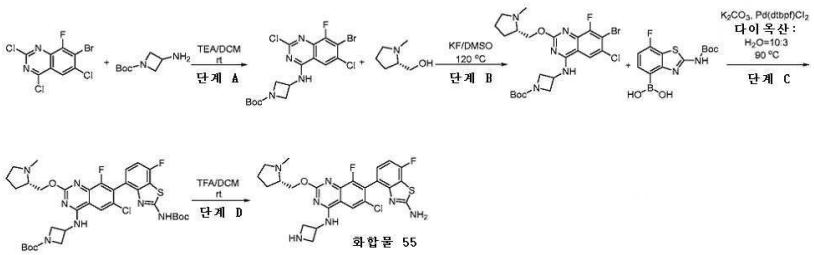
[2828] **단계 D:** tert-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-(((트라이플루오로메틸)설포닐)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: DCM(20mL) 중 tert-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-하이드록시퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(950mg, 1.5 mmol) 및 트라이에틸 아민(456mg, 4.5 mmol)의 용액에 트라이플릭산 무수물(510mg,

1.8 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물(20mL)로 희석시키고, 이 혼합물을 DCM(20mL×3)으로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(2:1 석유 에터/에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-(((트라이플루오로메틸)설포닐)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(730mg, 64%)를 제공하였다.

[2829] **단계 E:** tert-부틸 4-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-사이아노퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: NMP(5mL) 중 tert-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-(((트라이플루오로메틸)설포닐)옥시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(50mg, 0.065 mmol)의 용액에 사이안화아연(12mg, 0.098 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(75mg, 0.065 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 150℃로 가열하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 물(30mL) 및 EtOAc(40mL)를 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 분취-TLC(에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-사이아노퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(12mg, 34%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 540 (M+H).

[2830] **단계 F:** 7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-8-카보나이트릴의 제조: DCM(2mL) 중 tert-부틸 4-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-사이아노퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(12 mg, 0.022 mmol)의 용액에 TFA(1mL)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-8-카보나이트릴(6.28mg, 65%)을 트라이플루오로아세트산염으로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 440 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.83(s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.28-7.32 (dd, J=8.2, 5.2 Hz, 1H), 7.03-7.07(t, J=8.8 Hz, 1H), 4.12-4.14 (m, 4H), 3.46-3.49 (m, 4H).

[2831] **합성 실시예 7:** 4-(4-(아제티딘-3-일아미노)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 55**)의 합성

[2832] 


[2833] **단계 A:** tert-부틸 3-((7-브로모-2,6-다이클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: DCM(50mL) 중 7-브로모-2,4,6-트라이클로로-8-플루오로퀴나졸린(300mg, 0.91 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(276mg, 2.72 mmol) 및 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카복실레이트(188mg, 1.09 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 물을 첨가하고, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(40mL×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(3:1 석유 에터/에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-((7-브로모-2,6-다이클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트(310mg, 73%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 465 (M+H).

[2834] **단계 B:** tert-부틸 (S)-3-((7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: DMSO(6mL) 중 3-((7-브로모-2,6-다이클로로-8-플루오로퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트(320mg, 0.69 mmol), (S)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올(237mg, 2.06 mol) 및 플루오린화칼륨(319mg, 5.49 mmol)의 용액을 118℃에서 질소 분위기하에 6시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이것을 물(40mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(80mL)로 추출하였다. 유기상을 단리시키고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(50:1 DCM/메탄올)에 의해 정제시켜 생성물인 tert-부틸 (S)-3-((7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-((1-메틸

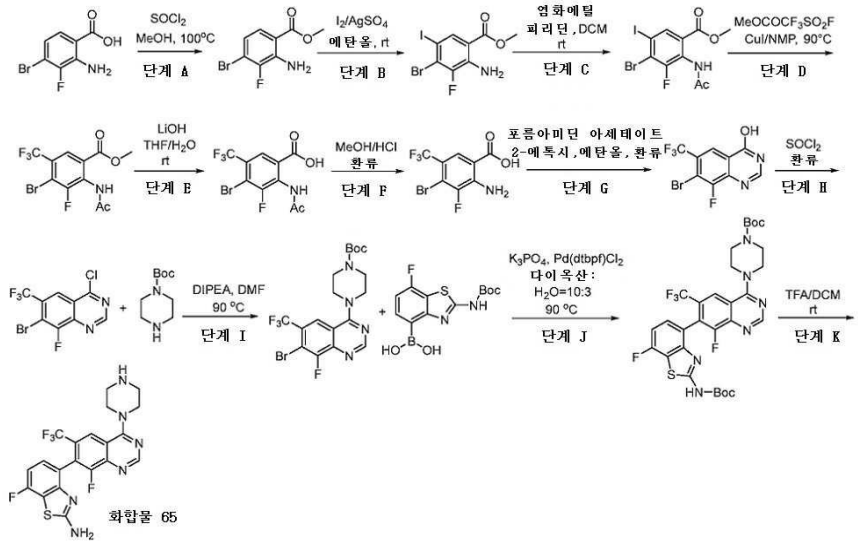
피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트(102mg, 27%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 544 (M+H).

[2835] **단계 C:** tert-부틸 3-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산/$H_2O$(10mL/3mL) 중 tert-부틸 (S)-3-((7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트(70mg, 0.10 mmol)의 용액에 인산칼륨 삼염기성(41mg, 0.19 mmol), (2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)보론산(39mg, 0.13 mmol) 및 다이클로로[1,1'-비스(다이-t-부틸포스피노)페로센]팔라듐(II)(6mg, 0.01 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 95 ℃로 가온시키고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 이것을 물(20mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(40mL)로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 분취-TLC(50:1 DCM/메탄올)에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트(35mg, 48%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 731 (M+H).

[2836] **단계 C:** tert-부틸 3-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산/$H_2O$(10mL/3mL) 중 tert-부틸 (S)-3-((7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트(70mg, 0.10 mmol)의 용액에 인산칼륨(41mg, 0.19 mmol), (2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)보론산(39mg, 0.13 mmol) 및 다이클로로[1,1'-비스(다이-t-부틸포스피노)페로센]팔라듐(II)(6mg, 0.01 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 95℃로 가온시키고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 이것을 물(20mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(40mL)로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 분취-TLC(50:1 DCM/메탄올)에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트(35mg, 48%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 731 (M+H).

[2837] **단계 D:** 4-(4-(아제티딘-3-일아미노)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민의 제조: DCM(3mL) 중 3-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)아미노)아제티딘-1-카복실레이트(15mg, 0.02 mmol)의 용액에 TFA(1mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 4-(4-(아제티딘-3-일아미노)-6-클로로-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(5mg, 28%)을 트라이플루오로아세트산염으로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 532 (M+H). $^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.21 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 8.80 (t, *J*=8.8 Hz), 5.15-5.18 (m, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.44-4.48 (m, 2H), 4.34-4.36 (m, 2H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.078 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.33-2.35 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 3H).

[2838] **합성 실시예 8:** 7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(피페라진-1-일)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 65**)의 합성




[2839]

[2840] **단계 A:** 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로벤조ate의 제조: MeOH(30mL) 중 2-아미노-4-브로모-3-플루오로벤조산(5.0g, 21.4 mmol)의 교반 용액에 염화티오닐(15.6mL, 21 mmol)을 0℃에서 아르곤하에 적가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃로 16시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트(100mL)에 용해시켰다. 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, 이어서 $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 헥산 중 EtOAc(0%에서 20%까지)을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로벤조에이트(5.0g, 94%)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 249 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, $J$ = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, $J$ = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.90 (s, 1H).

[2841] **단계 B:** 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도벤조에이트의 제조: EtOH (200mL) 중 요오드(7.16g, 28 mmol)와 황산은(5.3g, 17 mmol)의 혼합물에, 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로벤조에이트(5.0g, 20 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 45분 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고, DCM으로 세척하고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 DCM에 용해시키고, 10% 티오황산나트륨 용액, 염수로 세척하고, 얻어진 유기 용액을 $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도벤조에이트: 표제의 화합물(6.66g, 88%)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 373 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

[2842] **단계 C:** 메틸 2-아세트아미도-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도벤조에이트의 제조: 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도벤조에이트(3.50g, 9.4 mmol) 및 피리딘(2.3mL, 28 mmol)을 DCM에 0℃에서 용해시켰다. 염화아세틸(0.79 ml, 11 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도로 가온시키고, 이 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 헥산 중 에틸 아세테이트(0%에서 30%까지)를 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 메틸 2-아세트아미도-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도벤조에이트(2.7g, 69%)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 417 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

[2843] **단계 D:** 메틸 2-아세트아미도-4-브로모-3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조에이트의 제조: NMP(22.0mL) 중 메틸 4-브로모-2-아세트아미도-3-플루오로-5-아이오도벤조에이트(1.0g, 2.4 mmol) 및 메틸 플루오로설포닐다이플루오로아세테이트(0.92g, 0.72 mmol)의 교반 용액에 주위 온도에서, CuI(0.14g, 0.73 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 혼합물을 물로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 조질의 물질을 헥산 중 에틸 아세테이트(0%에서 20%까지)를 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 메틸 2-아세트아미도-4-브로모-3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조에이트(0.64g, 74%)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 358 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 3.93 (s, 3H),

2.28 (s, 3H).

[2844] **단계 E:** 2-아세트아미도-4-브로모-3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조산의 제조: 메틸 4-브로모-2-아세트아미도-3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조에이트(3.4g, 9.49 mmol)를 THF(56mL) 및 물(14mL)에 주위 온도에서 용해시키고, 이어서 LiOH(0.91g, 38 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 희석시키고, 2M HCl로 산성화시켜 pH ~ 4로 조정하고, 이어서 에틸 아세테이트(2×25mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켜 4-브로모-2-아세트아미도-3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조산을 고체로서 제공하였다(3.0g, 92%). $^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 2.21 (s, 3H).

[2845] **단계 F:** 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조산의 제조: 4-브로모-2-아세트아미도-3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조산(0.50g, 1.45 mmol)을 MeOH 중 HCl의 3M 용액(0.064mL, 1.74 mmol)에 용해시키고, 80℃에서 2시간 동안 환류시켰다. 주위 온도로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조산을 고체로서 제공하였다(0.40g, 91%). LCMS ESI (-) m/z 300 (M-H). $^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.86 (s, 1H).

[2846] **단계 G:** 7-브로모-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-올의 제조: 2-에톡시 에탄올(15mL) 중 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조산(0.4g, 1.32 mmol) 및 포르말리딘 아세테이트(0.28g, 2.65 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 환류하에 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 혼합물을 진공 중 농축시켰다. 물을 첨가하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고 DCM 중 10% MeOH로 용리시켜 7-브로모-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-올(0.2g, 48%)을 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 311 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

[2847] **단계 H:** 7-브로모-4-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린의 제조: 7-브로모-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-올(0.15g, 0.48 mmol) 염화티오닐(7.5mL, 103 mmol)에 용해시키고, 이 반응 혼합물을 환류하에 1시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 조질물을 진공하에 농축시켜 과잉의 염화티오닐을 제거하고, 건조시켜 7-브로모-4-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린(0.15g, 97%)을 고체로서 제공하였다. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (s, 1H), 8.47 (s, 1H).

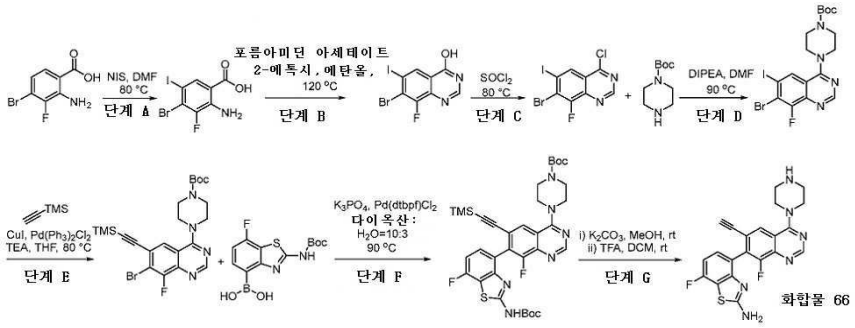
[2848] **단계 I:** *tert*-부틸 4-(7-브로모-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: DMF(10 ml) 중 7-브로모-4-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린(1.70g, 5.16 mmol) 및 DIPEA(2.7mL, 15.5 mmol)의 용액에 주위 온도에서 *N*-Boc 피페라진(1.92g, 10.3 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 조질의 물질을 에틸 아세테이트(50mL)로 희석시키고, 물(50mL)로 세척하였다. 유기층을 $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고 헥산 중 에틸 아세테이트(0%에서 30%까지)로 용리시켜, *tert*-부틸 4-(7-브로모-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(2.0g, 81%)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 479 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 4H), 3.70 - 3.60 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

[2849] **단계 J:** tert-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: *tert*-부틸 4-[7-브로모-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(150mg, 0.31 mmol), (2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)보론산)(195mg, 0.63 mmol) 및 인산칼륨(21mg, 0.63 mmol)을 1,4-다이옥산(1mL) 및 물(0.3mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 퍼지시키고, 이어서 [5-(다이-tert-부틸포스판일)사이클로펜타-1,3-다이엔-1-일][2-(다이-*tert*-부틸포스판일)사이클로펜타-2,4-다이엔-1-일]철 다이클로로팔라듐(20mg, 0.031 mmol)을 주입하였다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 7시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, Celite®의 패드를 통해서 여과시키고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기층을 $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공 중 증류시켰다. 조질의 물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고 헥산 중 에틸 아세테이트(0%에서 30%까지)로 용리시켜 tert-부틸 4-(7-(2-

((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(50mg, 24%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 667 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.52 (d, *J* = 4.7 Hz, 18H).

[2850] **단계 K:** 7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(피페라진-1-일)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민의 제조: *tert*-부틸 4-[7-(2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트)(15mg, 0.015 mmol)를 DCM(1mL)에 용해시키고, 0℃까지 냉각시켰다. TFA(1.0mL, 13 mmol)를 아르곤하에 적가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 클로로폼과 배산시키고, 여과시켜 7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(피페라진-1-일)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민(12mg, 77%)을 TFA염으로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 467 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.89 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 4H), 3.58 - 3.47 (m, 4H).

[2851] **합성 실시예 9:** 4-(6-에틴일-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 66**)의 합성




[2852]

[2853] **단계 A:** 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도벤조산의 제조: DMF(20.0mL) 중 2-아미노-4-브로모-3-플루오로벤조산(1.00g, 4.3 mmol) 및 *N*-아이오도석신이미드 (1.06g, 4.7 mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 물(100mL)로 희석시켰다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도벤조산(1.25g, 81%)를 제공하였다. LCMS ESI (-) m/z 358 (M-H). $^1$HNMR (300 MHz, $CD_3C(O)CD_3$) δ 8.16 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H).

[2854] **단계 B:** 7-브로모-8-플루오로-6-아이오도퀴나졸린-4-올의 제조: 에톡시에탄올(24mL) 중 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도벤조산(1.20g, 3.3 mmol)의 용액에 포르말리딘 아세테이트(1.04g, 10 mmol) 주위 온도에서 첨가하고, 이어서 이를 120℃에서 2일 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 물을 첨가하고, 이 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하고 건조시켜 7-브로모-8-플루오로-6-아이오도퀴나졸린-4-올(1.10g, 89%)을 제공하였다. $^1$HNMR (300 MHz, $CD_3C(O)CD_3$) δ 8.51 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H).

[2855] **단계 C:** 7-브로모-4-클로로-8-플루오로-6-아이오도퀴나졸린의 제조: 염화티오닐(20.0mL) 중 7-브로모-8-플루오로-6-아이오도퀴나졸린-4-올(1.60g, 4.3 mmol)의 용액에 몇 방울의 DMF를 첨가하고, 얻어진 용액을 1시간 동안 환류하에 가열하였다. 주위 온도로 냉각 후, 과잉의 염화티오닐을 감압하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(50mL)에 용해시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 유기층을 $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 중 농축시켜 조질의 잔사를 제공하으며, 이것을 헥산 중 에틸 아세테이트(0%에서 50%까지)을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7-브로모-4-클로로-8-플루오로-6-아이오도퀴나졸린(0.92g, 55%)을 제공하였다. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 8.68 (s, 1H).

[2856] **단계 D:** *tert*-부틸 4-(7-브로모-8-플루오로-6-아이오도퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: DMF(1.0mL) 중 7-브로모-4-클로로-8-플루오로-6-아이오도퀴나졸린(90.0mg, 0.232 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(43.3mg, 0.23 mmol) 및 DIPEA(0.12mL, 0.697 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고, 얻

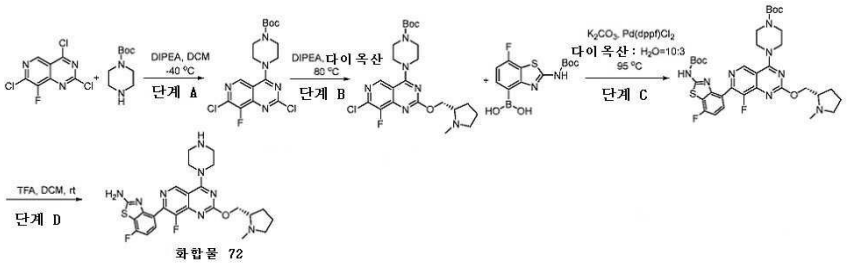
어진 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 조질의 용액을 빙랭수에 붓고, 에틸 아세테이트(2×20mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 헥산 중 에틸 아세테이트를 용리액으로서(0%에서 80%까지) 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 상에서 정제시켜 *tert*-부틸 4-(7-브로모-8-플루오로-6-아이오도퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(122mg, 98%)를 제공하였다. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 4H), 3.64 (dd, *J* = 6.4, 3.8 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H).

[2857] **단계 E:** *tert*-부틸 4-{7-브로모-8-플루오로-6-[2-(트라이메틸실릴)에틴일]퀴나졸린-4-일}피페라진-1-카복실레이트의 제조: 건조 THF(2.2mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-브로모-8-플루오로-6-아이오도퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(48.0mg, 0.089 mmol) 및 CuI(2.6mg, 0.013 mmol)의 용액에밀봉 튜브에서 TEA(0.055mL, 0.398 mmol), 에틴일트라이메틸실란(0.063mL, 0.45 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(6.30mg, 0.009 mmol)를 주위 온도에서 $N_2$ 분위기 하에 첨가하고, 5분 동안 탈기시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 80℃에서 하룻밤 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 용매를 진공 중 농축시키고, 이어서 물 및 DCM으로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 헥산 중 에틸 아세테이트를 용리액으로서(0%에서 50%까지) 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 상에서 정제시켜 *tert*-부틸 4-{7-브로모-8-플루오로-6-[2-(트라이메틸실릴)에틴일]퀴나졸린-4-일}피페라진-1-카복실레이트(30mg, 66%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 507 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 4H), 3.70 - 3.57 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 0.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 9H).

[2858] **단계 F:** *tert*-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-6-((트라이메틸실릴)에틴일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(3.0mL)/물(0.30mL) 중 *tert*-부틸 4-{7-브로모-8-플루오로-6-[2-(트라이메틸실릴)에틴일]퀴나졸린-4-일}피페라진-1-카복실레이트(200mg, 0.39 mmol), (2-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)보론산(246mg, 0.79 mmol) 및 인산칼륨(107.3mg, 0.79 mmol)의 용액을 5분 동안 아르곤으로 퍼지시켰다. 이어서, [5-(다이-tert-부틸포스판일)사이클로펜타-1,3-다이엔-1-일][2-(다이-tert-부틸포스판일)사이클로펜타-2,4-다이엔-1-일]철; 다이클로로팔라듐)(25.7mg, 0.039 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 Celite® 패드를 통해서 여과시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것을 헥산 중 에틸 아세테이트(0%에서 80%까지)를 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-6-((트라이메틸실릴)에틴일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(150mg, 55%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 695 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 4H), 3.71 - 3.62 (m, 4H), 1.54 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), -0.04 (s, 9H).

[2859] **단계 G:** 4-[6-에틴일-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민)의 제조: MeOH(2.0mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-6-((트라이메틸실릴)에틴일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(115.4mg, 0.166 mmol)의 교반 용액에 $K_2CO_3$(80.3mg, 0.581 mmol)를 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 건조상태로 증발시켰다. 조질의 물질에 DCM(3.0mL) 및 TFA(1.0mL, 13.1 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, $H_2O$ 중 $CH_3CN$(5%에서 95%까지)을 용리액으로서 사용하는 역상 크로마토그래피(C18-43g)에 의해 정제시켜 4-[6-에틴일-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민(60.0mg, 55%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 423 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.07 (m, 4H), 3.57 (s, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 4H).

[2860] **합성 실시예 10:** (S)-7-플루오로-4-(8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 72**)의 합성




[2861]

[2862] **단계 A:** *tert*-부틸 4-(2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: DCM(20mL) 중 2,4,7-트라이클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘(WO2020146613)(1.0g, 4.0 mol)의 혼합물에 -45℃에서 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민(2.1mL, 12 mmol)에 이어서, tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트(0.89g, 4.8 mmol)를 첨가하고, 이 온도에서 10분 동안 교반하였다. 이 반응물을 에틸 아세테이트 및 포화 수성 $NaHCO_3$로 반응중지시켰다. 유기층을 분리시키고, $Na_2SO_4$로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 잔사를 헥산 중 에틸 아세테이트(10%에서 50%로)를 사용하는 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, *tert*-부틸 4-(2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.90g, 56%)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 402 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 4.27 - 3.92 (m, 4H), 3.87 - 3.45 (m, 4H), 1.52 (s, 9H).

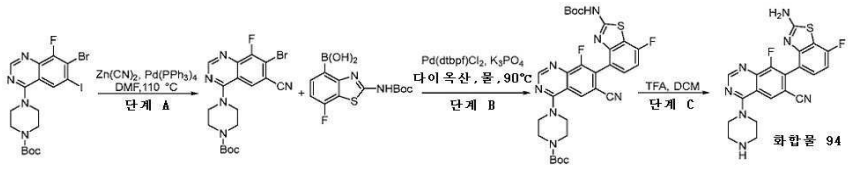
[2863] **단계 B:** (S)-tert-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: p-다이옥산(16mL) 중 tert-부틸 4-{2,7-다이클로로-8-플루오로피리도[4,3-d]피리미딘-4-일}피페라진-1-카복실레이트(0.80g, 2.0 mmol) 및 [(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메탄올(0.46g, 4.0 mmol)의 혼합물에 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민(1.0mL, 5.6 mmol)을 첨가하고, 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 얻어진 잔사를 MeOH 중 에틸 아세테이트(0%에서 10%로)와 함께 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제시켜 (S)-tert-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.48g, 50%)를 제공하였다. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 4.55 (dd, J = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 10.8, 6.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.82 (m, 4H), 3.79 - 3.31 (m, 4H), 3.23 - 2.82 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.31 (dd, J = 17.6, 8.5 Hz, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 1.59 (s, 9H).

[2864] **단계 C:** (S)-*tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: p-다이옥산(4.3mL) 및 물(0.86mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-클로로-8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.15g, 0.31 mmol), 2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)보론산(0.20g, 0.624 mmol) 및 탄산세슘(0.20g, 0.62 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고 나서, $Pd(dppf)Cl_2$(0.046g, 0.062 mmol)를 첨가하고, 이어서 재차 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 95℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 주위 온도로 냉각시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트 및 염수로 희석시키고, 유기층을 분리시켰다. 유기층을 $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질물을 MeOH 중 DCM(0%에서 10%로)과 함께 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제시켜 (S)-*tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.090g, 40%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 713 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.99 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.53 (s, 9H).

[2865] **단계 D:** 7-플루오로-4-(8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}-4-(피페라진-1-일)피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1,3-벤조티아졸-2-아민의 제조: DCM(2 ml) 중 *tert*-부틸 (S)-4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)피리도[4,3-d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트(18mg, 0.025 mmol)에 TFA(0.5mL)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 증발시켰다. 얻어진 고체를 에터와 30분 동안 배산시키고, 고체를 수집하고, 건조시켜, 7-플루오로-4-(8-플루오로-2-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시}-4-(피페라진-1-일)피리

도[4,3-d]피리미딘-7-일)-1,3-벤조티아졸-2-아민(0.015g, 95%)을 TFA염으로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 513 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 9.28 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.08 - 4.92 (m, 1H), 4.75 (dd, *J* = 13.0, 6.7 Hz, 1H), 4.49 - 4.22 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.65 - 3.47 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.12 (m, 3H).

[2866] **합성 실시예 11:** 7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-6-카보나이트릴(**화합물 94**)의 합성

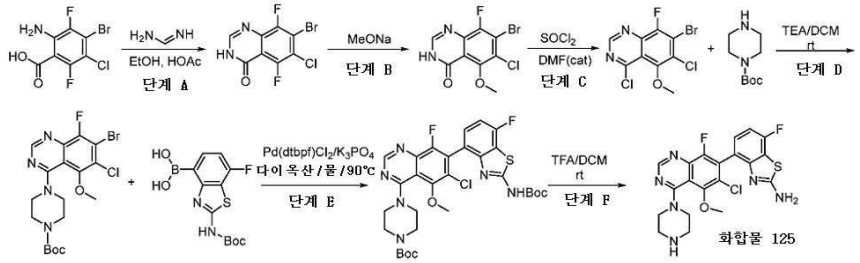
[2867] 


[2868] **단계 A:** *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-사이아노-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: DMF(3.0mL) 중 tert-부틸 4-(7-브로모-8-플루오로-6-아이오도퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(200.0mg, 0.37 mmol) 및 사이안화아연(21.9mg, 0.186 mmol)의 혼합물을 질소로 5분 동안 퍼지시켰다. 이어서, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(21.5mg, 0.019 mmol)을 첨가하고, 더욱 5분 동안 더욱 퍼지시키고, 110℃에서 8시간 동안 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 10% 수성 LiCl로 2회, 이어서 염수로 세척하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 농축시켰다. 조질의 물질을 헥산 중 EtOAc(0-80%)를 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(25g)에 의해 정제시켜, *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-사이아노-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(120mg, 74%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 436 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.76 (m, 4H), 3.65 (dd, J = 6.2, 4.1 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H).

[2869] **단계 B:** *tert*-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-사이아노-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(2.0mL) 및 물(0.2mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-사이아노-8-플루오로퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(120.0mg, 0.28 mmol), (2-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)보론산(128.8mg, 0.41 mmol) 및 인산칼륨(74.9mg, 0.550 mmol)의 용액을 5분 동안 아르곤으로 퍼지시켰다. 이어서, [5-(다이-tert-부틸포스판일)사이클로펜타-1,3-다이엔-1-일][2-(다이-tert-부틸포스판일)사이클로펜타-2,4-다이엔-1-일]철; 다이클로로팔라듐(17.9mg, 0.028 mmol)을 첨가하고, 추가의 5분 동안 퍼지시켰다. 그 후 이 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 Celite®를 통과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것을 헥산 중 EtOAc(0-80%)를 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(24g)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-[7-(2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)-6-사이아노-8-플루오로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(140mg, 82%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 624 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.77 (m, 4H), 3.68 - 3.54 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.47 (s, 9H).

[2870] **단계 C:** 7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-6-카보나이트릴)의 제조: DCM(2.0mL) 중 tert-부틸 4-[7-(2-{[(*tert*-부톡시)카보닐]아미노}-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)-6-사이아노-8-플루오로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(70.0mg, 0.11 mmol)의 용액에 TFA(0.50mL, 6.53 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응이 완결되었고, 이를 건조 상태로 증발시켜, 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것을 $H_2O$ 중 아세토나이트릴(5%-95%)을 용리액으로서 사용하는 역상 크로마토그래피(C18-24g)에 의해 정제시켜 7-(2-아미노-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-6-카보나이트릴; 비스(트라이플루오로아세트산)(10.8mg, 15%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 424 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.80 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.05 (m, 4H), 3.51 - 3.36 (m, 4H).

[2871] **합성 실시예 12:** 4-(6-클로로-8-플루오로-5-메톡시-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 125**)의 합성

[2872] 


[2873] **단계 A**: 7-브로모-6-클로로-5,8-다이플루오로-3H-퀴나졸린-4-온의 제조: 2-아미노-4-브로모-5-클로로-3,6-다이플루오로-벤조산(500mg, 1.75 mmol)을 HOAc(40mL) 및 에탄올(40mL) 중 포르말리딘 아세테이트(1817mg, 17.5 mmol)의 용액에 주위 온도에서 첨가하였다. 이 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 용액을 물에 붓고, 석출물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공하에 건 조시켜 7-브로모-6-클로로-5,8-다이플루오로-3H-퀴나졸린-4-온(300mg, 52%)을 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 294.8 (M+H).

[2874] **단계 B**: 7-브로모-6-클로로-8-플루오로-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온의 제조: DMF(5mL) 및 메탄올(5mL) 중 7-브로모-6-클로로-5,8-다이플루오로-3H-퀴나졸린-4-온(200mg, 0.68 mmol)의 용액에 나트륨 메탄올레이트(183mg, 3.38 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수로 2회 세척하였다. 유기층을 건조시키고(황산나트륨), 여과시키고, 감압에서 농축시켜 7-브로모-6-클로로-8-플루오로-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온(150mg, 50%)을 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 306.8 (M+H).

[2875] **단계 C**: 7-브로모-4,6-다이클로로-8-플루오로-5-메톡시-퀴나졸린의 제조: 염화티오닐(5.0mL, 68.5 mmol)을 7-브로모-6-클로로-8-플루오로-5-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온(150mg, 0.49 mmol)에 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 DCM으로 희석시키고, 빙수에 서서히 첨가하고, 이어서 포화 중탄산나트륨으로 pH~8로 조정하였다. 유기층을 분리시키고, 건조시키고(황산나트륨), 여과시키고, 감압하에 농축시켜 7-브로모-4,6-다이클로로-8-플루오로-5-메톡시-퀴나졸린(120mg, 68%)을 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 325.0 (M+H).

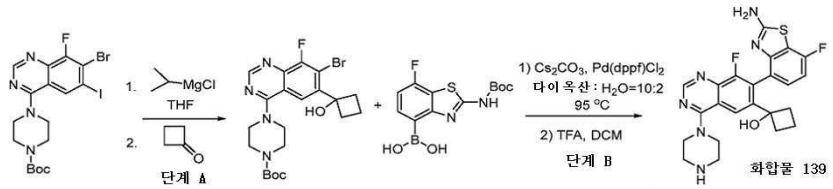
[2876] **단계 D**: tert-부틸4-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로-5-메톡시-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: DCM(5mL) 중 7-브로모-4,6-다이클로로-8-플루오로-5-메톡시-퀴나졸린(120mg, 0.37 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(0.15mL, 1.10 mmol) 및 1-Boc-피페라진 (103mg, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이 용액을 DCM으로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 건조시키고(황산나트륨), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(EtOAc/PE=1/5)에 의해 정제시켜 tert-부틸4-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로-5-메톡시-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(140mg, 72%)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 474.9 (M+H).

[2877] **단계 E**: tert-부틸 4-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-클로로-8-플루오로-5-메톡시-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(5mL)/물(1mL) 중 tert-부틸 4-(7-브로모-6-클로로-8-플루오로-5-메톡시-퀴나졸린-4-일) 피페라진-1-카복실레이트(140mg, 0.29 mmol) 및d [2-(tert-부톡시카보닐 아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(110mg, 0.35 mmol)의 용액에 1,1'-비스(다이-t-부틸포스피노); 다이클로로[1,1'-비스(다이-tert-부틸포스피노)페로센]팔라듐(II)(15mg, 0.024 mmol) 및 인산칼륨(125mg, 0.59 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이 용액을 90℃에서 2시간 동안 $N_2$하에 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 2회 세척하였다. 유기상을 분리시키고, 건조시키고(황산나트륨), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 분취-TLC(EtOAc/PE=1/4)에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-클로로-8-플루오로-5-메톡시-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(30mg, 12%)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 663.3 (M+H).

[2878] **단계 F**: 4-(6-클로로-8-플루오로-5-메톡시-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 제조: DCM(2mL) 중 tert-부틸 4-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-클로로-8-플루오로-5-메톡시-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(31mg, 0.046 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(1.0mL, 13.0 mmol)을 주위 온도에서 첨가하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 용액을 감압하에 농축시켰다. 조질물의 절반을 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 4-(6-클로로-8-플루오로-5-메톡시-4-피페라진-

1-일-퀴나졸린-7-일)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민(5.2mg, 24%)을 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 463.2 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.72(s, 1H), 7.25-7.28(m, 1H), 7.02-7.06(m, 1H), 4.01(s, 4H), 3.88(s, 3H), 3.45-3.48(m, 4H).

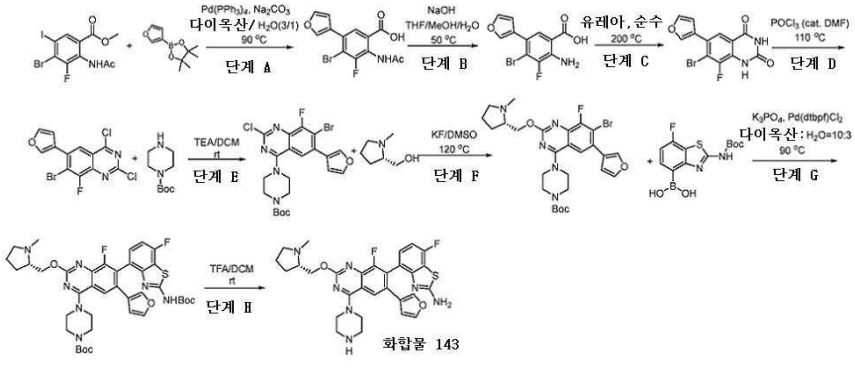
[2879] **합성 실시예 13:** 7-플루오로-4-(8-플루오로-6-(퓨란-3-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 139**)의 합성

[2880] 


[2881] **단계 A:** tert-부틸 4-(7-브로모-8-플루오로-6-(1-하이드록시사이클로부틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: THF(2.8mL) 중 tert-부틸 4-(7-브로모-8-플루오로-6-아이오도퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.15g, 0.28 mmol)의 현탁액을 -78℃에서 아이소프로필마그네슘 클로라이드의 2M THF 용액 (0.15mL, 0.29 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 유지시켰다. 이 반응 혼합물에 200 μL의 THF 중 사이클로부탄온(0.023g, 0.33 mmol)의 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 서서히 실온으로 되게 하였다. 이 반응물을 실온에서 18시간 동안 정치시키고 나서 EA-$NH_4Cl$로 추출하고, EA를 수집하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 이 혼합물을 헥산 중 10% EA에서 100% EA까지를 사용하는 40g 금 칼럼 상에서 25분에 걸쳐서 정제시켜 *tert*-부틸 4-(7-브로모-8-플루오로-6-(1-하이드록시사이클로부틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.020g, 15%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 481.04 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 2.88 - 2.69 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.55 (s, 9H).

[2882] **단계 B:** 1-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-6-일)사이클로부탄-1-올의 제조: 1,4-다이옥산(1mL) 및 물(0.22mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-브로모-8-플루오로-6-(1-하이드록시사이클로부틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.020g, 0.041 mmol), (2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)보론산(0.019g, 0.061 mmol) 및 탄산세슘(0.027g, 0.082 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고 나서 Pd(dppf)$Cl_2$(0.006g, 0.008 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 95℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 증발시키고, 헥산 중 10% EA에서 100% EA까지를 사용하는 25g 금 칼럼 상에서 정제시켜 조질의 중간체를 제공하였으며, 이것을 DCM(2mL) 및 과잉의 TFA에 장입하였다. 실온에서 1시간 후, 이 반응 혼합물을 분취 RP-HPLC 상에서 정제시켜 1-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-6-일)사이클로부탄-1-올(0.002g, 10%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 469.15 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.61 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 - 7.24 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.50 - 2.36 (m, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 1H), 2.21 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.70 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 1H).

[2883] **합성 실시예 14:** 7-플루오로-4-(8-플루오로-6-(퓨란-3-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 143**)의 합성

[2884] 

[2885] **단계 A:** 2-아세트아미도-4-브로모-3-플루오로-5-(3-퓨릴)벤조산의 제조: 1,4-다이옥산(60mL) 및 물(15mL) 중 메틸 2-아세트아미도-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도-벤조에이트(5.00g, 12.0 mmol)에 3-퓨릴보론산(1.61g, 14.4 mmol)을 실온에서 Ar하에 첨가하였다. 이어서 $Pd(PPh_3)_4$(1.11g, 0.96 mmol) 및 $Na_2CO_3$(3.82g, 36.1 mmol)를 Ar하에 첨가하였다. 이 혼합물을 하룻밤 90℃에서 Ar하에 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물(50mL) 및 EtOAc(50mL)로 희석시키고, 이어서 pH를 황산수소나트륨의 포화 수성 용액으로 4 내지 5로 조정하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트에 현탁시키고, 5분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜, 2-아세트아미도-4-브로모-3-플루오로-5-(3-퓨릴)벤조산(3.00g, 73%)을 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 342.0 (M+H).

[2886] **단계 B:** 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-(3-퓨릴)벤조산의 제조: THF(40mL)/메탄올(40mL)/물(20mL) 중 2-아세트아미도-4-브로모-3-플루오로-5-(3-퓨릴)벤조산(3.50g, 10.2 mmol)의 용액에 NaOH(4.09g, 102 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 유기층을 감압하에 제거하였다. 수성층을 1N HCl로 pH 3 내지 4로 산성화시켰다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 이어서 건조시켜 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-(3-퓨릴)벤조산(2.30g, 75%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 300.0 (M+H).

[2887] **단계 C:** 7-브로모-8-플루오로-6-(3-퓨릴)-1H-퀴나졸린-2,4-다이온의 제조: 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-(3-퓨릴)벤조산(2.30g, 7.66 mmol) 및 유레아(9.21g, 153 mmol)를 50mL 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 잘 혼합한 후에 200℃로 가열하였다. 이 혼합물을 용해시키고, 이어서 재차 고형화하였다. 200℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 100℃로 냉각시키고, 물(40mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 균일하게 분산시켰다. 실온까지 냉각 후, 고체를 여과에 의해 수집하고, 건조시켜, 7-브로모-8-플루오로-6-(3-퓨릴)-1H-퀴나졸린-2,4-다이온(1.85g, 74%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 325.0 (M+H).

[2888] **단계 D:** 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-(3-퓨릴)퀴나졸린의 제조: 옥시염화인(8.0mL, 85.8 mmol) 중 7-브로모-8-플루오로-6-(3-퓨릴)-1H-퀴나졸린-2,4-다이온(600mg, 1.85 mmol)에 2 점적의 DMF를 첨가하였다. 이 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 옥시염화인을 감압하에 제거하였다. 잔사를 소량의 DCM 및 TEA(1mL)에 용해시켰다. 이 혼합물을 석유 에터 중 30% EtOAc로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 직접 정제시켜, 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-(3-퓨릴)퀴나졸린(360mg, 54%)을 제공하였다.

[2889] **단계 E:** tert-부틸 4-[7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(3-퓨릴)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트의 제조: DCM(20mL) 중 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-(3-퓨릴)퀴나졸린(500mg, 1.38 mmol)의 교반 용액에 트라이에틸 아민(0.39mL, 2.76 mmol) 및 1-Boc-피페라진(283mg, 1.52 mmol)을 주위 온도에서 첨가하고, 이 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물에 부었다. 수성상을 분리시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공 중 증발시켰다. 잔사를 DCM/MeOH=20/1로 용리시키는 실리카겔 위에서 크로마토그래피하여, tert-부틸 4-[7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(3-퓨릴)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(520mg, 73%)를 고체로서 제공하였다.

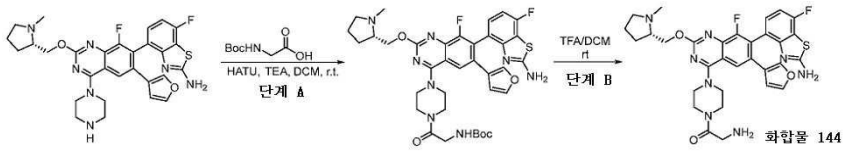
[2890] **단계 F:** tert-부틸 4-[7-브로모-8-플루오로-6-(3-퓨릴)-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트의 제조: DMSO(2mL) 중 tert-부틸 4-[7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(3-퓨릴)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(200mg, 0.39 mmol)의 용액에 (S)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메탄올(135mg, 1.17 mmol) 및 KF(182mg, 3.13 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 DCM:MeOH=20:1를 사용한 분취-TLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-[7-브로모-8-플루오로-6-(3-퓨릴)-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(123mg, 53%)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 590.2 (M+H).

[2891] **단계 G:** tert-부틸 4-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-플루오로-6-(3-퓨릴)-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(2mL) 및 물(0.40mL) 중 tert-부틸 4-[7-브로모-8-플루오로-6-(3-퓨릴)-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(123mg, 0.21 mmol), [2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(85mg, 0.27 mmol), 1,1'-비스(다이-t-부틸포스피노)페로센 팔라듐 다이클로라이드(14mg, 0.021 mmol) 및 인산칼륨(88mg, 0.42mmol)을 90℃에서 Ar하에 1시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 물 및 에

틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(황산나트륨), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 DCM:MeOH=10:1로 용리시키는 분취-TLC에 의해 정제시켜, tert-부틸 4-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-플루오로-6-(3-퓨릴)-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(140mg, 86%)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 778.3 (M+H).

[2892] **단계 H**: 7-플루오로-4-[8-플루오로-6-(3-퓨릴)-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-1,3-벤조티아졸-2-아민의 제조: DCM(3mL) 중 tert-부틸 4-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-플루오로-6-(3-퓨릴)-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(0.14g, 0.18 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(1.0mL, 13.0 mmol)을 주위 온도에서 첨가하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공하에 건조상태로 농축시키고, 잔사를 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 7-플루오로-4-[8-플루오로-6-(3-퓨릴)-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-7-일]-1,3-벤조티아졸-2-아민(95mg, 93%)을 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 578.1 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.88 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07-7.14(m, 1H), 6.96(t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.90-5.00 (m, 2H), 4.66-4.75 (m, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.86-3.96 (m, 1H), 3.68-3.80 (m, 1H), 3.45-3.57 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.03-2.16 (m, 2H).

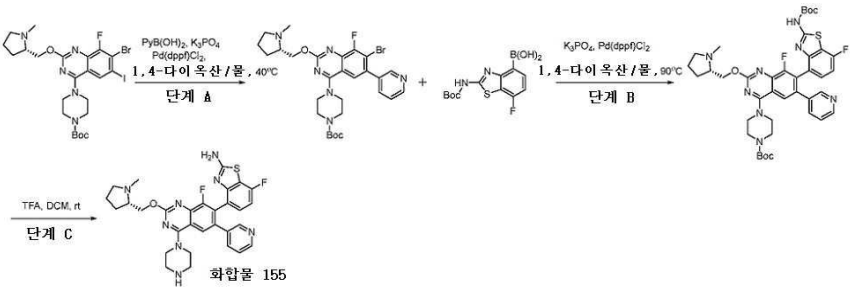
[2893] **합성 실시예 15**: 2-아미노-1-(4-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-6-(퓨란-3-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)에탄-1-온(**화합물 144**)의 합성

[2894] 


[2895] **단계 A**: tert-부틸 (2-(4-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-6-(퓨란-3-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)카바메이트의 제조: DCM(2mL) 중 Boc-글리신(11mg, 0.060 mmol), HATU(58mg, 0.15 mmol) 및 트라이메틸 아민(0.021mL, 0.15 mmol)의 용액을 주위 온도에서 15분 동안 교반하고, DCM(2mL) 중 7-플루오로-4-(8-플루오로-6-(퓨란-3-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민(30mg, 0.050 mmol) 및 트라이에틸 아민(0.021mL, 0.15 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 물 및 DCM을 첨가하였다. 이어서, 유기층들을 분리시키고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 tert-부틸 (2-(4-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-6-(퓨란-3-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)카바메이트(40mg, 0.0531 mmol, 100%)를 고체로서 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 735.2 (M+H).

[2896] **단계 B**: 2-아미노-1-(4-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-6-(퓨란-3-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)에탄-1-온의 제조: DCM(3mL) 중 tert-부틸 N-[2-[4-[7-(2-아미노-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)-8-플루오로-6-(3-퓨릴)-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]카바메이트(40mg, 0.054 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(1.0mL, 13.0 mmol)을 주위 온도에서 첨가하고, 2시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 이 혼합물을 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜, 2-아미노-1-(4-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-6-(퓨란-3-일)-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-일)에탄-1-온(15mg, 43%)을 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 635.1 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.96 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.90-5.08 (m, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 4.14-4.29 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.36-2.50 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 2H).

[2897] **합성 실시예 16**: 7-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)-6-(피리딘-3-일)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 155**)의 합성




[2898]

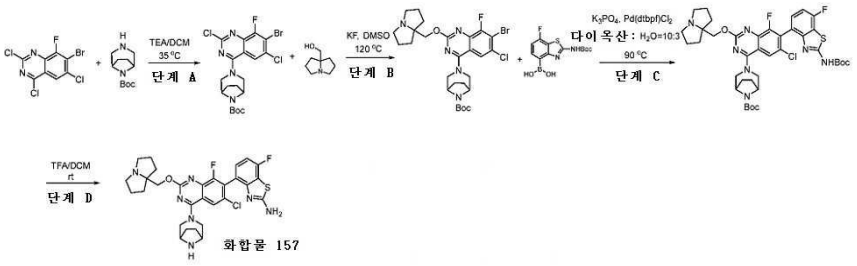
[2899] **단계 A**: *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 밀봉 튜브에, 1,4-다이옥산(4mL) 및 물(1.2mL) 중 tert-부틸-(*S*)-4-(7-브로모-8-플루오로-6-아이오도-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(40mg, 0.062 mmol), 3-피리딜보론산(8.3mg, 0.07 mmol) 및 인산칼륨(39mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고 나서 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ 복합체(4.5mg, 0.006 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고, 40℃에서 1시간 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것을 DCM 중 10% MeOH를 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(17mg, 46%)를 갈색 검으로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z [M+H] 601.19. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 - 8.62 (m, 2H), 7.78 (ddd, *J* = 5.4, 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 11.3, 5.2 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 11.3, 5.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 4H), 3.66 - 3.54 (m, 4H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.24 - 1.82 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

[2900] **단계 B**: *tert*-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(4mL) 및 물(1.2mL) 중 *tert*-부틸 (*S*)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(73mg, 0.12 mmol) 및 [2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(42mg, 0.13 mmol)의 혼합물에. 이 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고 나서, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ 복합체(8.9mg, 0.012 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고, 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것을 DCM 중 10% MeOH를 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(35mg, 36%)를 갈색 검으로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 789.40 [M+H]. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.17-7.04 (m, 2H), 6.96-6.87 (m, 2H), 4.77-4.61 (m, 1H), 4.54-4.36 (m, 1H), 3.89-3.75 (m, 4H), 3.70-3.58 (m, 4H), 3.12-3.38 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.04-1.78 (m, 5H), 1.54 (s, 9H), 1.51 (s, 9H).

[2901] **단계 C**: 7-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)-6-(피리딘-3-일)퀴나졸린-7-일)벤조[*d*]티아졸-2-아민의 제조: DCM(1mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(35mg, 0.044 mmol)의 용액에 TFA(0.70mL, 9.09 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 증발시키고, DCM과 공증발시켜 7-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((*S*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)-6-(피리딘-3-일)퀴나졸린-7-일)벤조[*d*]티아졸-2-아민(25mg, 96%)을 TFA염으로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 588.19 [M+H]. $^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.70 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84-7.61 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.75 (dd, *J* = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.94 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.29 - 2.07 (m, 3H).

[2902] **합성 실시예 17**: 4-(4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-

1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 157**)의 합성




[2903]

[2904] **단계 A**: tert-부틸-3-(7-브로모-2,6-다이클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DCM(10mL) 중 7-브로모-2,4,6-트라이클로로-8-플루오로-퀴나졸린(500mg, 1.51 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(386mg, 1.82 mmol) 및 $Et_3N$(459mg, 4.54 mmol)을 주위 온도에서 첨가하고, 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(50mL)를 첨가하고, 포화 염수 용액으로 세척하였다. 이어서 유기층을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 이어서 조질물을 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸-3-(7-브로모-2,6-다이클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(608mg, 79%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 505 (M+H).

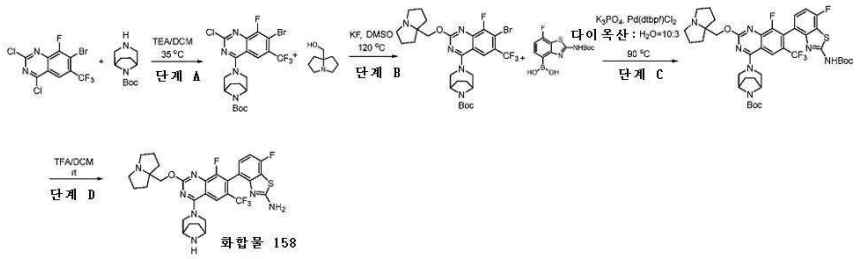
[2905] **단계 B**: tert-부틸-3-[7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DMSO(2mL) 중 tert-부틸-3-(7-브로모-2,6-다이클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(200mg, 0.40 mmol)의 혼합물에 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메탄올(167mg, 1.19 mmol) 및 KF(69.1mg, 1.19 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 이어서 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 에틸 아세테이트(20mL)를 첨가하고, 염수로 세척하였다. 이어서 유기층을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시키고 나서 건조상태로 농축시켰다. 이어서 조질물을 헥산 중 30% EtOAc로 용리시키는 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 분획을 농축시켜, tert-부틸-3-[7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(134mg, 55%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 610 (M+H).

[2906] **단계 C**: tert-부틸-3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-클로로-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 물(1mL) 및 1,4-다이옥산(2mL) 중 tert-부틸-3-[7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(60mg, 0.098 mmol)의 혼합물에 [2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(40mg, 0.13 mmol), $K_3PO_4$(62mg, 0.30 mmol) 및 Pd(dtppf)$Cl_2$(5.1mg, 0.0079 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 $N_2$ 하에 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 잔사를 EtOAc(20mL)에 장입하고, 유기층을 포화 염수 용액으로 세척하였다. 이어서 유기층을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 이어서 조질물을 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸-3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-클로로-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(60mg, 76%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 798.1 (M+H).

[2907] **단계 D**: 4-(4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민의 제조: DCM(2mL) 중 tert-부틸-3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-클로로-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(60mg, 0.075 mmol)의 혼합물에 TFA(1.0mL)를 주위 온도에서 첨가하고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 감압하에 농축시켰다. 이어서, 얻어진 잔사를 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켰다. 목적하는 분획을 농축시켜 4-(4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(25mg, 55%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 598.2

(M+H). $^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.95 (s, 1H), 7.22 (dd, J= 5.6, 8.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8Hz, 1H), 4.68-4.75 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.18-4.32 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 2H), 3.63-3.71 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.0-2.18 (m, 8H).

[2908] **합성 실시예 18:** 4-(4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 158**)의 합성




[2909]

[2910] **단계 A**: tert-부틸-3-(7-브로모-2,6-다이클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DCM(3mL) 중 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린(200mg, 0.55 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(128mg, 0.60 mmol) 및 $Et_3N$(284mg, 2.12 mmol)을 주위 온도에서 첨가하고, 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(20mL)를 첨가하고, 염수 용액으로 세척하였다. 이어서 유기층을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 이어서 조질물을 석유 에터 중 30% EtOAc로 용리시키는 실리카겔 칼럼 상에서 직접 정제시켜 tert-부틸-3-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(144mg, 48%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 530.0 (M+H).

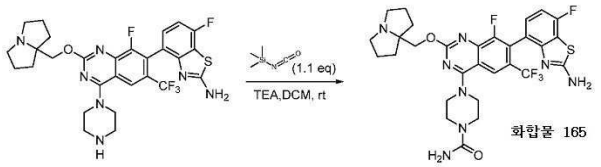
[2911] **단계 B**: tert-부틸-3-(7-브로모-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DMSO(1mL) 중 tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(144mg, 0.27 mmol) 및 KF(124mg, 2.13 mmol)의 혼합물에 (테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메탄올(94mg, 0.68 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 에틸 아세테이트(20mL)를 첨가하고, 염수로 세척하였다. 이어서 유기층을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과 후 건조상태로 농축시켰다. 이어서 조질물을 분취-TLC(DCM/MeOH=10/1)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(47mg, 27%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 644.1 (M+H).

[2912] **단계 C**: tert-부틸-3-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 물(1mL) 및 1,4-다이옥산(2mL) 중 tert-부틸-3-(7-브로모-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(47mg, 0.073 mmol)의 혼합물에 (2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)보론산(25mg, 0.080 mmol), Pd(dtbpf)$Cl_2$(4.8mg, 0.0073 mmol) 및 $K_3PO_4$(31mg, 0.15 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤으로 약 1 내지 2분 동안 버블링시키고 나서 밀봉하였다. 그 후, 이 혼합물을 1시간 동안 90℃에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 잔사를 EtOAc(20mL)에 장입하고, 유기층을 포화 염수 용액으로 세척하였다. 이어서 유기층을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 이어서 조질물을 분취-TLC(DCM/MeOH=10/1)에 의해 정제시켜 tert-부틸-3-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(31mg, 50%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 832.3 (M+H).

[2913] **단계 D**: 4-(4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민의 제조: DCM(2mL)

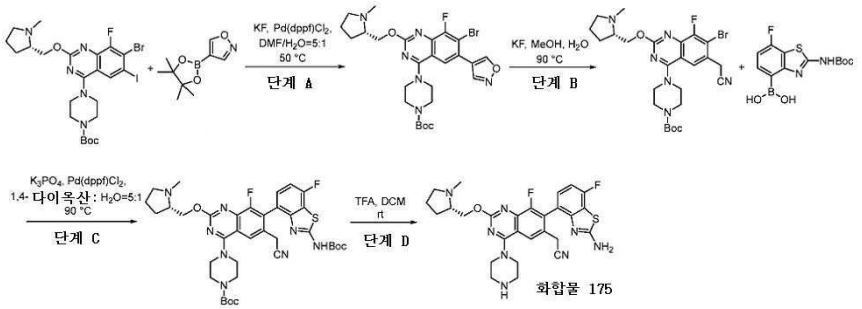
중 tert-부틸-3-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(31mg, 0.037 mmol)의 혼합물에 TFA(2.8mL, 36.1 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 이어서 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 4-(4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(8.1mg, 34%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 631.22 (M+H). $^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.17 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 3.95 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.61-3.78 (m, 2H), 3.24-3.32(m, 2H), 2.46-1.97 (m, 12H).

[2914] **합성 실시예 19:** 4-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복스아마이드**(화합물 165)**의 합성

[2915] 


[2916] 4-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복스아마이드의 제조: DCM(3mL) 중 7-플루오로-4-[8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)-4-피페라진-1-일-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일]-1,3-벤조티아졸-2-아민(45mg, 0.052 mmol)의 혼합물에 트라이메틸아민(16mg, 0.16 mmol) 및 아이소사이아나토(트라이메틸)실란(6.0mg, 0.052 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 이 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨(20mL)으로 반응중지시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 분리시키고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 건조상태로 증발시켰다. 조질의 생성물을 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 4-[7-(2-아미노-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복스아마이드 (14.8mg, 42%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 649.2 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.26 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.11-4.18 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 6H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.06-2.36 (m, 8H).

[2917] **합성 실시예 20:** 2-[7-(2-아미노-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)-8-플루오로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-6-일]아세토나이트릴**(화합물 175)**의 합성

[2918] 


[2919] **단계 A:** *tert*-부틸 4-[7-브로모-8-플루오로-6-아이소옥사졸-4-일-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트의 제조: DMF/물(5:1, 7.7mL) 중 *tert*-부틸 4-[7-브로모-8-플루오로-6-아이오도-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(500mg, 0.77 mmol)의 용액에 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소옥사졸(180mg, 0.92 mmol) 및 플루오린화칼륨(134mg, 2.31 mmol)을 주위 온도에서 차례로 첨가하였다. 이 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 퍼지시키고, [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센] 다이클로로팔라듐(II)(56mg, 0.077 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 더욱 5분 동안 퍼지시키고, 이어서 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 시, 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 물(50mL)로 희석시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(3×50mL)에 장입하고, 이어서 합한 유기층을 염수로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에

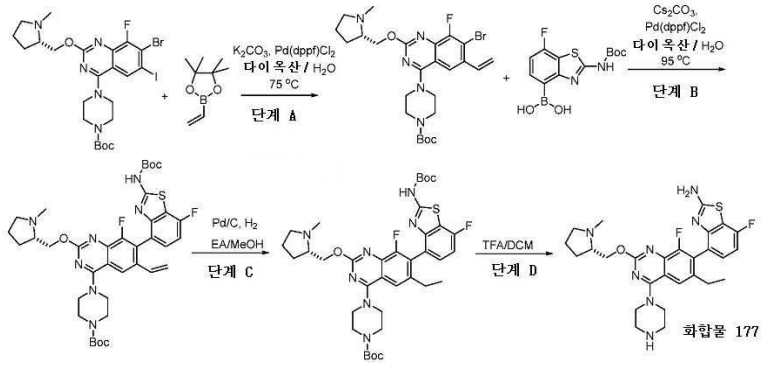
서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM 중 20% 메탄올을 사용한 실리카겔 상에서의 정상상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-[7-브로모-8-플루오로-6-아이소옥사졸-4-일-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(400mg, 90%)를 연갈색 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 593.06 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.84 - 4.62 (m, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 4H), 3.70 - 3.57 (m, 4H), 3.49 - 3.19 (m, 1H), 3.13 - 2.84 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.55 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

[2920] **단계 B:** *tert*-부틸 4-[7-브로모-6-(사이아노메틸)-8-플루오로-2-[(1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트의 제조: 메탄올(3.4mL) 중 *tert*-부틸 4-[7-브로모-8-플루오로-6-아이소옥사졸-4-일-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(400mg, 0.68 mmol)의 용액에 플루오린화칼륨(118mg, 2.03 mmol) 및 물(0.34mL)을 주위 온도에서 차례로 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 시, 이 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 DCM 중 20% 메탄올을 사용한 실리카겔 상에서의 정상상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-[7-브로모-6-(사이아노메틸)-8-플루오로-2-[(1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(295mg, 77%)를 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 565.21 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.80 - 3.77 (m, 4H), 3.68 - 3.58 (m, 4H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.44 - 2.27 (m, 1H), 2.21 - 2.02 (m, 1H), 1.93 - 1.69 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

[2921] **단계 C:** *tert*-부틸 4-[7-[2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-(사이아노메틸)-8-플루오로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산/물(5:1, 1.1mL) 중 *tert*-부틸 4-[7-브로모-6-(사이아노메틸)-8-플루오로-2-[(1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(40mg, 0.07 mmol)의 용액에 인산칼륨(45mg, 0.21 mmol) 및 [2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(33mg, 0.11 mmol)을 주위 온도에서 차례로 첨가하였다. 이 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 퍼지시키고, [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센] 다이클로로팔라듐(II)(8mg, 0.011 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 더욱 5분 동안 퍼지시키고, 이어서 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 이 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 DCM 중 20% 메탄올을 사용한 실리카겔 상에서의 정상상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-[7-[2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-(사이아노메틸)-8-플루오로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(40mg, 75%)를 연갈색 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 751.05 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.94 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 4H), 3.82 - 3.65 (m, 6H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.53 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.51 (s, 9H).

[2922] **단계 D:** 2-[7-(2-아미노-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)-8-플루오로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-6-일]아세토나이트릴의 제조: DCM(1mL) 중 *tert*-부틸 4-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-(사이아노메틸)-8-플루오로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(40mg, 0.05 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(0.25mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 잔사를 감압하에 농축시켜 2-[7-(2-아미노-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)-8-플루오로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-6-일]아세토나이트릴(47mg, 정량적 수율)을 트라이플루오로아세트산염으로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 551.23 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.98 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.94 - 3.73 (m, 4H), 3.53 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.27 - 2.06 (m, 4H).

[2923] **합성 실시예 21:** 4-(6-에틸-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 177**)의 합성




[2924]

[2925] **단계 A**: *tert*-부틸 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-비닐퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 밀봉 튜브에 *tert*-부틸 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-6-아이오도-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.25g, 0.38 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-다이옥사보롤란(0.065g, 0.42 mmol) 및 탄산칼륨(0.11g, 0.77 mmol)에 이어서 물(0.16mL) 및 1,4-다이옥산(1.6mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고 나서 Pd(dppf)$Cl_2$·DCM 복합체(0.028g, 0.038 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고, 75℃에서 3시간 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 반응 혼합물에 에틸 아세테이트 및 염수를 첨가하였다. 유기층을 수집하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 이 혼합물을 DCM에서 DCM 중 10% MeOH까지를 사용하는 40g 칼럼 상에서 정제시켜 *tert*-부틸 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-비닐퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.15g, 701%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 572.22 (M+Na). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 17.2, 11.0 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 3.03 - 2.66 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.44 (s, 9H).

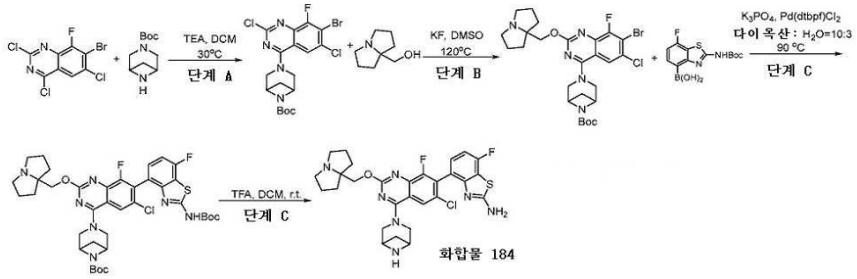
[2926] **단계 B**: *tert*-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-비닐퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(1.3mL) 및 물(0.13mL) 중 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-비닐퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트, 탄산세슘(0.15g, 0.27 mmol) 및 [2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(0.17g, 0.55 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 나서, Pd(dppf)$Cl_2$·DCM 복합체(0.030g, 0.041 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 탈기시키고, 90℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 염수에 첨가하였다. 유기층을 collected, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 이 혼합물을 DCM에서 DCM 중 10% MeOH까지를 사용하는 40g 칼럼 상에서 정제시켜 *tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-비닐퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.14g, 69%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 738.54 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 1H), 4.47 - 4.08 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 3.68 (m, 1H), 3.33 - 3.00 (m, 1H), 2.77 (m, 1H),2.55 (s, 3H), 2.43 - 2.24 (m, 1H), 2.41 - 2.19 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.54 (2s, 18H).

[2927] **단계 C**: *tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-에틸-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 에틸 아세테이트(20mL) 및 MeOH (10mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-비닐퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.14g, 0.20 mmol)에 탄소 상 10% 팔라듐(0.021 mg)을 첨가하였다. 이 반응물을 1 기압의 수소하에 배치하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 Celite® 위에서 여과시키고, DCM으로 세척하였다. 이 혼합물을 증발시키고, DCM에서 DCM 중 10% MeOH까지를 사용하는 12g 칼럼 상에서 정제시켜 *tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-에틸-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.10g, 69%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 740.41 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.92 - 4.58 (m, 1H),

4.58 - 4.22 (m, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.86 (m, 5H), 1.54 (2s, 18H), 1.05 (t, $J$ = 7.5 Hz, 3H).

[2928] **단계 D**: 4-(6-에틸-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민의 제조: DCM(10mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-에틸-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.10g, 0.14 mmol)의 용액에 TFA(0.11mL, 1.38 mmol)를 첨가하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 증발시키고, DCM과 공증발시켜 4-(6-에틸-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민을 TFA염으로서 제공하였다(0.125g). LCMS ESI (+) m/z 540.28 (M+H) 및 562.26 (M+23). $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.79 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.61 (dt, $J$ = 14.2, 7.5 Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.08 (m, 3H), 1.09 (t, $J$ = 7.4 Hz, 3H).

[2929] **합성 실시예 22**: 4-(4-(3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 184**)의 합성




[2930]

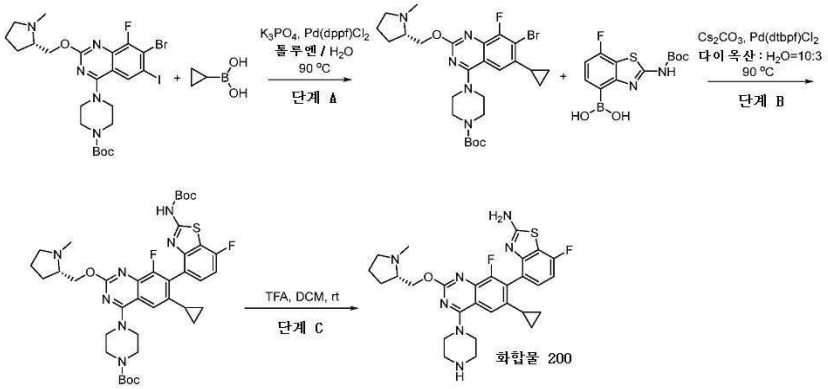
[2931] **단계 A**: tert-부틸 3-(7-브로모-2,6-다이클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일)-3,6-다이아자바이사이클로 [3.1.1]헵탄-6-카복실레이트의 제조: DCM(5mL) 중 7-브로모-2,4,6-트라이클로로-8-플루오로-퀴나졸린(300mg, 0.91 mmol) 및 tert-부틸 3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트(216mg, 1.09 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(0.38mL, 2.72 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공 중 농축시키고, 분취-TLC(EtOAc/PE=1/5)에 의해 정제시켜 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로벤조에이트(5.0g, 94%)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 490.9 (M+H).

[2932] **단계 B**: tert-부틸-3-[7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시) 퀴나졸린-4-일]-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-카복실레이트의 제조: DMSO(2mL) 중 tert-부틸 3-(7-브로모-2,6-다이클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일)-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-카복실레이트(200mg, 0.41 mmol), 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메탄올(172mg, 1.22 mmol) 및 플루오린화칼륨(189mg, 3.25 mmol)의 현탁액을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하였다. 유기상을 무수 Na2SO4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH=20/1)에 의해 정제시켜, tert-부틸-3-[7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시) 퀴나졸린-4-일]-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-카복실레이트(100mg, 41%)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 598.0 (M+H).

[2933] **단계 C**: tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-클로로-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(5mL) 및 물(1mL) 중 tert-부틸 3-[7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-카복실레이트(150mg, 0.25 mmol), [2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(1.30 eq, 102mg, 0.327 mmol), 인산칼륨(160mg, 0.75 mmol) 및 Pd(dtbpf)$Cl_2$(16mg, 0.025 mmol)의 현탁액을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 혼합물을 EtOAc로 희석시켰다. 유기상을 염수로 세척하였다. 유기상을 무수 $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH=15/1)에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-클로로-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-카복실레이트(80mg, 40%)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 783.28 (M+H).

[2934] **단계 D:** 4-(4-(3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민의 제조: DCM(4mL) 중 tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-클로로-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)퀴나졸린-4-일]-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-카복실레이트(40mg, 0.051 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(1.0mL, 13.0 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공 중 농축시키고, 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 4-(4-(3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(11mg, 35%)을 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 584.0 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.39 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 4.57 - 4.64 (m, 4H), 3.66 - 3.72 (m, 2H), 3.26 - 3.29 (m, 2H), 3.09 - 3.15 (m, 1H), 2.07 - 2.34 (m, 8H), 2.02 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H).

[2935] **합성 실시예 23:** 4-(6-사이클로프로필-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 200**)의 합성




[2936]

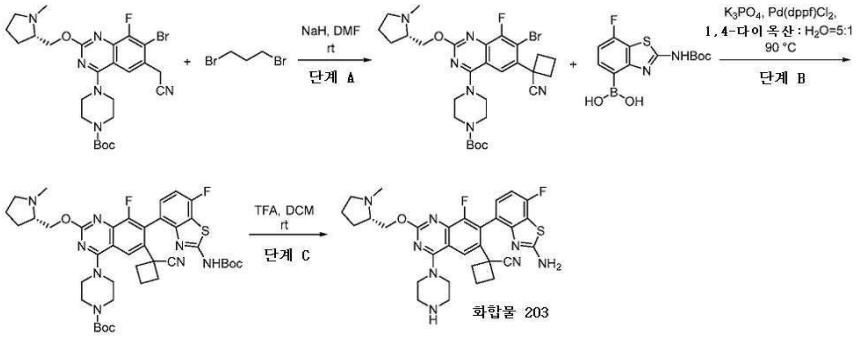
[2937] **단계 A:** *tert*-부틸 (S)-4-(7-브로모-6-사이클로프로필-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조. 밀봉 튜브에 *tert*-부틸 4-[7-브로모-8-플루오로-6-아이오도-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(0.100g, 0.154 mmol), 사이클로프로필보론산(0.026g, 0.308 mmol), Pd(dppf)$Cl_2$DCM 복합체(0.011g, 0.015 mmol)에 이어서 톨루엔(1.5mL) 및 물(0.150mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고 나서 $K_3PO_4$(0.065g, 0.308 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물에 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하고, 이어서 유기층을 수집하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 이 혼합물을 DCM에서 DCM 중 15% MeOH까지로 25g 칼럼 위에서 정제시켜, *tert*-부틸 (S)-4-(7-브로모-6-사이클로프로필-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.050g, 0.089 mmol, 57%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 586.13(M+Na). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (s, 1H), 4.59 (dd, *J* = 10.9, 4.7 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 10.7, 6.6 Hz, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.70 - 3.55 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.21 - 1.01 (m, 2H), 0.82 - 0.47 (m, 2H).

[2938] **단계 B:** *tert*-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-사이클로프로필-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조. 1,4-다이옥산(1.3mL) 및 물(0.130mL) 중 *tert*-부틸 (S)-4-(7-브로모-6-사이클로프로필-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.05g, 0.088 mmol), 탄산세슘(0.058g, 0.177 mmol) 및 [2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(0.055g, 0.177 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 나서, Pd(dppf)$Cl_2$ DCM 복합체(0.0097g, 0.0133 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 탈기시키고, 90℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 EA-NaCl로 추출하였다. EA를 수집하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 이 혼합물을 DCM에서 DCM 중 10% MeOH까지를 사용하는 12g 칼럼 상에서 정제시켰다. 이 물질을 DCM 중 5% MeOH에서

DCM 중 15% MeOH까지를 사용하는 24g 칼럼 상에서 재차 정제시켜, 다음 단계를 위하여 충분히 순수한 *tert*-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-사이클로프로필-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.010g, 15%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 751.88(M+H). $^1$HNMR (300 MHz, 아세톤-$d_6$) δ 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.11 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.89 - 1.65 (m, 4H), 1.56 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 0.86 - 0.45 (m, 4H).

[2939] **단계 C**: 4-(6-사이클로프로필-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민의 제조. DCM(10mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-사이클로프로필-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.010g, 0.0133 mmol)의 용액에 과잉의 TFA를 첨가하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 증발시켜 4-(6-사이클로프로필-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(0.012g)을 TFA염으로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 574.13 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.44 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.33 - 4.10 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.74 (m, 1H), 1.02 - 0.49 (m, 4H).

[2940] **합성 실시예 24**: 1-[7-(2-아미노-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)-8-플루오로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-6-일]사이클로부탄카보나이트릴**(화합물 203)**의 합성




[2941]

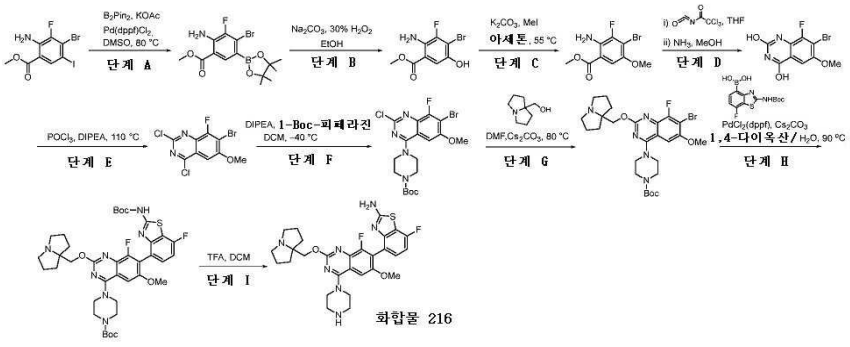
[2942] **단계 A**: *tert*-부틸 4-[7-브로모-6-(1-사이아노사이클로부틸)-8-플루오로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트의 제조: DMF(4.8mL) 중 *tert*-부틸 4-[7-브로모-6-(사이아노메틸)-8-플루오로-2-[(1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(296mg, 0.53 mmol)의 용액에 수소화나트륨(48mg, 1.2 mmol, 광유 중 60% 분산액) 및 1,3-다이브로모프로판(0.96mL, 0.48 mmol, DMF 중 0.5M)을 0℃에서 연속해서 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 시, 이 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 물(20mL)로 희석시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(3×20mL)에 장입하고, 이어서 합한 유기층을 염수로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM 중 20% 메탄올로 실리카겔상에서의 정상상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-[7-브로모-6-(1-사이아노사이클로부틸)-8-플루오로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(93mg, 32%)를 연한 황갈색 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 625.18 (M+Na). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 10.8, 6.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 4H), 3.63 (dd, *J* = 6.8, 3.5 Hz, 4H), 3.19 - 2.97 (m, 3H), 2.76 - 2.56 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.28 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.90 - 1.65 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

[2943] **단계 B**: *tert*-부틸 4-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-(1-사이아노사이클로부틸)-8-플루오로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산/물(5:1, 1.1mL) 중 *tert*-부틸 4-[7-브로모-6-(1-사이아노사이클로부틸)-8-플루오로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(50mg, 0.08 mmol)의 용액에 인산칼륨(53mg, 0.25 mmol) 및 [2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(39mg, 0.12 mmol)을 주위 온도에서 차례로 첨가하였다. 이 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 퍼지시키고, [1,1'-비스(다이페

닐포스피노) 페로센]다이클로로팔라듐(II)(9mg, 0.012 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 더욱 5분 동안 퍼지시키고, 이어서 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 이 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 DCM 중20% 메탄올로 실리카겔 상에서의 정상상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-(1-사이아노사이클로부틸)-8-플루오로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(13mg, 20%)를 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 791.05 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (q, *J* = 4.7, 4.3 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 11.2, 6.1 Hz, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 4H), 3.70 - 3.58 (m, 4H), 3.38 - 3.13 (m, 1H), 2.79- 2.67 (m, 1H), 2.61 - 2.46 (m, 6H), 2.44 - 2.17 (m, 3H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.94 - 1.69 (m, 4H), 1.53 (s, 9H), 1.51 (s, 9H).

[2944] **단계 C**: 1-[7-(2-아미노-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)-8-플루오로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-6-일]사이클로부탄카보나이트릴의 제조: DCM(1mL) 중 *tert*-부틸 4-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-(1-사이아노사이클로부틸)-8-플루오로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(13mg, 0.02 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(0.25mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 잔사를 감압하에 농축시켜 1-[7-(2-아미노-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)-8-플루오로-2-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메톡시]-4-피페라진-1-일-퀴나졸린-6-일]사이클로부탄카보나이트릴(18mg, 정량적 수율)을 트라이플루오로아세트산염으로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 590.79 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.67 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.53 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 5H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 5.4 Hz, 5H), 3.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.89 - 2.66 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 5H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H). 하나의 양성자가 물 잔류 피크와 병합되었다.

[2945] **합성 실시예 25**: 7-플루오로-4-(8-플루오로-6-메톡시-4-(피페라진-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)벤조[*d*]티아졸-2-아민(**화합물 216**)의 합성




[2946]

[2947] **단계 A**: 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 제조: 밀봉 튜브에서, 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도벤조에이트(5.43g, 14.5 mmol)를 무수 DMSO(54mL)를 용해시켰다. 이 교반 용액에, 비스(피나콜라토)다이보론(3.87g, 15.2 mmol) 및 KOAc(4.28g, 43.6 mmol)를 첨가하고, 10분 동안 아르곤으로 탈기시키고, 이어서 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$(0.59g, 0.73 mmol)를 첨가하고, 더욱 10분 동안 탈기시키고 밀봉 튜브의 덮개를 덮었다. 이 반응 혼합물을 사전 가열된 오일 욕에 70℃에서 직접 침지하고, 80℃에서 14시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수에 부었다. 수성층을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 물(2×20mL)로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5-7% EtOAc의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(2.9g, 54%)을 연황색 고체로서 제공하였다. MS (ESI+) m/z 374.08 [M+H]. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.09 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

[2948] **단계 B**: 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-하이드록시벤조에이트의 제조: 에탄올(80mL) 중 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트(2.90g, 7.75 mmol)의 교반 용액에, $K_2CO_3$(1.37g, 12.9 mmol) 및 과산화수소(6.30mL, 61.5 mmol)를 0℃에서 차례로 첨가하고, 이 반응 혼합

물을 실온까지 서서히 가온시키고, 교반을 20시간 동안 지속하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 절반으로 농축시키고, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 층들을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(2×70mL)로 더 추출하였다. 유기층을 합하여, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조질물을 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 20-25% EtOAc의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 물질(1.24g, 61%)을 회백색 고체로서 제공하였다. MS(ESI+) m/z 263.93 [M+H]. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

[2949] **단계 C**: 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-메톡시벤조에이트의 제조: 아세톤(8mL) 중 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-하이드록시-벤조에이트(0.58g, 2.20 mmol)의 교반 용액에, $K_2CO_3$(0.16g, 6.59 mmol) 및 아이오도메탄 (165 μL, 2.64 mmol)을 실온에서 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 55℃로 가열하였다. 55℃에서 24시간 가열 후, 이 반응 혼합물을 여과시켜 $K_2CO_3$를 제거하고, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 헥산 중 EtOAc의 구배로 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-메톡시벤조에이트(0.40g, 66%)를 백색 고체로서 제공하였다. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

[2950] **단계 D**: 메틸 4-브로모-3-플루오로-5-메톡시-2-(3-(2,2,2-트라이클로로아세틸)우레이도)벤조에이트의 제조. THF(2mL) 중 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-메톡시-벤조에이트(0.21g, 0.75 mmol)의 교반 용액에, 2,2,2-트라이클로로아세틸 아이소사이아네이트(0.13mL, 1.12 mmol)를 실온에서 아르곤하에 첨가하였다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, 이것을 어떠한 정제도 없이 다음 단계에서 사용하였다. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).

[2951] 7-브로모-8-플루오로-6-메톡시퀴나졸린-2,4-다이올의 제조: 메탄올 중 상기 메틸 4-브로모-3-플루오로-5-메톡시-2-(3-(2,2,2-트라이클로로아세틸)우레이도)벤조에이트(0.35g, 0.75 mmol)의 교반 현탁액에, 메탄올 중 7N 암모니아(0.25mL, 1.73 mmol)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 격렬하게 교반하였다. 메탄올 중 7N 암모니아의 첨가 후 15분 이내에, 백색 고체를 석출시켰다. 이 반응물 17시간 동안 지속시키고, 이어서 진공 중 농축시키고, 메탄올과 2회 공증류시켜, 조질의 목적하는 물질(300mg, cal. 100%)을 백색 고체로서 제공하였으며, 이것을 어떠한 정제도 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI+) m/z 288.71 [M+H].

[2952] **단계 E**: 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-메톡시퀴나졸린의 제조: $POCl_3$(0.97mL, 10.4 mmol)를 7-브로모-8-플루오로-6-메톡시-퀴나졸린-2,4-다이올(0.30g, 1.04 mmol)을 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 질소 하에 주입하고, 0℃로 냉각시켰다. 이것에, DIPEA(0.36mL, 2.08 mmol)를 적가하고, 10분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 온도를 110℃까지 상승시키고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, DCM과 여러 번 공증류시켰다. 이 잔사를 DCM에 재용해시키고, 물 및 포화 $NH_4Cl$ 용액으로 차례로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고 진공 중 농축시켰다. 조질물을 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 5% EtOAc에서 100% EtOAc까지로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 물질(200mg, 59%)을 제공하였다. LCMS (ESI+) m/z 324.66 [M+H]. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H).

[2953] **단계 F**: *tert*-부틸 4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-메톡시퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조. DCM(1.2mL) 중 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-메톡시-퀴나졸린(0.20g, 0.61 mmol)의 용액을 -40℃에서 아르곤하에 교반하였다. 이것에, DIPEA(0.32mL, 1.84 mmol) 및 1-Boc-피페라진(0.14mg, 0.74 mmol)을 차례로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 40분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 DCM/메탄올의 구배로 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.18g, 62%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI+) m/z 497.05 [M+Na]. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 - 3.60 (m, 8H), 1.50 (s, 9H).

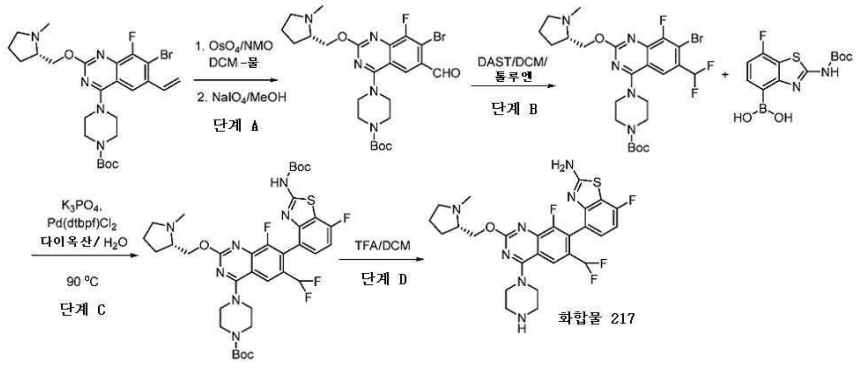
[2954] **단계 G**: *tert*-부틸 4-(7-브로모-8-플루오로-6-메톡시-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(*5H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(6mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-메톡시-퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.15g, 0.32 mmol)의 교반 현탁액에 0℃로 냉각시켰다. 이것에, 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메탄올(0.22mL, 1.58 mmol) 및 $Cs_2CO_3$(205mg, 0.631 mmol)를 첨가하

고, 이 반응 혼합물을 120℃까지 가열하고, 48시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(60-80% DCM/메탄올의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 물질(36mg, 20%)을 제공하였다. LCMS(ESI+) m/z 581.82 [M+H] 및 582.76 [M+2+H]. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.06 - 3.53 (m, 13H, 3.95 ppm에서의 OMe 피크는 피크들의 이 클러스터에 있다), 3.09 - 2.86 (m, 2H), 2.42 (dt, *J* = 13.0, 7.1 Hz, 2H), 2.36 - 1.90 (m, 6H), 1.49 (m, 9H).

[2955] **단계 H**: *tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-8-플루오로-6-메톡시-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(1.5mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-브로모-8-플루오로-6-메톡시-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(40mg, 0.069 mmol)의 교반 현탁액에, (2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)보론산(43.0mg, 0.14 mmol) 및 물(0.15mL) 중 $Cs_2CO_3$(45mg, 0.14 mmol)의 수용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 탈기시키고, 이어서 Pd(dppf)$Cl_2$(8.44mg, 0.010 mmol)를 첨가하고, 10분 동안 아르곤으로 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 90℃로 90분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(2×15mL)로 더욱 추출하였다. 유기층을 합하여, 염수로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 조질물을 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(헥산 중 40-50% EtOAc로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 물질(17mg, 32%)을 제공하였다. LCMS(ESI+) m/z 767.93 [M+H]. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (dd, *J* = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.98 - 3.60 (m, 13H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.52 - 2.36 (m, 2H), 2.31 - 1.90 (m, 6H), 1.53 (s, 9H), 1.50 (s, 9H).

[2956] **단계 I**: 7-플루오로-4-(8-플루오로-6-메톡시-4-(피페라진-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)벤조[*d*]티아졸-2-아민의 제조: DCM(3mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-(2-아미노-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-8-플루오로-6-메톡시-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(17mg, 0.022 mmol)의 교반 용액에 0℃에서, TFA(0.15mL)를 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 교반하였다. 실온에서 2시간 교반 후, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, DCM과 여러 번 공증류시키고, 고진공하에 건조시켜 목적하는 물질(22mg, 갈색 액체, 정량적)을 TFA염으로서 제공하였다. MS(ESI+) m/z 568.25 [M+H]. $^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.28 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.23 - 4.07 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (dt, *J* = 11.7, 5.7 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H), 3.30 - 3.23 (m, 2H; 이들 피크의 부분은 $CD_3OD$ 용매 피크와 병합됨), 2.41 - 2.05 (m, 8H).

[2957] **합성 실시예 26**: 4-(6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 217**)의 합성




[2958]

[2959] **단계 A**: *tert*-부틸 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-6-포르밀-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: DCM(1.1mL) 및 물(0.29mL) 중 *tert*-부틸 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-6-비닐퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.20g, 0.36 mmol)의 혼합물에 촉매량의 사산화오스뮴 및 NMO(0.085g, 0.723 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. DCM 및 물을 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, 건조시키고(황산나트륨), 여과시키고, 감압하에

농축시켰다. 얻어진 잔사를 12g 실리카겔 칼럼 상에서 정제시키고, DCM에서 DCM 중 30% MeOH까지로 용리시켜, 70mg의 다이올 중간체를 제공하였다. MeOH(2mL) 및 물(0.2mL) 중 다이올 중간체(0.070g, 0.011 mmol)에 과요오드산나트륨(0.12g, 0.55 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증류 후 DCM에서 DCM 중 15% MeOH까지로 12g 실리카겔 칼럼 상에서의 정제에 의해, *tert*-부틸 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-6-포르밀-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.020g, 10%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) 552.03 m/z (M+Na). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.33 - 3.12 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.78 - 2.54 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.06 (m, 3H), 1.52 (s, 9H).

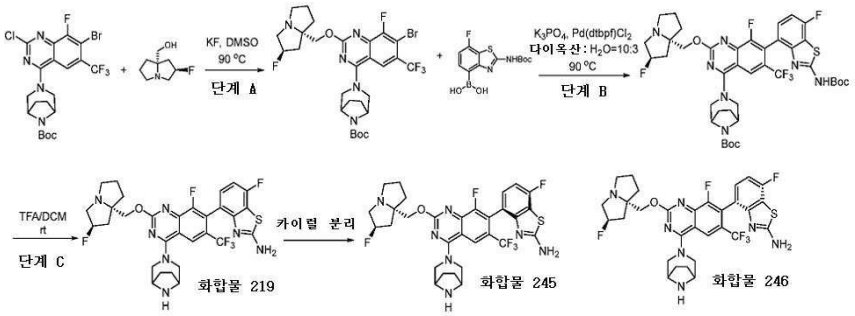
[2960] **단계 B**: *tert*-부틸 (S)-4-(7-브로모-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: DCM(0.50mL) 중 *tert*-부틸 (S)-4-(7-브로모-8-플루오로-6-포르밀-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.090g, 0.158 mmol)의 용액에 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(DAST)(0.063mL, 0.48 mmol) 및 톨루엔(0.50mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 65℃에서 2시간 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 반응물을 DCM-물로 추출하고, DCM을 수집하여 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 화합물을 DCM에서 DCM 중 30% MeOH까지 12g 실리카 칼럼 상에서 정제시켜, *tert*-부틸 (S)-4-(7-브로모-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.040g, 44%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) 574.3 m/z (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 6.97 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 3.27 - 2.93 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 - 2.43 (m, 1H), 2.21 (s,1H), 1.96 (m, 3H), 1.51 (s, 9H).

[2961] **단계 C**: *tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(0.90mL) 및 물(0.27mL) 중 *tert*-부틸 (S)-4-(7-브로모-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.04g, 0.069 mmol), [2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(0.043g, 0.14 mmol) 및 인산칼륨(0.019g, 0.14 mmol)의 혼합물에 아르곤하에 Pd(dtbpf)$Cl_2$(0.0069g, 0.010 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트/물로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 이 혼합물을 DCM에서 DCM 중 15% MeOH까지로 25g 금 실리카겔 칼럼 상에서 정제시켜, *tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.018g, 33%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) 784.35 m/z (M+Na). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.22 - 7.03 (m, 1H), 6.41 (t, J=57 Hz, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 4.47 - 4.23 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.36 - 3.08 (m, 1H), 2.97 - 2.69 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.44 - 2.29 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.53 (s, 9H).

[2962] **단계 D**: 4-(6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민의 제조: DCM(10mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.018g, 0.023 mmol)의 용액에 과잉의 TFA를 첨가하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 증발시켜 4-(6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-(((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)-4-(피페라진-1-일)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(0.020g)을 TFA염으로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 562.19 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.15 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 54.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.23 (m, 4H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.19 (m, 3H).

[2963] **합성 실시예 27**: 4-(4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-

2-아민(**화합물 219**), 4-((S)-4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 245**) 및 4-((R)-4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 246**)의 합성




[2964]

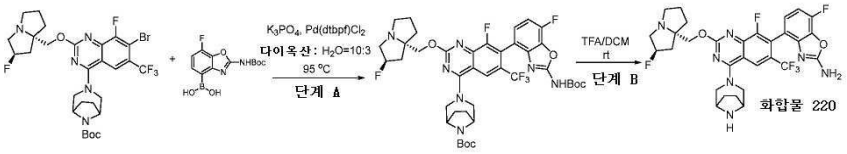
[2965] **단계 A**: tert-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DMSO(5mL) 중 tert-부틸 3-[7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(450mg, 0.83 mmol)의 용액에 [(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메탄올(159mg, 1.00 mmol) 및 KF(388mg, 6.67 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 6시간 동안 90℃에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 에틸 아세테이트 및 염수를 첨가하였다. 이어서, 유기층들을 분리시키고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시킨 후 건조상태로 농축시켰다. 조질의 생성물을 석유 에터 중 50% EtOAc로 용리시키는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, tert-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(245mg, 44%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 662.2 (M+H).

[2966] **단계 B**: tert-부틸-3-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 물(0.2mL) 및 1,4-다이옥산(1mL) 중 tert-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(40mg, 0.060 mmol)의 혼합물에 [2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(21mg, 0.066 mmol), 1,1'-비스(다이-t-부틸포스피노)페로센 팔라듐 다이클로라이드(3.9mg, 0.0060 mmol) 및 인산칼륨(26mg, 0.12 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤으로 약 1 내지 2분 동안 버블링시키고 나서 밀봉하였다. 그 후, 이 혼합물을 1시간 동안 90℃에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 잔사를 EtOAc(20mL)에 장입하고, 유기층을 포화 염수 용액으로 세척하였다. 이어서 유기층을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 이어서 조질물을 분취-TLC(DCM/MeOH=20/1)에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(44mg, 86%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 850.3 (M+H).

[2967] **단계 C**: 4-(4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 219**), 4-((S)-4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 245**) 및 4-((R)-4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 246**)의 제조: DCM(3mL) 중 tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(44mg, 0.052 mmol)의 용액에 TFA(1.5mL, 19.5 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 감압

하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 이어서 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜, 4-[4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민(26mg, 75%)의 조질의 생성물을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 650.2 (M+H). $^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.18 (s, 1H), 7.17 - 7.27 (m, 1H), 6.98 -7.09 (m, 1H), 5.38 - 5.67 (m, 1H), 4.65 - 4.77 (m, 3H), 4.22 - 4.31 (m, 2H), 3.82 - 4.10 (m, 6H), 3.45 - 3.53 (m, 1H), 2.58 - 2.75 (m, 2H), 2.32 - 2.47 (m, 3H), 2.05 - 2.22 (m, 5H). 카이럴 크로마토그래피 조건(ChiralPak IE 3cmx25cm, 5 uM, MeOH:DCM=50:50 (0.2% 메탄올 중2 mM 암모늄), 25 mL/min)으로 4-[4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민(**화합물 219**)(133.2 mg)의 분리는 하나의 회전장애이성질체인, 4-((S)-4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 245**)(41mg, 84% de)을 제2 피크로서 제공하고; LCMS ESI (+) m/z 650.3 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.14 (s, 1H), 7.17 - 7.20 (m, 1H), 6.94 -6.99 (m, 1H), 5.32 및 5.45 (m, 1H), 4.59 - 4.84 (m, 2H), 4.36 - 4.55 (m, 2H), 3.73 - 3.84 (m, 4H), 3.39 - 3.76 (m, 3H), 3.14 - 3.20 (m, 1H), 1.87-2.25 (m, 10 H); 그리고 다른 회전장애이성질체인, 4-((R)-4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 246**)(46mg, 98% de)을 제1 피크로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 650.3 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.16 (s, 1H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 6.96 -7.00 (m, 1H), 5.43 및 5.56 (m, 1H), 4.62 - 4.74 (m, 2H), 4.54 - 4.59 (m, 2H), 4.09 (bs, 2H), 3.83 - 3.91 (m, 2H), 3.66 - 3.73 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.87-2.25 (m, 10 H).

[2968] **합성 실시예 28:** 4-(4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2-아민(**화합물 220**)의 합성



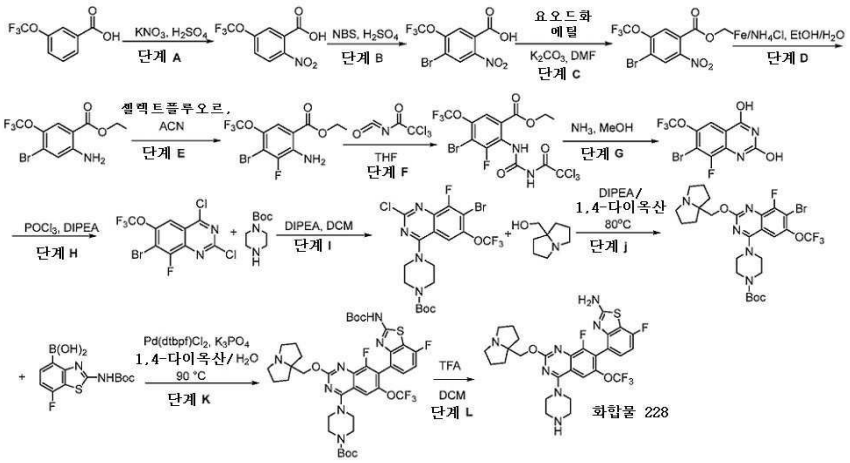

[2969]

[2970] **단계 A:** tert-부틸 3-[7-(2-아미노-7-플루오로-1,3-벤즈옥사졸-4-일)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 물(0.3mL) 및 1,4-다이옥산(1.5mL) 중 tert-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(57mg, 0.086 mmol)의 혼합물에 (2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-4-일)보론산(25mg, 0.13 mmol), 1,1'-비스(다이-t-부틸포스피노)페로센 팔라듐 다이클로라이드(5.6mg, 0.0086 mmol) 및 인산칼륨(54mg, 0.26 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 약 1 내지 2분 동안 아르곤으로 버블링시키고, 이어서 밀봉시켰다. 그 후, 이 혼합물을 1시간 동안 90℃에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 잔사를 EtOAc(20mL)에 장입하고, 유기층을 포화 염수 용액으로 세척하였다. 이어서 유기층을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 이어서 조질물을 분취-TLC(DCM/MeOH=20/1)에 의해 정제시켜, tert-부틸 3-[7-(2-아미노-7-플루오로-1,3-벤즈옥사졸-4-일)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(22mg, 35%)를 제공하였다.

[2971] **단계 B:** 4-(4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2-아민의 제조: DCM(3mL) 중 tert-부틸 3-[7-(2-아미노-7-플루오로-1,3-벤즈옥사졸-4-일)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.00 eq, 22mg, 0.0300 mmol)의 용액에 TFA(1.5mL, 19.5 mmol)를 주위

온도에서 첨가하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 이어서 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 4-[4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-1,3-벤즈옥사졸-2-아민(13mg, 65%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 634.2 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.17 (s, 1H), 7.05 - 7.12(m, 1H), 6.96 -7.03 (m, 1H), 5.50 - 5.64 (m, 1H), 4.67 - 4.82 (m, 3H), 4.23 - 4.31 (m, 2H), 3.83 -4.09 (m, 6H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 2.56 - 2.77 (m, 2H), 2.32 - 2.45 (m, 3H), 2.07 - 2.23 (m, 5H).

[2972] **합성 실시예 29:** 7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(피페라진-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 228**)의 합성




[2973]

[2974] **단계 A:** 2-나이트로-5-(트라이플루오로메톡시)벤조산의 제조: 황산(300mL) 중 3-(트라이플루오로메톡시)벤조산(30.0g, 146 mmol)의 교반 용액을 0℃로 냉각시키고, 황산(180mL)에 용해된 질산칼륨(44.1g, 437 mmol)을 적가하였다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 얼음으로 반응중지시키고, 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 고체를 헥산과 배산시켜 2-나이트로-5-(트라이플루오로메톡시)벤조산을 제공하였다. LCMS ESI (-) m/z 250.98 (M-H). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.44 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

[2975] **단계 B:** 4-브로모-2-나이트로-5-(트라이플루오로메톡시)벤조산의 제조: 황산(10mL, 187 mmol) 중 2-나이트로-5-(트라이플루오로메톡시)벤조산(5.00g, 19.9 mmol)의 교반 용액에 80℃까지 가열하하고 나서, N-브로모석신이미드 (3.54g, 19.9 mmol)를 3부분으로 10분 간격으로 첨가하였다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 80℃에서 2.5시간 동안 교반하고, 추가의 N-브로모석신이미드(1.77g, 9.96 mmol)를 첨가하고, 80℃에서 더욱 3시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 빙랭수로 반응중지시키고, 15분 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜, 4-브로모-2-나이트로-5-(트라이플루오로메톡시) 벤조산(2.53g, 38%)을 제공하였다. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

[2976] **단계 C:** 에틸 4-브로모-2-나이트로-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트의 제조: DMF(120mL) 중 4-브로모-2-나이트로-5-(트라이플루오로메톡시)벤조산(12.0g, 36.4 mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨(15.08g, 109.0 mmol) 및 요오드화에틸(3.50mL, 43.6 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 0-100% 헥산/에틸 아세테이트로 용리시킴으로써 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 에틸 4-브로모-2-나이트로-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트(9.10g, 69%)를 제공하였다. LCMS ESI (-) m/z 356.99 (M-H). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[2977] **단계 D:** 에틸 2-아미노-4-브로모-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트의 제조: 에탄올(50mL) 중 에틸 4-브로모-2-나이트로-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트(5.40g, 15.1 mmol)의 교반 용액에 철(2.52g, 45.2 mmol) 및

$NH_4Cl$ 포화 용액(10mL)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 16시간 동안 환류하에 교반하였다. 이 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, Celite®를 통해 여과시켰다. 여과액을 물에 이어서 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 0-100% 헥산/에틸 아세테이트로 용리시키는 것에 의해 실리카겔 칼럼 상에서의 플래시 크로마토그래피에서 정제시켜 에틸 2-아미노-4-브로모-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트(3.60g, 72%)를 제공하였다. LCMS ESI (-) m/z 328.05 (M-H). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.42 - 4.22 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[2978] **단계 E:** 에틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트의 제조: 아세토나이트릴(12mL) 중 에틸 2-아미노-4-브로모-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트(5.00g, 15.2 mmol)의 혼합물에 셀렉트플루오르(selectfluor)(8.10g, 22.9 mmol)를 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 에틸 아세테이트를 수집하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 조질의 물질을 0-15% 헥산/에틸 아세테이트로 용리시키는 것에 의해 220g 실리카겔 칼럼 상에서 정제시켜 에틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트(0.80g, 15%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 345.94 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[2979] **단계 F:** 에틸 4-브로모-3-플루오로-2-(3-(2,2,2-트라이클로로아세틸)우레이도)-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트의 제조: THF(10mL) 중 에틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트(0.80g, 2.31 mmol)의 교반 용액에 2,2,2-트라이클로로아세틸 아이소사이아네이트(0.41mL, 3.47 mmol)를 첨가하고, 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, MTBE와 배산시키고 나서, 여과시켜, 에틸 4-브로모-3-플루오로-2-[(2,2,2-트라이클로로아세틸)카바모일아미노]-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트(1.20g, 97%)를 제공하였다. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.61 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[2980] **단계 G:** 7-브로모-8-플루오로-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-2,4-다이올의 제조: 메탄올(1mL) 중 메틸 4-브로모-3-플루오로-2-[(2,2,2-트라이클로로아세틸)카바모일아미노]-5-(트라이플루오로메톡시)벤조에이트(1.20g, 2.31 mmol)의 교반 용액에 메탄올 중 7N 암모니아 용액(0.76mL, 5.30 mmol)을 첨가하고, 30분 동안 주위 온도에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 메탄올과 2회, 이어서 MTBE와 1회 공증류시켰다. 잔사를 MTBE와 배산시키고, 여과시키고, 건조시켜 7-브로모-8-플루오로-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-2,4-다이올(0.78g, 98%)을 제공하였다. LCMS ESI (-) m/z 341.03 (M-H). 1H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 7.63 (s, 1H).

[2981] **단계 H:** 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린의 제조: $POCl_3$(1.00mL, 10.9 mmol) 중 7-브로모-8-플루오로-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-2,4-다이올(162mg, 0.47 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 DIPEA(0.16mL, 0.95 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 이어서 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트(10mL)에 용해시켰다. 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시키고, DCM과 3회 공증류시켜 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린을 조질의 생성물로서 제공하였다(0.50g, 99%). LCMS ESI (+) m/z 378.82 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, CDC13) δ 7.97 (s, 1H).

[2982] **단계 I:** tert-부틸 4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: DCM(5mL) 중 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린(0.50g, 1.32 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.69mL, 3.95 mmol)를 -40℃에서 첨가하고 나서 1-Boc 피페라진(0.29g, 1.58 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 주위 온도에서 15분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 유기층을 $NaHCO_3$의 포화 수용액으로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 물질을 0-100% 헥산/에틸 아세테이트로 용리시키는 것에 의해 실리카겔 칼럼 상에서 정제시켜 tert-부틸 4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(500mg, 71.72% 수율)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 551.04 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz,

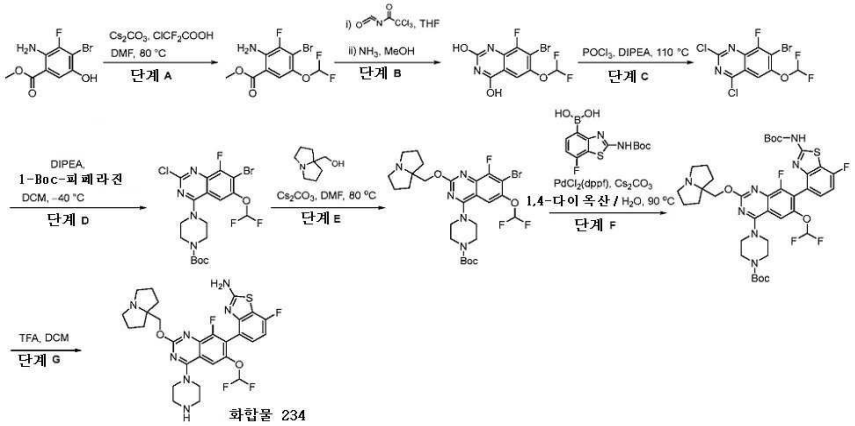
$CDCl_3$) δ 7.56 (s, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 4H), 3.71 - 3.52 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

[2983] **단계 J:** tert-부틸 4-(7-브로모-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(3.2mL) 중 tert-부틸 4-[7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(0.21g, 0.39 mmol)의 교반 용액에 탄산세슘(0.25g, 0.77 mmol) 및 0.3mL 1,4-다이옥산 중 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메탄올(0.11mL, 0.77 mmol)의 용액을 10℃에서 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기층을 물로 세척하고, 이어서 $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 물질을 0-30% DCM/MeOH로 용리시키는 것에 의해 실리카겔 칼럼 상에서 정제시켜 tert-부틸 4-[7-브로모-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(0.095g, 38%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 643.31 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 4H), 3.72 - 3.59 (m, 4H), 3.30 - 3.08 (m, 2H), 2.84 - 2.60 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 4H), 1.84 - 1.66 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

[2984] **단계 K:** tert-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(0.9mL) 및 물(0.27mL) 중 tert-부틸 4-[7-브로모-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(0.044g, 0.069 mmol)의 교반 용액에 [2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(0.043g, 0.14 mmol) 및 인산칼륨(0.019g, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 5분 동안 아르곤으로 퍼지시키고 나서 1,1'-비스(다이-t-부틸포스피노)페로센 팔라듐 다이클로라이드(0.0068g, 0.010 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기층을 물로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 물질을 0-30% DCM/MeOH로 용리시키는 것에 의해 실리카겔 칼럼 상에서 정제시켜 tert-부틸 4-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(0.010g, 17%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 822.14 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.43 (m, 2H), 3.89 - 3.73 (m, 4H), 3.72 - 3.58 (m, 4H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 2.86 - 2.71 (m, 2H), 2.34 - 2.15 (m, 2H), 2.12 - 1.92 (m, 4H), 1.89 - 1.70 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.49 (s, 9H).

[2985] **단계 L:** 7-플루오로-4-(8-플루오로-4-(피페라진-1-일)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민의 제조: DCM(1mL) 중 tert-부틸 4-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(0.010g, 0.012 mmol)의 교반 용액에 트라이플루오로아세트산(0.085mL, 1.10 mmol)을 주위 온도에서 첨가하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, DCM과 여러 번 공증류시키고, 고진공 하에 건조시켜, 7-플루오로-4-[8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)-4-피페라진-1-일-6-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-7-일]-1,3-벤조티아졸-2-아민(0.011g, 96%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 622.36 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.68 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.22 - 3.07 (m, 4H), 2.20 - 1.91 (m, 8H).

[2986] **합성 실시예 30:** 4-(6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-2-아민(**화합물 234**)




[2987]

[2988] **단계 A**: 메틸 2-아미노-4-브로모-5-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로벤조ate의 제조: DMF(10.6mL) 중 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-하이드록시-벤조에이트(0.53g, 2.01 mmol)의 교반 용액에, $Cs_2CO_3$(0.196g, 6.02 mmol)에 이어서 클로로다이플루오로아세트산(340 μL, 4.01 mmol)을 실온에서 아르곤 분위기하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 가열하였다. 17시간 가열 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수 및 EtOAc에 붓고, 5분 동안 교반하였다. 이어서 층들을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(2×30mL)로 더욱 추출하였다. 유기층을 합하여, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 14-18% EtOAc의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(0.26g, 41%)을 백색 고체로서 제공하였다. LRMS (ESI+) m/z 314.14 [M+H]. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (dt, $J$ = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 6.43 (t, $J$ = 73.5 Hz, 1H), 5.88 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H).

[2989] **단계 B**: 7-브로모-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로퀴나졸린-2,4-다이올의 제조: THF(1.4mL) 중 메틸 2-아미노-4-브로모-5-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로-벤조에이트(0.26g, 0.84 mmol)의 교반 용액에, 2,2,2-트라이클로로아세틸 아이소사이아네이트(150 μL, 1.26 mmol)를 실온에서 아르곤하에 첨가하였다. 실온에서 15분 교반 후, 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 백색 고체를 제공하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 추가의 단계에서 사용하였다. MS (ESI+) m/z 522.95 [M+Na].

[2990] 메탄올(5mL) 중 상기 메틸 4-브로모-5-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로-2-(3-(2,2,2-트라이클로로아세틸)우레이도)벤조에이트(0.42g, 0.84 mmol)의 교반 현탁액에 실온에서, 메탄올 중 7N $NH_3$(0.27mL, 1.92 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 격렬하게 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시켰다. 조질물을 물/EtOAc에 장입하고, 더욱 수성층을 EtOAc(2×30mL)로 추출하였다. 유기층을 $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜, 조질의 물질을 백색 고체로서 제공하였으며, 이것을 어떠한 정제도 없이 다음 단계에 사용하였다. LRMS (ESI+) m/z 322.95 [M+H]. $^1$HNMR (300 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11.62 (br s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (t, $J$ = 72.8 Hz, 1H).

[2991] **단계 C**: 7-브로모-2,4-다이클로로-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로퀴나졸린의 제조: $POCl_3$(1.9mL, 20.5 mmol)를 7-브로모-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로퀴나졸린-2,4-다이올(0.29g, 0.89 mmol)을 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 0℃로 냉각시켰다. DIPEA(0.31mL, 1.78 mmol)를 아르곤 분위기하에 적가하고, 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, DCM과 3회 공증류시켜, 연황색-갈색 유성 잔사를 제공하였다. 이것을 어떠한 추가의 정제도 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (dt, $J$ = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.79 (t, $J$ = 71.3 Hz, 1H).

[2992] **단계 D**: *tert*-부틸 4-[7-브로모-2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트의 제조: DCM(4mL) 중 7-브로모-2,4-다이클로로-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로퀴나졸린(0.32g, 0.88 mmol)의 용액을 -40℃에서 아르곤하에 냉각시켰다. 이것에, 1-Boc-피페라진(0.20g, 1.06 mmol) 및 DIPEA(0.46mL, 2.65 mmol)를 차례로 첨가하였다. 이어서 이 반응물을 동일한 냉각욕에서 15분 동안 어떠한 외부 열도 없이 지속시켰다. 이 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물(1×20mL)로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키

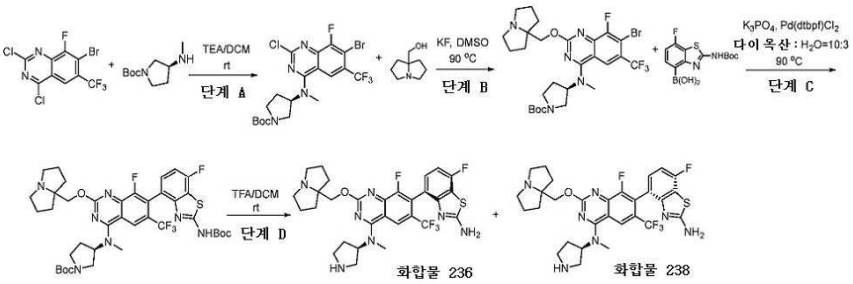
고, 진공하에 농축시켰다. 조질물을 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 40-45% EtOAc로 용리)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(340mg, 75%)을 백색 고체로서 제공하였다. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1H), 6.64 (t, *J* = 72.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.29 (m, 8H), 1.50 (s, 9H).

[2993] **단계 E**: *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(1.5mL) 중 *tert*-부틸 4-[7-브로모-2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]피페라진-1-카복실레이트(130mg, 0.254 mmol)의 교반 현탁액을 0℃로 냉각시키고, 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메탄올(141 μL, 1.02 mmol) 및 $Cs_2CO_3$(166mg, 0.508 mmol)를 차례로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 48시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시켜 용매를 제거하고, 물/EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 조질물을 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(메탄올 중 DCM의 20-30% 구배로 용리)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(23mg, 15%)를 제공하였다. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (dd, *J* = 2.0, 1.1 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* = 72.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 4H), 3.70 - 3.59 (m, 4H), 3.23 (dt, *J* = 10.7, 5.3, 4.8 Hz, 2H), 2.69 (dt, *J* = 10.3, 6.8 Hz, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.92 (p, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.71 (dt, *J* = 12.4, 7.4 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H).

[2994] **단계 F**: *tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(1.5mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(14mg, 0.023 mmol)의 교반 현탁액에, (2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)보론산(14.2mg, 0.045 mmol) 및 물(0.15mL) 중 $Cs_2CO_3$(14.8mg, 0.045 mmol)의 수용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 탈기시키고, 이어서 Pd(dppf)$Cl_2$(2.8mg, 0.0034 mmol)를 첨가하고, 10분 동안 재차 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 90℃로 90분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물/EtOAc로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(2×15mL)로 더욱 추출하였다. 유기층을 합하여, 염수로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 조질물을 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(헥산 중 45-50% EtOAc로 용리)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(6.0mg, 33%)를 제공하였다. LCMS(ESI+) m/z 804.00 [M+H]. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 76.5, 70.8 Hz, 1H), 4.70 (br s, 2H), 3.83 (br s, 4H), 3.68 (br s, 4H), 3.11 - 2.88 (m, 2H), 2.51 - 1.90 (m, 10H), 1.54 (s, 9H), 1.50 (s, 9H).

[2995] **단계 G**: 4-(6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-2-아민의 제조: DCM(5mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(5.7mg, 0.007 mmol)의 교반 용액에 실온에서, TFA(0.27mL, 3.55 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 교반되게 하였다. 실온에서 2시간 교반 후, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, DCM과 3회 공증류시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 얻어진 생성물을 다이에틸 에터와 배산시키고, 하룻밤 건조시켜, 4-(6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-2-아민(3.8mg, 57%)을 TFA염으로서 제공하였다. LCMS (ESI+) m/z 604.14 [M+H]. $^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.58 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 76.4, 70.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.11 (br s, 4H), 3.70 (dd, *J* = 12.6, 6.1 Hz, 2H), 3.49 (br s, 4H), 3.19 (m, 2H, 이들 피크의 부분은 $CD_3OD$ 잔류 피크에 병합되었다), 2.40 - 1.99 (m, 8H).

[2996] **합성 실시예 31:** 7-플루오로-4-((S)-8-플루오로-4-(메틸((R)-피롤리딘-3-일)아미노)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 236**) 및 7-플루오로-4-((R)-8-플루오로-4-(메틸((R)-피롤리딘-3-일)아미노)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 238**)의 합성




[2997]

[2998] **단계 A:** tert-부틸 (3R)-3-[[7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: DCM(10mL) 중 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린(1.00g, 2.75 mmol)의 용액에 TEA(1.1mL, 8.24 mmol) 및 tert-부틸 (3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(605mg, 3.02 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 석유 에터 중 25% EtOAc로 용리시키는 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, tert-부틸 (3R)-3-[[7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(1.01g, 69%)를 제공하였다.

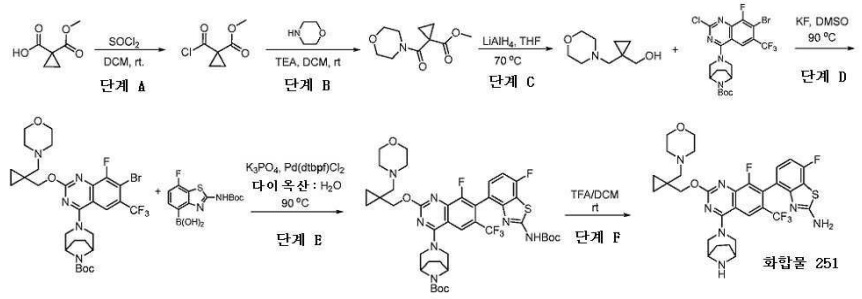
[2999] **단계 B:** tert-부틸 (3R)-3-[[7-브로모-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: DMSO(5mL) 중 tert-부틸 (3R)-3-[[7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노] 피롤리딘-1-카복실레이트(150mg, 0.28 mmol)의 용액에 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메탄올(120mg, 0.85 mmol) 및 KF(132mg, 2.27 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, 염수 용액으로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 분취-TLC(DCM:MeOH=20:1)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (3R)-3-[[7-브로모-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(104mg, 57%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 632.2 (M+H).

[3000] **단계 C:** tert-부틸 (3R)-3-[[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 물(0.4mL) 및 1,4-다이옥산(2mL) 중 tert-부틸 (3R)-3-[[7-브로모-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(104mg, 0.16 mmol)의 혼합물에 [2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(56mg, 0.18 mmol), 1,1'-비스(다이-t-부틸포스피노)페로센 팔라듐 다이클로라이드(11mg, 0.016 mmol) 및 인산칼륨(70mg, 0.33 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤으로 약 1 내지 2분 동안 버블링시키고 나서 밀봉하였다. 그 후, 이 혼합물을 1시간 동안 90℃에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각 후, 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 잔사를 EtOAc(20mL)에 장입하고, 유기층을 포화 염수 용액으로 세척하였다. 이어서 유기층을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 이어서 조질물을 분취-TLC(DCM/MeOH=10/1)에 의해 정제시켜, 생성물인 tert-부틸 (3R)-3-[[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(65mg, 48%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 820.3 (M+H).

[3001] **단계 D:** 7-플루오로-4-((S)-8-플루오로-4-(메틸((R)-피롤리딘-3-일)아미노)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 236**) 및 7-플루오로-4-((R)-8-플루오로-4-(메틸((R)-피롤리딘-3-일)아미노)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 238**)의 제조: DCM(3mL) 중 tert-부틸 (3R)-

3-[[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-플루오로-2-(1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노] 피롤리딘-1-카복실레이트(20mg, 0.024 mmol)의 용액에 TFA(1.5mL, 19.5 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고, 이 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켰다. 칼럼으로부터의 제1 화합물 분획은 하나의 회전장애이성질체로서 식별되었고, 7-플루오로-4-((S)-8-플루오로-4-(메틸((R)-피롤리딘-3-일)아미노)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 236**)(3.0 mg,19%). LCMS (ES+) m/z 620.3 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.37 (s, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.80-3.80 (m, 1H), 3.62-3.76 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.38-3.51 (m, 3H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.30-2.46 (m, 3H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 4H). 칼럼으로부터의 제2 화합물은, 다른 회전장애이성질체로서, 7-플루오로-4-((R)-8-플루오로-4-(메틸((R)-피롤리딘-3-일)아미노)-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 238**)(3.6mg, 23%)으로 식별되었다. LCMS (ES+) m/z 620.3 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.37 (s, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.26-5.36 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.85 (dd, *J* = 12.1, 8.9 Hz, 1H), 3.64-3.73 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.38-3.50 (m, 3H), 3.25-3.25 (m, 1H), 2.50-2.63 (m, 1H), 2.08 - 2.47 (m, 10H).

[3002] **합성 실시예 32:** 4-(4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-((1-(모르폴리노메틸)사이클로프로필)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 251**)의 합성

[3003] 


[3004] **단계 A**: 메틸 1-(클로로카보닐)사이클로프로판-1-카복실레이트의 제조: DCM(3mL) 및 DMF(3 점적) 중 1-메톡시카보닐사이클로프로판카복실산(200mg, 1.39 mmol)의 용액에 $SOCl_2$(539mg, 3.47 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응물을 주위 온도에서 1.5시간 동안 교반하고, 이 반응물을 감압하에 농축시켜 메틸 1-(클로로카보닐) 사이클로프로판-1-카복실레이트를 제공하였으며, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[3005] **단계 B**: 메틸 1-(모르폴린-4-카보닐)사이클로프로판 -1-카복실레이트의 제조: DCM(3mL) 중 모르폴린(98mg, 1.12 mmol)의 혼합물에 DCM(2mL) 및 $Et_3N$(341mg, 3.37 mmol) 중 메틸 1-클로로카보닐 사이클로프로판 카복실레이트(182mg, 1.12 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, 염수 용액으로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 메틸 1-(모르폴린-4-카보닐)사이클로프로판-1-카복실레이트(193 mg)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 214.1 (M+H).

[3006] **단계 C**: (1-(모르폴리노메틸)사이클로프로필)메탄올의 제조: THF(6mL) 중 메틸 1-(모르폴린-4-카보닐)사이클로프로판카복실레이트(193mg, 0.91 mmol)의 혼합물에 $LiAlH_4$(85.9mg, 2.26 mmol)를 -20℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 70℃에서 5시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 이 반응물을 물, NaOH(15%) 및 물에 서서히 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 염수 용액으로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 [1-(모르폴리노메틸)사이클로프로필]메탄올(106mg, 0.62 mmol)을 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 172.13 (M+H).

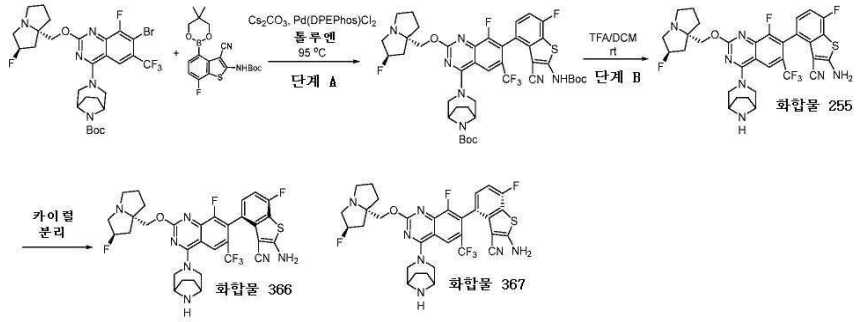
[3007] **단계 D**: tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-8-플루오로-2-((1-(모르폴리노메틸)사이클로프로필)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DMSO 중 [1-(모르폴리노메틸)사이클로프로필]메탄올(38mg, 0.22 mmol), tert-부틸 (1R,5S)-3-[7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-

(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(100mg, 0.19 mmol) 및 KF(86mg, 1.48 mmol)의 혼합물을 90℃에서 Ar하에 3시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, 염수 용액으로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 분취-TLC(100% EtOAc)에 의해 정제시켜, tert-부틸 (1R,5S)-3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[1-(모르폴리노메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(55mg, 43%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 674.19 (M+H).

[3008] **단계 E**: tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-((1-(모르폴리노메틸)사이클로프로필)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(1mL)/물(0.30mL) 중 tert-부틸 (1R,5S)-3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[1-(모르폴리노메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(55mg, 0.081 mmol), [2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(25mg, 0.081 mmol), Pd(dtbpf)$Cl_2$(4.2mg, 0.0065 mmol) 및 $K_3PO_4$(69mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 90℃에서 Ar하에 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 잔사를 EtOAc(20mL)에 장입하고, 유기층을 포화 염수 용액으로 세척하였다. 이어서 유기층을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 이어서 조질물을 분취-TLC(1:1-헥산/EtOAc)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (1R,5S)-3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-플루오로-2-[[1-(모르폴리노메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(30mg, 43%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 862.33 (M+H).

[3009] **단계 F**: 4-(4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-((1-(모르폴리노메틸)사이클로프로필)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민의 제조: DCM(1mL) 중 tert-부틸 (1R,5S)-3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-플루오로-2-[[1-(모르폴리노메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(30mg, 0.035 mmol)의 용액에 TFA(0.50mL)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고, 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 4-[4-[(1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로-2-[[1-(모르폴리노메틸)사이클로프로필]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민(14mg, 58%)을 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 662.23 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.14 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.0 (t, J=8.72Hz, 1H), 4.69 (t, J=11.84 Hz, 2H), 4.48 (q, J=11.96 Hz, 49.08 Hz, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.00-4.12 (m, 2H), 3.70-3.96 (m,6H), 3.36 (d, J=13.64 Hz, 26.76 Hz, 2H), 3.12-3.26 (m, 2H), 2.07-2.19 (m, 4H), 0.97-1.02 (m, 2H), 0.85-0.92 (m, 2H).

[3010] **합성 실시예 33**: 4-(4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴(**화합물 255**), 4-((S)-4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴(**화합물 366**) 및 4-((R)-4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴(**화합물 367**)의 합성



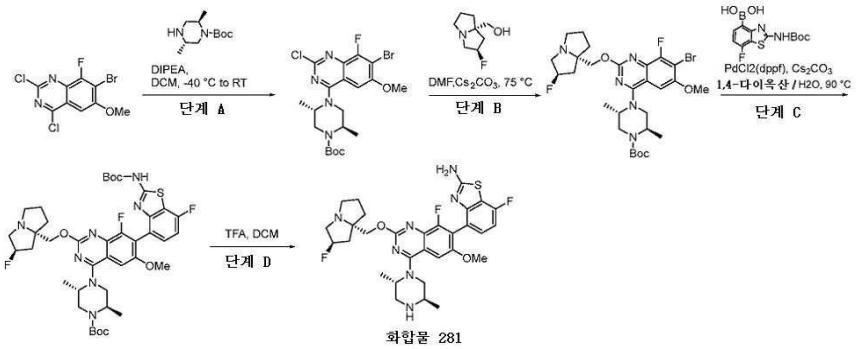

[3011]

[3012] **단계 A**: tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-사이아노-7-플루오로벤조[b]티오펜-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 톨루엔(2mL) 중 tert-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(50mg, 0.076 mmol)의 용액에 tert-부틸 N-[3-사이아노-4-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-7-플루오로-벤조티오펜-2-일]카바메이트(46mg, 0.11 mmol), 탄산세슘(61mg, 0.19 mmol) 및 $DPEPhosPdCl_2$(8.1mg, 0.011 mmol)를 실온에서 질소하에 첨가하였다. 이 혼합물을 95℃에서 1시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 정제수를 첨가하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH=20/1)에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-사이아노-7-플루오로-벤조티오펜-4-일]-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(48mg, 72%)를 제공하였다.

[3013] **단계 B**: 4-(4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴(**화합물 255**), 4-((S)-4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴(**화합물 366**) 및 4-((R)-4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴(**화합물 367**)의 제조: DCM(3mL) 중 tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-사이아노-7-플루오로-벤조티오펜-4-일]-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(58mg, 0.066 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(1.5mL, 19.5 mmol)을 실온에서 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공하에 건조상태로 농축시키고, 잔사를 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 2-아미노-4-[4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-벤조티오펜-3-카보나이트릴(22mg, 47%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 674.21 (M+H). $^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.17 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.64-4.83 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.84-4.08 (m, 5H), 3.43-3.53 (m, 1H), 2.58-2.80 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 3H), 2.03-2.24 (m, 5H). 4-[4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민(**화합물 255**)(50.6 mg)의 거울상이성질체를 카이럴 크로마토그래피 조건{ChiralPak IH 3cm×25cm, 5μm, CO2:[IPA:DCM=2:1(0.2%의 메탄올 중 2 mM 암모늄)], 80 mL/min}으로 분리시켰다. 칼럼으로부터의 제1 화합물 분획은 4-((S)-4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴(**화합물 366**)(11.6mg, 99.8% de)을 하나의 회전장애이성질체로서 식별하였다; LCMS ESI (+) m/z 674.3 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.13 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.0Hz, 1H), 5.36 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.22

(d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.59-3.81 (m, 4H), 3.19-3.30 (m, 2H), 2.91-3.15 (m, 1H), 2.99-3.12 (m, 1H), 2.11-2.42 (m, 3H), 1.93-2.10 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 5H). 칼럼으로부터의 제2 화합물 분획은, 4-((R)-4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴(**화합물 367**)(13.7mg, 99.4% de)을 다른 회전장애이성질체로서 식별되었다. LCMS ESI (+) m/z 674.3 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.13 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 7.02(t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.33(d, J = 53.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.25(d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.59-3.81 (m, 4H), 3.21-3.45 (m, 3H), 2.95-3.14 (m, 1H), 2.12-2.48 (m, 3H), 1.97-2.10 (m, 2H), 1.78-1.96 (m, 5H).

[3014] **합성 실시예 34**: 4-(4-((2S,5R)-2,5-다이메틸피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-메톡시퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 281**)의 합성




화합물 281

[3015]

[3016] **단계 A**: *tert*-부틸 (2*R*,5*S*)-4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트의 제조: DCM(4.6mL) 중 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-메톡시-퀴나졸린(460mg, 1.41 mmol)의 용액을 -40℃에서 아르곤하에 교반하였다. 이것에, DIPEA(0.74mL, 4.23 mmol) 및 *tert*-부틸 (2R,5S)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트(363mg, 1.69 mmol)를 차례로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 점차로 가온시켰다. 3시간 교반 후, 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 얻어진 조질물을 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(30-35% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(248mg, 35% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (s, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 4.25 - 4.56 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 4H; 이것은 4.03 ppm에서의 이중선과 3.99 ppm에서의 단일선의 혼합임), 3.78 (dd, *J* = 13.6, 4.2 Hz, 2H), 3.47 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

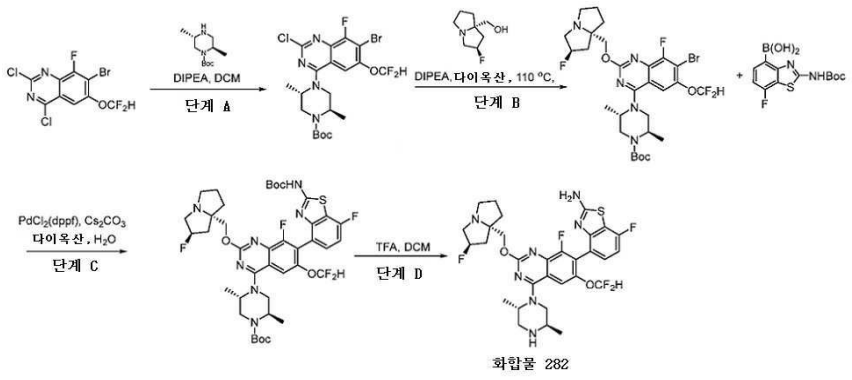
[3017] **단계 B**: *tert*-부틸 (2*R*,5*S*)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트의 제조: 밀봉 튜브에, DMF(3.2mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*,5*S*)-4-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트(248mg, 0.49 mmol)의 교반 용액에, ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메탄올(157mg, 0.99 mmol) 및 $Cs_2CO_3$(321mg, 0.985 mmol)를 실온에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 75℃에서 가열하였다. 36시간 가열 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물/EtOAc를 첨가하였다. 층들을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(2×20mL)로 더욱 추출하였다. 유기층을 합하여, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(DCM 중 5-7% MeOH로 용리)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(64mg, 21% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LRMS (ESI+) m/z [M+H] 626.44 및 [M+2+H] 628.40. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.87 (s, 1H), 5.40 - 5.15 (m, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.18 (q, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.84 - 3.68 (m, 2H), 3.53 - 3.49 (m, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.98 -1.90 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[3018] **단계 C**: *tert*-부틸 (2*R*,5*S*)-4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(1.5mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*,5*S*)-4-(7-브로모-8-플루오로-2-

(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트(63mg, 0.101 mmol)의 교반 현탁액에, (2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)보론산(63mg, 0.201 mmol) 및 물(0.15mL) 중 $Cs_2CO_3$(66mg, 0.201 mmol)의 수용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 탈기시키고, 이어서 Pd(dppf)$Cl_2$.DCM(12mg, 0.0151 mmol)을 첨가하고, 10분 동안 재차 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 90℃까지 90분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물/EtOAc로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(2×15mL)로 더욱 추출하였다. 유기층을 합하여, 염수로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 조질물을 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(헥산 중 60-68% EtOAc로 용리)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(50mg, 61% 수율)을 제공하였다. LRMS (ESI+) m/z 814.58 [M+H]. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (td, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 53.9 Hz, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.42 - 4.58 (br s, 1H), 4.25 - 4.08 (m, 2H), 3.94 (dd, *J* = 31.3, 13.7 Hz, 1H), 3.84 - 3.68 (m, 4H), 3.51 (t, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.36 - 3.09 (m, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.82 - 2.08 (m, 3H), 1.98 - 1.74 (m, 4H), 1.53 (d, *J* = 9.4 Hz, 9H), 1.50 (d, *J* = 9.4 Hz, 9H), 1.37- 1.21 (m, 6H).

[3019] **단계 D**: 4-(4-((2S,5R)-2,5-다이메틸피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-메톡시퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민의 제조: DCM(5mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*,5*S*)-4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트(51mg, 0.0627 mmol)의 교반 용액에 실온에서, TFA(1mL)를 첨가하였다. 실온에서 3시간 교반 후, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, DCM과 3회 공증류시켰다. 얻어진 생성물을 다이에틸 에터와 2회 배산시키고, 따라내어 고진공하에 건조시켜 표제의 화합물을 TFA염으로서 제공하였다(57mg, 95% 수율). LCMS (ESI+) m/z 614.35 [M+H]. $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.33 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 51.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.38 (br s, 1H), 4.13 - 3.73 (m, 8H), 3.70 - 3.35 (m, 4H), 2.82 - 2.56 (m, 2H), 2.48 - 2.26 (m, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.46 (dd, *J* = 6.5, 2.1 Hz, 3H), 1.41 (dd, *J* = 6.7, 2.4 Hz, 3H).

[3020] **합성 실시예 35**: 4-(6-(다이플루오로메톡시)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-다이메틸피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-2-아민(**화합물 282**)




[3021]

[3022] **단계 A**: *tert*-부틸 (2*R*,5*S*)-4-(7-브로모-2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트의 제조: DCM(5mL) 중 7-브로모-2,4-다이클로로-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로퀴나졸린(0.24g, 0.7 mmol)의 용액을 -40℃에서 아르곤하에 냉각시켰다. 이것에 *tert*-부틸 (2*R*,5*S*)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트(171mg, 0.80 mmol) 및 DIPEA(0.35mL, 2.0 mmol)를 차례로 첨가하였다. 이어서 이 반응물을 동일한 냉각욕에 15분 동안 어떠한 외부 열도 없이 지속시켰다. 이 반응 혼합물을 DCM(10mL)으로 희석시키고, 물(1×20mL)로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질물을 헥산 중 0-45% EtOAc를 용리액으로서 사용하는 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (2*R*,5*S*)-4-(7-브로모-2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로퀴나졸린-4-일)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트(223mg, 62%)를 백색 고체로서 제공하였다. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 6.78 (d, *J* =

72.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.57-4.37 (brs, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

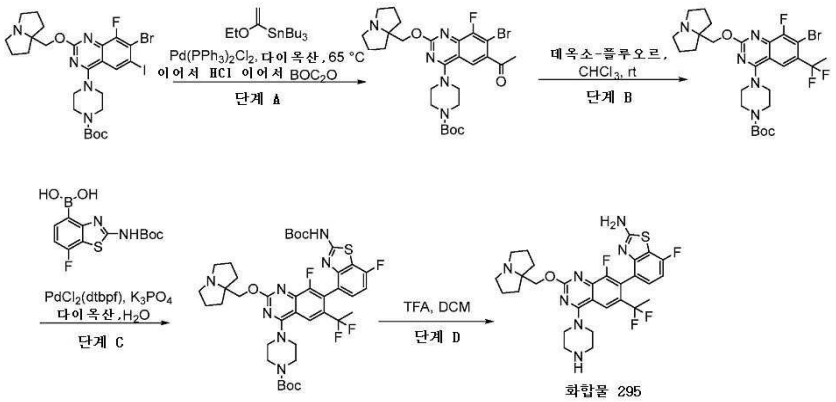
[3023] **단계 B**: *tert*-부틸 (2*R*,5*S*)-4-(7-브로모-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트의 제조: 다이옥산 중 (2*R*,5*S*)-4-[7-브로모-2-클로로-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-퀴나졸린-4-일]-2,5-다이메틸-피페라진-1-카복실레이트(25mg, 0.0463 mmol)의 교반 현탁액에, [(2R)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메탄올(15mg, 0.093 mmol) 및 DIPEA(0.0081mL, 0.046 mmol)를 차례로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 110℃로 70시간 동안 가열하였다. 70시간 가열 후, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시켜 용매를 제거하고, 물/EtOAc를 첨가하였다. 수성층을 EtOAc(2×30mL) 및 물(1×20mL)로 더욱 추출하였다. 합한 유기층을, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 조질물을 메탄올 중 20-30%의 DCM을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (2*R*,5*S*)-4-(7-브로모-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트(10mg, 33%)를 제공하였다. LCMS (ESI+): 662.29 [M+H]. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 6.58 (t, *J* = 72.8 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 55.57Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.50 (brs, 1H) 4.21 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[3024] **단계 C**: *tert*-부틸 (2*R*,5*S*)-4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(1.5mL) 및 물(0.15mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*,5*S*)-4-(7-브로모-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트(80mg, 0.12 mmol) 및 [2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(75mg, 0.24 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고 나서, 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센다이클로로팔라듐(II) 다이클로로메탄 복합체(15mg, 0.018 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고, 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것을 DCM 중 0-30% MeOH를 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (2*R*,5*S*)-4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트(58mg, 56%)를 갈색 검으로서 제공하였다. LCMS (ESI+): 850.54 [M+H]. $^1$H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 10.3, 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.61 - 6.08 (m, 1H), 5.27 (d, *J* = 53.8 Hz, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.26 - 3.92 (m, 4H), 3.75 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.18 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.02-2.92 (s, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 3H), 1.60 - 1.49 (m, 18H), 1.38 (dd, *J* = 11.1, 6.5 Hz, 3H), 1.30 - 1.22 (m, 3H).

[3025] **단계 D**: 4-(6-(다이플루오로메톡시)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-다이메틸피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민의 제조: DCM(1mL) 중 *tert*-부틸 (2*R*,5*S*)-4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-6-(다이플루오로메톡시)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-2,5-다이메틸피페라진-1-카복실레이트(5.2mg, 0.0061 mmol)의 교반 용액에 실온에서, TFA(2mL, 9.09 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 실온에서 2시간 교반 후, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, DCM과 3회 공증류시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 얻어진 생성물을 다이에틸 에터와 배산시키고, 하룻밤 건조시켜 4-(6-(다이플루오로메톡시)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-다이메틸피페라진-1-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(6.9mg, 97%)을 TFA염으로서 제공하였다. LCMS (ESI+): 650.4. $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.64 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 - 6.60 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 51.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.04 - 3.68 (m, 8H), 3.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.57 (m, 2H), 2.38 (dt, *J* = 17.6, 8.6 Hz, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.51 (dd, *J* = 6.6, 3.9 Hz, 3H), 1.45 - 1.38 (m,

3H).

[3026] **합성 실시예 36**: 4-(6-(1,1-다이플루오로에틸)-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 295**)




[3027]

[3028] **단계 A**: *tert*-부틸 4-(6-아세틸-7-브로모-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(20mL) 중 1-에톡시비닐트라이-n-부틸주석(0.40mL, 1.18 mmol), *tert*-부틸-4-(7-브로모-8-플루오로-6-아이오도-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.40g, 0.59 mmol), 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐 클로라이드(42mg, 0.060 mmol)의 용액을 65℃에서 5시간 동안 교반하였다(생성물이 MS에 의해 확인됨). 완료 후, 이 용액에 HCl(9mL)을 첨가하고, 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 용매를 진공하에 농축시켰다. 잔사를 물에 용해시키고, 얻어진 용액의 pH를 탄산칼륨으로 pH = 9로 조정하였다. 다이-*tert*-부틸-다이카보네이트를 첨가하고, 이 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 이 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 DCM 중 0-10% MeOH를 용리액으로서 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-(6-아세틸-7-브로모-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.16g, 46%)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI+): 592.24 [M+H]. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.67 - 3.58 (m, 4H), 3.21 (dt, *J* = 11.1, 5.8 Hz, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 5H), 2.10 (dt, *J* = 12.4, 6.1 Hz, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 4H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

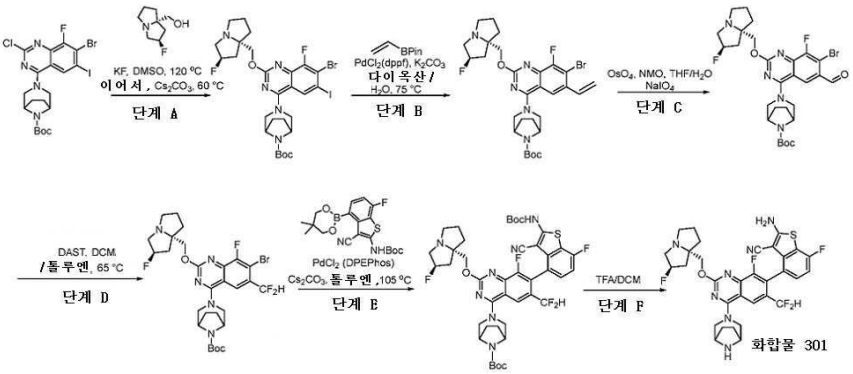
[3029] **단계 B**: *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-(1,1-다이플루오로에틸)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 클로로폼(2mL) 중 *tert*-부틸 4-(6-아세틸-7-브로모-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(0.16g, 0.26 mmol)의 용액에 [비스(2-메톡시에틸)아미노]설퍼 트라이플루오라이드(0.48mL, 2.63 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온(rt)에서 48시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(2mL)로 반응중지시키고, EtOAc 및 물로 추출하고, EtOAc를 수집하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 이 혼합물을 DCM 중 0℃에서 10% MeOH를 용리액으로서 사용하는 4g 칼럼 상에서 정제하여 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-(1,1-다이플루오로에틸)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(55mg, 34%)를 무색 검으로서 제공하였다. LCMS (ESI+): 614.28 [M+H]. $^1$H NMR (301 MHz, $CD_3OD$) δ 8.13 - 7.95 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 4H), 3.77 - 3.60 (m, 6H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.41 - 2.06 (m, 11H), 1.51 (s, 9H).

[3030] **단계 C**: *tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-6-(1,1-다이플루오로에틸)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(2mL) 및 물(0.3mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-브로모-6-(1,1-다이플루오로에틸)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(55mg, 0.090 mmol)의 혼합물에 [2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(56mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고 나서 1,1'-비스(다이-t-부틸포스피노)페로센 팔라듐 다이클로라이드(8.8mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 아르곤으로 재차 탈기시키고, 90℃에서 4시간 동안 가열하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 잔사를 DCM 중 0-50% MeOH를 용리액

으로서 사용하는 실리카겔 12g 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-6-(1,1-다이플루오로에틸)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(25mg, 35%)를 제공하였다. LCMS (ESI+): 802.57 [M+H]. $^1$H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, *J* = 30.5 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 5.3, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 3.92-3.79 (m, 4H), 3.70-3.59 (m, 5H), 3.28 (s, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.11 (td, *J* = 12.4, 6.1 Hz, 3H), 1.98 - 1.63 (m, 8H), 1.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 18H).

[3031] **단계 D**: 4-(6-(1,1-다이플루오로에틸)-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-2-아민의 제조: DCM(1mL) 중 *tert*-부틸 4-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-6-(1,1-다이플루오로에틸)-8-플루오로-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(25mg, 0.031 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(2mL, 9.09 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 증발시키고, DCM과 공증발시켜, 4-(6-(1,1-다이플루오로에틸)-8-플루오로-4-(피페라진-1-일)-2-((테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-2-아민(0.032g, 99%)을 TFA염으로서 제공하였다. LCMS (ESI+): 602.34. $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.05 (d, *J* = 21.1 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 8.0, 5.4, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 9.2, 8.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.21 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 3.69 (dq, *J* = 13.6, 6.1 Hz, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 4H), 3.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.22 (dddt, *J* = 43.6, 18.7, 12.0, 5.6 Hz, 8H), 1.66 (dd, *J* = 19.3, 18.1 Hz, 3H).

[3032] **합성 실시예 37**: 4-(4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴(**화합물 301**)




[3033]

[3034] **단계 A**: *tert*-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-아이오도-퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DMSO(3.0mL) 중 *tert*-부틸 3-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-아이오도-퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(100mg, 0.17 mmol) 및 플루오린화칼륨(194mg, 3.35 mmol)의 용액을 120℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 실온으로 냉각시키고, [(2R)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메탄올(40mg, 0.251 mmol)에 이어서 탄산세슘(164mg, 0.50 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 포화 $NH_4Cl$ 용액으로 세척하고, EtOAc(50mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고($Na_2SO_4$), 농축시켜, 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것을 MeOH/DCM(0-20%)을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(40g)에 의해 정제시켜, tert-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-아이오도-퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(62mg, 51%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) 720.3 [M+H]. $^1$H NMR (300 MHz, $cdcl_3$) δ 8.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 53.7 Hz, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 3H), 4.21 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.40 (m, 3H), 3.38 - 3.06 (m, 3H), 2.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.35 - 2.06 (m, 6H), 1.99 - 1.85 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

[3035] **단계 B**: *tert*-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-비닐-퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 물(0.40mL) 및

1,4-다이옥산(4.0mL) 중 *tert*-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-아이오도-퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(165mg, 0.23 mmol), 탄산칼륨(63mg, 0.46 mmol)의 용액을 질소로 5분 동안 탈기시키고 나서, 1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체(17mg, 0.023 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 질소로 더욱 5분 동안 탈기시키고, 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-다이옥사보롤란(0.058mL, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 75℃로 가열하고, 거기에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 EtOAc-NaCl로 추출하였다. EtOAc를 수집하고, 건조시키고($Na_2SO_4$), 여과시키고, 증발시켰다. 이 혼합물을 MeOH/DCM(0-10%)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(40g)에 의해 정제시켜, *tert*-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-비닐-퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(120mg, 84%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 620.29 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 17.3, 0.9 Hz, 1H), 5.43 - 5.37 (m, 1H), 5.37 - 5.15 (m, 1H), 4.47 - 4.26 (m, 4H), 4.22 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.30 - 3.09 (m, 4H), 2.96 (td, *J* = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 2.31 - 2.03 (m, 5H), 2.00 - 1.84 (m, 6H), 1.50 (s, 9H).

[3036] **단계 C**: *tert*-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-포르밀-퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: THF(4.0mL) 및 물(1.0mL) 중 *tert*-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-비닐-퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(120mg, 0.19 mmol)의 혼합물에 사산화오스뮴(0.0018mL, 0.0058 mmol)에 이어서, 4-메틸모르폴린 N-옥사이드 (45mg, 0.39 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 2시간(완료) 후, 이 반응물에 과요오드산나트륨(62mg, 0.29 mmol)을 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료(현탁액 형성) 후, 이것을 물, 염수로 세척하고, EtOAc(60mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고($Na_2SO_4$), 농축시켜 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것을 MeOH/DCM(0-10%)을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(24g)에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-포르밀-퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(80mg, 66%)를 제공하였다. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.32 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.26 (dt, *J* = 55.5, 2.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.28 (m, 4H), 4.24 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.96 (td, *J* = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 5H), 1.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H).

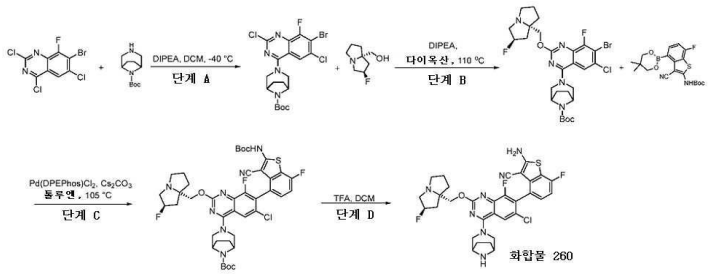
[3037] **단계 D**: *tert*-부틸 3-[7-브로모-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DCM(1.0mL) 및 톨루엔(1.0mL) 중 *tert*-부틸 3-(7-브로모-8-플루오로-6-포르밀-2-메톡시-퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트;(2R,8S)-2-플루오로-8-메틸-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리진(90mg, 0.14 mmol)의 용액에 DAST(0.06mL, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 65℃에서 3시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 EtOAc로 추출하고, EtOAc를 수집하여, 건조시키고($Na_2SO_4$), 여과시키고, 증발시켰다. 이 혼합물을 MeOH/DCM(0-10%)을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(24g)에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-[7-브로모-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(35mg, 38%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 644.43 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 53.5 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (s, 4H), 4.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 3.60 (bs, 2H), 3.38 - 3.22 (m, 2H), 3.16 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.98 (td, *J* = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 1.85 (m, 5H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

[3038] **단계 E**: *tert*-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-사이아노-7-플루오로-벤조티오펜-4-일]-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 톨루엔(1.0mL) 중 *tert*-부틸 3-[7-브로모-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(18mg, 0.028 mmol), tert-부틸 N-[3-사이아노-7-

(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-4-플루오로-벤조티오펜-2-일]카바메이트(17mg, 0.042 mmol) 및 탄산세슘(23mg, 0.0698 mmol)의 용액을 20분 동안 실온에서 살포하였다. 이어서 다이클로로비스(다이페닐포스피노페닐)에터 팔라듐(II)(3.0mg, 0.0042 mmol)을 첨가하고, 질소를 5분 동안 살포하고, 105℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, Celite®를 통해서 여과시키고, EtOAc로 헹구었다. 여과액을 감압하에 증발시켜, 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것을 MeOH/DCM(0-20%)을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(12g)에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-사이아노-7-플루오로-벤조티오펜-4-일]-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(11 mg)를 des-브로모 화합물과 분리 불가능한 혼합물로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 856.52 (M+H).

[3039] **단계 F**: 2-아미노-4-[4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-벤조티오펜-3-카보나이트릴의 제조: DCM(1.0mL) 중 *tert*-부틸 3-[7-[2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-사이아노-7-플루오로-벤조티오펜-4-일]-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(11mg, 0.013 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(0.50mL, 6.49 mmol)을 실온에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 이어서 이것을 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 ACN/물을 용리액으로서 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-아미노-4-[4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-벤조티오펜-3-카보나이트릴(3.4mg, 26%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 656.32 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.05 (s, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 9.5, 8.4 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 52.9 Hz, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 2H), 4.53 - 4.40 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.85 - 3.67 (m, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 3H), 2.55 - 2.35 (m, 2H), 2.32 - 2.11 (m, 4H), 1.97 (s, 4H).

[3040] **합성 실시예 38**: 4-(4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴(**화합물 260**)




[3041]

[3042] **단계 A**: *tert*-부틸 3-(7-브로모-2,6-다이클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DCM(10mL) 중 7-브로모-2,4,6-트라이클로로-8-플루오로-퀴나졸린(660mg, 2.00 mmol)의 용액을 -40℃에서 아르곤하에 교반하였다. 이것에, DIPEA(1.0mL, 5.99 mmol) 및 tert-부틸 3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(509mg, 2.40 mmol)를 차례로 첨가하고, 30분 동안 -40℃에서 교반하였다. 반응 완료 후, 이것을 포화 $NH_4Cl$ 용액으로 세척하고, EtOAc(50mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 더욱 세척하고, 건조시키고($Na_2SO_4$), 농축시켜 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것을 EtOAc/헥산(0-50%)을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼(40g) 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-(7-브로모-2,6-다이클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(380mg, 37%)를 제공하였다. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.25 (m, 4H), 3.87 - 3.40 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

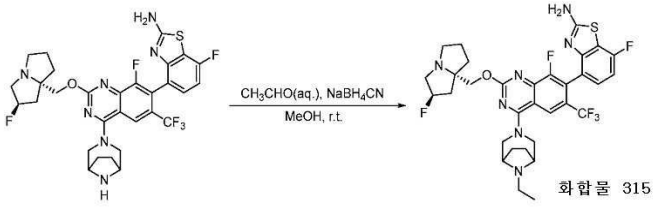
[3043] **단계 B**: *tert*-부틸 3-[7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2R)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(6.0mL) 중 *tert*-부틸 3-(7-브로모-2,6-다이클로로-8-플루오로-퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(380mg, 0.75 mmol), [(2R)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메

탄올(179mg, 1.13 mmol) 및 DIPEA(0.39mL, 2.25 mmol)의 용액을 120℃로 3일 동안 가열하였다. 이어서 이것을 포화 $NH_4Cl$ 용액(20mL)에 이어서, 염수로 세척하였다. 유기층을 EtOAc(50mL)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고($Na_2SO_4$), 농축시켜 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것을 MeOH/DCM(0-20%)으로 용리시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피(40g)에 의해 정제시켰다. 목적하는 분획을 진공 중 건조 상태로 농축시켜, tert-부틸 3-[7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2R)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(100mg, 21% 수율)를 제공하였다. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.39 - 5.12 (m, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 4H), 4.21 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.64 - 3.44 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.91 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.78 - 1.64 (m, 3H), 1.51 (s, 9H).

[3044] **단계 C:** *tert*-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-사이아노-7-플루오로-벤조티오펜-4-일]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 톨루엔(2.50mL) 중 *tert*-부틸 3-[7-브로모-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(50mg, 0.079 mmol), tert-부틸 N-[3-사이아노-7-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-4-플루오로-벤조티오펜-2-일]카바메이트(48mg, 0.20 mmol) 및 탄산세슘(65mg, 0.20 mmol)의 용액을 20분 동안 실온에서 살포하였다. 이어서, 다이클로로비스(다이페닐포스피노페닐)에터 팔라듐(II)(8.50mg, 0.012 mmol)을 첨가하고, 더욱 5분 동안 살포하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 105℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 이 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, Celite®를 통해서 여과시키고, EtOAc로 헹구었다. 여과액을 감압하에 증발시켜, 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것을 EtOAc/헥산(0-100%)에 이어서 MeOH/DCM(0-10%)을 용리액으로서 사용하는 플래시 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(24g)에 의해 정제시켜, des-클로로 화합물과 함께 목적하는 물질을 제공하였다. 얻어진 물질을 재차 ACN/0.1% HCOOH 완충액(5-95%)을 용리액으로서 사용하는 역상 크로마토그래피(24g)에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-사이아노-7-플루오로-벤조티오펜-4-일]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(16mg, 24%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 840.48 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2C(O)$) δ 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 54.1 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 3.68 (dd, *J* = 21.0, 12.4 Hz, 2H), 3.33 - 3.11 (m, 3H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.33 - 2.10 (m, 3H), 1.96 - 1.78 (m, 7H), 1.53 (s, 9H), 1.50 (s, 9H).

[3045] **단계 D:** 4-(4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴의 제조: DCM(1.0mL) 중 tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-사이아노-7-플루오로-벤조티오펜-4-일]-6-클로로-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(15mg, 0.018 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(0.50mL, 6.44 mmol)을 실온에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 다이에틸 에터에 이어서 DCM과 배산시키고, 건조시켜 2-아미노-4-[6-클로로-4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-벤조티오펜-3-카보나이트릴(12mg, 68%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 640.35 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.5, 8.4 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 48.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 5H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 5H).

[3046] **합성 실시예 39:** 4-(4-((1R,5S)-8-에틸-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 315**)의 합성

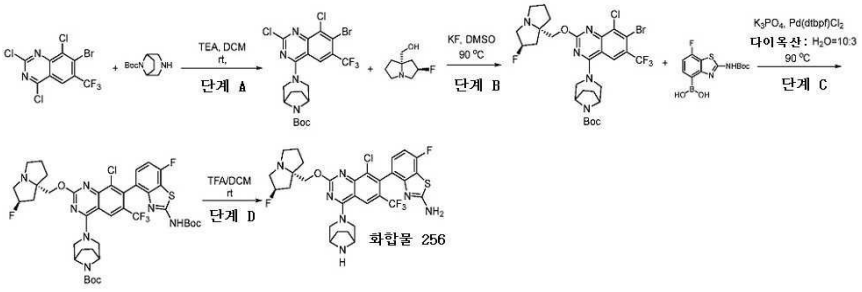



화합물 315

[3047]

[3048] 4-(4-((1R,5S)-8-에틸-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민의 제조: 메탄올(1mL) 중 4-[4-[(1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민(30 mg)의 혼합물에 아세트알데하이드(수용액)(0.15mL, 2.66 mmol)을 주위 온도에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하고, 이어서 $NaBH_3CN$(7.3mg, 0.115 mmol)을 첨가하고, 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 4-[4-[(1R,5S)-8-에틸-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일]-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민(4.6mg, 29%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 678.24 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.17 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.00(t, J = 8.8 Hz, 1H),5.57 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.78-4.83 (m, 3H), 4.64-4.75 (m, 2H), 4.19-4.32 (m, 2H), 3.82-4.10 (m, 5H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.17-3.27 (m, 1H), 2.54-2.76 (m, 2H), 2.08-2.50 (m, 8H), 1.40-1.52 (m, 3H).

[3049] **합성 실시예 40:** 4-(4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-클로로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 256**)의 합성




화합물 256

[3050]

[3051] **단계 A**: tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-2,8-다이클로로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DCM(3mL) 중 7-브로모-2,4,8-트라이클로로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린(150mg, 0.39 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(84mg, 0.39 mmol) 및 트라이에틸아민(0.16mL, 1.18 mmol)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 잔사를 EtOAc(30mL)에 장입하고, 유기층을 물 및 포화 염수 용액으로 세척하였다. 이어서, 유기층들을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 이어서 조질물을 분취-TLC(석유 에터 중 25% EtOAc)에 의해 정제시켜, tert-부틸 3-[7-브로모-2,8-다이클로로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(78mg, 35%)를 제공하였다.

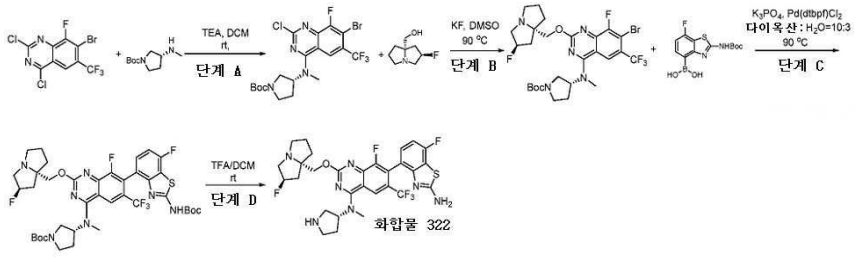
[3052] **단계 B**: tert-부틸 3-[7-브로모-8-클로로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DMSO(5mL) 중 tert-부틸 3-[7-브로모-2,8-다이클로로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(78mg, 0.14 mmol)의 용액에 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메탄올(27mg, 0.17 mmol) 및 KF(65mg, 1.13 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트 및 염수를 첨가하였다. 이어서, 유기층들을 분리시키고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시킨 후 건조상태로 농축시켰다. 조질의 생성물을 분취-TLC(EtOAc)에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-[7-브로모-8-클로로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복

실레이트(60mg, 62%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 678.2 (M+H).

[3053] **단계 C**: tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-클로로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(1mL)/물(0.20mL) 중 tert-부틸 3-[7-브로모-8-클로로-2-[[(2S,8R)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(60mg, 0.088 mmol), [2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(36mg, 0.12 mmol), Pd(dtbpf)$Cl_2$(5.8mg, 0.0089 mmol) 및 $K_3PO_4$(38mg, 0.18 mmol)의 혼합물을 90℃에서 Ar하에 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 잔사를 EtOAc(20mL)에 장입하고, 유기층을 포화 염수 용액으로 세척하였다. 이어서 유기층을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 이어서 조질물을 분취-TLC(석유 에터 중 25% EtOAc)에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-클로로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(40mg, 52% 수율)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 866.2 (M+H).

[3054] **단계 D**: 4-[8-클로로-4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 제조: DCM(3mL) 중 tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-클로로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.00 eq, 45mg, 0.0518 mmol)의 용액에 TFA(1.5mL, 19.5 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 이어서 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 4-[8-클로로-4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민(5.3mg, 14%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 666.3 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.30 (s, 1H), 7.07-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56(d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.60-4.83 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 3.85-4.10 (m, 5H), 3.41-3.52 (m, 2H), 2.56-2.80 (m, 2H), 2.30-2.52 (m, 3H), 1.83-2.23 (m, 5H).

[3055] **합성 실시예 41**: 7-플루오로-4-(8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-4-(메틸((R)-피롤리딘-3-일)아미노)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 322**)의 합성




[3056]

[3057] **단계 A**: tert-부틸 (R)-3-((7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: DCM(1.5mL) 중 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린(150mg, 0.41 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 (3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(91mg, 0.453 mmol) 및 트라이에틸아민(0.17mL, 1.24 mmol)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 잔사를 EtOAc(30mL)에 넣고, 유기층을 물, 포화 염수 용액으로 세척하였다. 이어서, 유기층들을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 이어서 조질물을 분취-TLC(석유 에터 중 25% EtOAc)에 의해 정제시켜, tert-부틸 (R)-3-((7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(88mg, 44%)를 제공하였다.

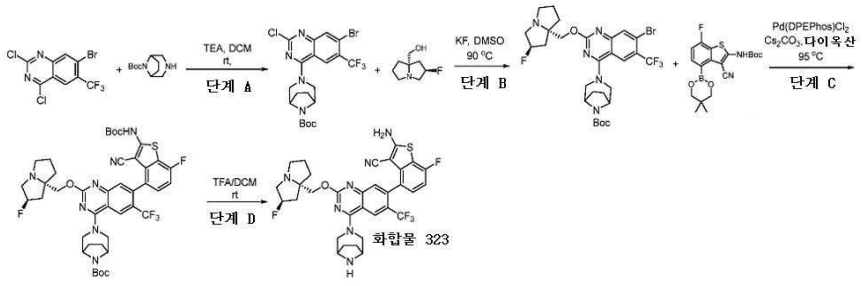
[3058] **단계 B**: tert-부틸 (3R)-3-[[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: DMSO(1mL)

중 tert-부틸 (3R)-3-[[7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(50mg, 0.095 mmol)의 용액에 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메탄올(23mg, 0.14 mmol) 및 KF(44mg, 0.76 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트 및 염수를 첨가하였다. 이어서, 유기층들을 분리시키고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시킨 후 건조 상태로 농축시켰다. 조질의 생성물을 분취-TLC(EtOAc)에 의해 정제시켜, tert-부틸 (3R)-3-[[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(25mg, 40%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 651.2 (M+H).

[3059] **단계 C**: tert-부틸 (3R)-3-[[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(1mL)/물(0.20mL) 중 tert-부틸 (3R)-3-[[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(80mg, 0.12 mmol), [2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(38mg, 0.12 mmol), $K_3PO_4$(26mg, 0.12 mmol) 및 $Pd(dtbpf)Cl_2$(8.0mg, 0.012 mmol)의 혼합물을 90℃에서 Ar하에 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 잔사를 EtOAc(20mL)에 장입하고, 유기층을 포화 염수 용액으로 세척하였다. 이어서 유기층을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 이어서 조질물을 분취-TLC(에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 tert-부틸 (3R)-3-[[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(80 mg)를 제공하였다.

[3060] **단계 D**: 7-플루오로-4-[8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-4-[메틸-[(3R)-피롤리딘-3-일]아미노]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일]-1,3-벤조티아졸-2-아민의 제조: DCM(3mL) 중 tert-부틸 (3R)-3-[[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(44mg, 0.053 mmol)의 용액을 TFA(1.5mL, 19.5 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 이어서 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 7-플루오로-4-[8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-4-[메틸-[(3R)-피롤리딘-3-일]아미노]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일]-1,3-벤조티아졸-2-아민(26mg, 76%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 638.3 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.37 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 5.28-5.37 (m, 1H), 4.55-4.79 (m, 2H), 3.81-4.06 (m, 4H), 3.61-3.73 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.37-3.51 (m, 3H), 2.52-2.77 (m, 3H), 2.26-2.49 (m, 4H), 2.09-2.12 (m, 1H).

[3061] **합성 실시예 42**: 4-(4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴(**화합물 323**)의 합성




[3062]

[3063] **단계 A**: tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DCM(15mL) 중 7-브로모-2,4-다이클로로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린(800mg, 2.31 mmol), tert-부틸 3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(539mg, 2.54 mmol) 및 DIEA(12.7mL, 6.93 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물에 의해 반응중지시키

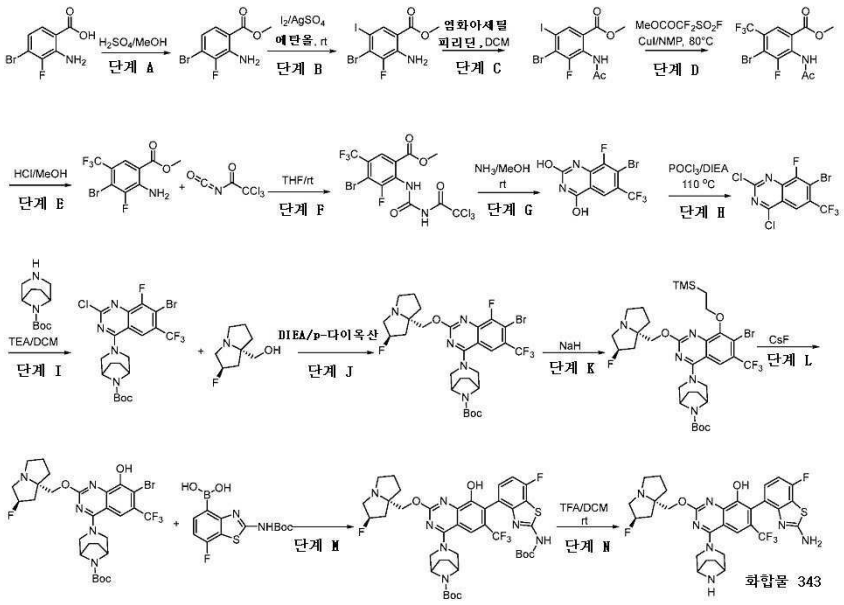
고, DCM으로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 생성물을 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-2-클로로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(710mg, 59% 수율)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 521.0 (M+H).

[3064] **단계 B**: tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DMSO(4mL) 중 tert-부틸 3-[7-브로모-8-클로로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(710mg, 1.36 mmol), ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메탄올(325mg, 2.04 mmol) 및 KF(631mg, 10.88 mmol)의 용액을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트 및 염수를 첨가하였다. 이어서 유기물을 분리시키고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시킨 후, 건조 상태로 농축시켰다. 조질의 생성물을 분취-TLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(580mg, 66%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 644.2 (M+H).

[3065] **단계 C**: tert-부틸 3-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-사이아노-7-플루오로벤조[b]티오펜-4-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 다이옥산(16mL) 중 tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(420mg, 0.65 mmol), tert-부틸 (3-사이아노-4-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-일)카바메이트(656.5mg, 1.63 mmol), $Cs_2CO_3$(423mg, 1.3 mmol) 및 Pd(DPEPhos)$Cl_2$(92.9mg, 0.13 mmol)의 용액을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 잔사를 EtOAc(20mL)에 장입하고, 유기층을 포화 염수 용액으로 세척하였다. 이어서 유기층을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 이어서 조질물을 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-사이아노-7-플루오로벤조[b]티오펜-4-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(430mg, 77%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 856.3 (M+H).

[3066] **단계 D**: 4-(4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴의 제조: DCM/TFA(4mL/1mL) 중 tert-부틸 3-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-사이아노-7-플루오로벤조[b]티오펜-4-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(430mg, 0.50 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하고, 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜, 4-(4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴(330mg, 66%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 656.3 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.32 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.58(d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.79-4.85 (m, 1H), 4.61-4.72 (m, 3H), 4.23-4.24 (m, 2H), 3.85-4.01 (m, 5H), 3.47-3.50 (m, 1H), 2.58-2.71 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 3H), 2.10-2.19 (m, 5H).

[3067] **합성 실시예 43**: 7-(2-아미노-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-8-올(**화합물 343**)의 합성




[3068]

[3069] **단계 A:** 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-벤조에이트의 제조: 메탄올(4 L) 중 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-벤조산(1.00 eq, 420.00g, 1795 mmol)의 교반 용액에 $H_2SO_4$(8.68 eq, 800mL, 15584 mmol)를 30℃에서 적가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃로 5시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사에 물을 첨가하였다. 고체를 여과시키고, 필터 케이크를 DCM에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척하고, 유기상을 $Na_2SO_4$로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-벤조에이트(400g, 1532 mmol, 85% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 248 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, $J$ = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, $J$ = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

[3070] **단계 B:** 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도-벤조에이트의 제조: 에탄올(15 L) 중 요오드(1.40 eq, 573.43g, 2258 mmol) 및 황산은(0.850 eq, 427.38g, 1371 mmol)의 혼합물에, 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-벤조에이트(1.00 eq, 400.00g, 1613 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 45분 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고, DCM으로 세척하고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 DCM에 용해시키고, 10% 티오황산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 얻어진 유기 용액을 $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도-벤조에이트(550.00g, 89% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 374 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, $J$ = 2 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

[3071] **단계 C:** 메틸 2-아세트아미도-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도-벤조에이트의 제조: 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도-벤조에이트(1.00 eq, 430.00g, 1150 mmol) 및 피리딘(3.00 eq, 272.52g, 3450 mmol)을 DCM(5L)에 0℃에서 용해시켰다. 염화아세틸(1.20 eq, 109.01g, 1380 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 주위 온도로 가온시키고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1N 염산으로 pH < 7로 세척하고, 이어서, 포화 중탄산나트륨으로 pH > 8로 세척하고, 유기상을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공하에 농축시켜 메틸 2-아세트아미도-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도-벤조에이트(480.00g, 95% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 416 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

[3072] **단계 D:** 메틸 2-아세트아미도-4-브로모-3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조에이트의 제조: NMP(2L) 중 메틸 2-아세트아미도-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도-벤조에이트(1.00 eq, 150.00g, 346 mmol) 및 메틸 2,2-다이플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트(5.00 eq, 332.32g, 1731 mmol)의 교반 용액에 주위 온도에서, CuI(2.50 eq, 164.82g, 865 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 일단 주위 온도로 냉각되면, 이 혼합물을 물로 반응중지시키고, 여과시키고, 여과액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 조질의 물질을 헥산 중 에틸 아세테이트(0%에서 50%까지)를 용리

액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 메틸 2-아세트아미도-4-브로모-3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조에이트(100.00g, 69% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 358 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

[3073] **단계 E:** 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조에이트의 제조: 메탄올 중 3M HCl (2000mL) 중 메틸 2-아세트아미도-4-브로모-3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조에이트(1.00 eq, 200.00g, 559 mmol)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 일단 주위 온도로 냉각되면, 용매에 포화 $NaHCO_3$를 첨가하여 pH > 7로 조정하고, 조질의 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조에이트(165.00g, 79% 수율)를 오일로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 316 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

[3074] **단계 F:** 메틸 4-브로모-3-플루오로-2-[(2,2,2-트라이클로로아세틸)카바모일아미노]-5-(트라이플루오로메틸)벤조에이트의 제조: THF(2200mL) 중 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)벤조에이트(1.00 eq, 150.00g, 475 mmol)의 혼합물에 2,2,2-트라이클로로아세틸 아이소사이아네이트(1.50 eq, 133.13g, 712 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 15분 후, 이 반응 혼합물을 증발시켜 메틸 4-브로모-3-플루오로-2-[(2,2,2-트라이클로로아세틸)카바모일아미노]-5-(트라이플루오로메틸)벤조에이트(250.00g, 421 mmol, 88% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 503 (M+H). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 4.01 (s, 3H).

[3075] **단계 G:** 7-브로모-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-2,4-다이올의 제조: 메탄올(2000mL) 중 메틸 4-브로모-3-플루오로-2-[(2,2,2-트라이클로로아세틸)카바모일아미노]-5-(트라이플루오로메틸)벤조에이트(1.00 eq, 200.00g, 396 mmol)의 용액에 $CH_3OH$ 중 $NH_3$(7M)(4.00 eq, 200mL, 1586 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켜 고체를 제공하였다. 조질의 생성물을 헥산 중 에틸 아세테이트(30%에서 100%까지)를 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7-브로모-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-2,4-다이올(90.00g, 60.39% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 327.0 (M+H). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.76 (s, 2H), 7.98 (s, 1H).

[3076] **단계 H:** 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린의 제조: 옥시염화인(23.5 eq, 200mL, 2157 mmol) 및 DIEA(5.00 eq, 60g, 459 mmol)의 교반 용액에 7-브로모-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-2,4-다이올(1.00 eq, 30.00g, 91.7 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 얻어진 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 일단 주위 온도로 냉각되면, 이 혼합물을 증발시키고, 클로로폼과 공증발시켜 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린(150.00g 조질물, 89% 수율)을 제공하였으며, 이것을 다음 단계에 그대로 사용하였다. LCMS ESI (+) m/z 363 (M+H).

[3077] **단계 I:** tert-부틸 3-[7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DCM(900mL) 중 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린(1.00 eq, 150.00g 조질물, 82.4 mmol)의 혼합물에 -40℃에서 TEA(3.00 eq, 25g, 247 mmol)에 이어서, tert-부틸 3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.30 eq, 22.75g, 107 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 서서히 실온으로 되게 하였다. 얻어진 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 유기층을 분리시키고 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 생성물을 헥산 중 에틸 아세테이트(0%에서 100%까지)를 용리액으로서 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, tert-부틸 3-[7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(33g, 70% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 539.0 (M+H). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 4.42-4.34 (m, 4H), 3.78-3.62 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.54 (s, 9H).

[3078] **단계 J:** tert-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[rac-(3R,5R)-3-플루오로-1-메틸-아조칸-5-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(80mL) 중 tert-부틸 3-[7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바

이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.00 eq, 8.0g, 14.8 mmol) 및 [(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메탄올(1.70 eq, 4.01g, 25.2 mmol)의 혼합물에 DIEA(5.00 eq, 13mL, 74.1 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 통풍이 안되는 탱크에서 125℃에서 교반하였다. 48시간 후, LCMS는 70% 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축시키고, 잔사를 헥산 중 40% EtOAc에서 100% EtOAc까지로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, tert-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[rac-(3R,5R)-3-플루오로-1-메틸-아조칸-5-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(5.00g, 46% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 662.1 (M+H). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.37-4.27 (m, 4H), 4.26 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.75-3.50 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.00-1.71 (m, 6H), 1.54 (s, 9H).

[3079] **단계 K:** tert-부틸 3-[7-브로모-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)-8-(2-트라이메틸실릴에톡시)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 2-트라이메틸실릴에탄올(3.00 eq, 134mg, 1.13 mmol)을 THF(1.5mL)의 교반 용액에 첨가하고, 이것에 NaH(2.00 eq, 30mg, 0.755 mmol)를 at℃ $N_2$ 하에 첨가하고, 30분 동안 교반하고, 이어서 THF(2mL) 중 tert-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.00 eq, 250mg, 0.377 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물에 옮기고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하여, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 분취-TLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-[7-브로모-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)-8-(2-트라이메틸실릴에톡시)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(45mg, 14% 수율)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 760.1 (M+H).

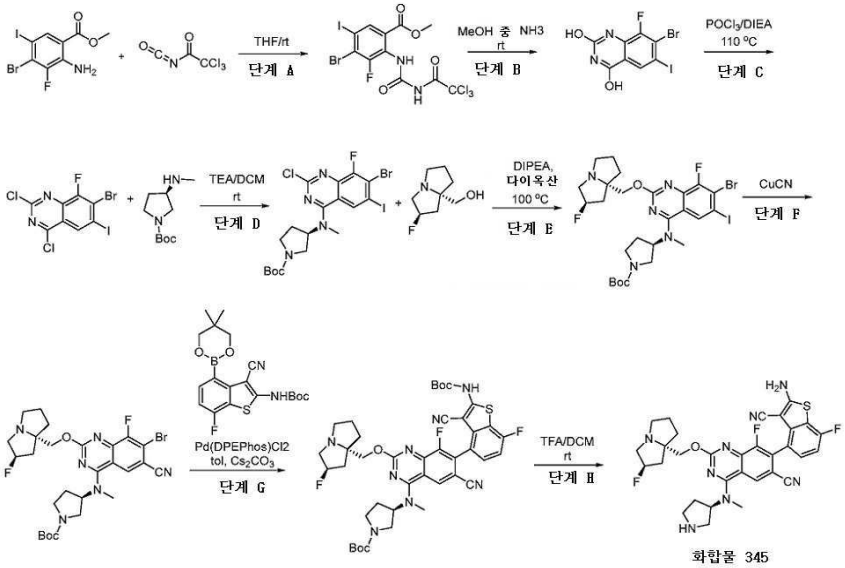
[3080] **단계 L:** tert-부틸 3-[7-브로모-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-8-하이드록시-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DMF(2mL) 중 tert-부틸 3-[7-브로모-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)-8-(2-트라이메틸실릴에톡시)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.00 eq, 20mg, 0.0263 mmol)의 교반된 용액에 CsF(3.00 eq, 12mg, 0.0789 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃로 2시간 동안 가열하였다. 용매를 물 및 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기층을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 분취-TLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-[7-브로모-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-8-하이드록시-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(8.0mg, 43% 수율)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 661.2 (M+H).

[3081] **단계 M:** tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-8-하이드록시-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(1mL) 중 tert-부틸 3-[7-브로모-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-8-하이드록시-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.00 eq, 8.0mg, 0.0121 mmol)의 교반 현탁액에, [2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(2.00 eq, 7.6mg, 0.0242 mmol) 및 $K_3PO_4$(2.00 eq, 5.1mg, 0.0242 mmol)를 첨가하고 나서, 물(0.25mL)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이어서 SPhos Pd G2(0.20 eq, 1.7mg, 0.0024 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 $N_2$로 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 90분 동안 교반하였다. LCMS는 생성물을 나타내었다. 용매를 물 및 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기층을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 분취-TLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-8-하이드록시-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(4.0mg, 37% 수율)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 848.2 (M+H).

[3082] **단계 N:** 7-(2-아미노-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)-4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-8-올의 제조: DCM(2mL) 중 tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-2-

[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-8-하이드록시-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.00 eq, 4.0mg, 0.00472 mmol)의 용액에 과잉의 TFA(1707 eq, 0.60mL, 8.05 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 농축시키고, 물로 동결건조시켜 7-(2-아미노-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일)-4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-8-ol 트라이플루오로아세테이트(3.0mg, 90% 수율)를 얻었다. LCMS ESI(+) m/z 648 (M+1). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.12 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 5.38-5.36 (m, 1H), 5.25 (s, 0.5H), 5.11 (s, 0.5H), 4.31-5.28 (m, 3H), 4.04-3.81 (m, 6H), 2.22-1.92 (m, 8H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H).

[3083] **합성 실시예 43:** 7-(2-아미노-3-사이아노-7-플루오로벤조[b]티오펜-4-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-4-(메틸((R)-피롤리딘-3-일)아미노)퀴나졸린-6-카보나이트릴 (**화합물 345**)의 합성




[3084]

[3085] **단계 A:** 메틸 4-브로모-3-플루오로-5-아이오도-2-[(2,2,2-트라이클로로아세틸)카바모일아미노]벤조에이트의 제조: THF(100mL) 중 메틸 2-아미노-4-브로모-3-플루오로-5-아이오도-벤조에이트(1.00 eq, 10.00g, 26.7 mmol)의 용액에 2,2,2-트라이클로로아세틸 아이소사이아네이트(1.50 eq, 7557mg, 40.1 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 MTBE와 배산시켜 메틸 4-브로모-3-플루오로-5-아이오도-2-[(2,2,2-트라이클로로아세틸)카바모일아미노]벤조에이트(13.00g, 20.8 mmol, 77% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 563.7 (M+H), 585.6 (M+23). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.83 (brs, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

[3086] **단계 B:** 7-브로모-8-플루오로-6-아이오도-퀴나졸린-2,4-다이올의 제조: 메탄올(50mL) 중 메틸 4-브로모-3-플루오로-5-아이오도-2-[(2,2,2-트라이클로로아세틸)카바모일아미노]벤조에이트(1.00 eq, 13.00g, 23.1 mmol)의 용액에 $CH_3OH$ 중 $NH_3$(7M)(1.00 eq, 80mL, 23.1 mmol)를 주위 온도에서 첨가하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 에터와 배산시켜, 7-브로모-8-플루오로-6-아이오도-퀴나졸린-2,4-다이올(9.70g, 98% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 384.9 (M+H).

[3087] **단계 C:** 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-아이오도-퀴나졸린의 제조: 옥시염화인(23.0 eq, 27426mg, 179 mmol) 및 DIPEA(5.00 eq, 5036mg, 39.0 mmol)의 교반 용액에 7-브로모-8-플루오로-6-아이오도-퀴나졸린-2,4-다이올(1.00 eq, 3.00g, 7.79 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 얻어진 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 교반하였다. 일단 주위 온도로 냉각되면, 이 혼합물을 증발시키고, 클로로폼과 공증발시켜, 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-아이오도-퀴나졸린(7.00g, 95% 수율)을 제공하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS ESI (+) m/z 421.8 (M+H).

[3088] **단계 D:** tert-부틸 (3S)-3-[(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-아이오도-퀴나졸린-4-일)-메틸-아미노]피롤리딘-

1-카복실레이트의 제조: DCM(10mL) 중 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-아이오도-퀴나졸린(1.00 eq, 4.00g, 1.90 mmol)의 용액에 TEA(3.00 eq, 0.79mL, 5.69 mmol)를 첨가하고, 이어서 tert-부틸 (3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(1.30 eq, 0.49g, 2.47 mmol)를 -40℃에서 첨가하고, 첨가 후, 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 (PE/EA=2/1)에 통과시킴으로써 정제하여 tert-부틸 (3S)-3-[(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-아이오도-퀴나졸린-4-일)-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(310mg, 20% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 586 (M+H).

[3089] **단계 E:** tert-부틸 (3S)-3-[[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-아이오도-퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(1mL) 중 tert-부틸 (3S)-3-[(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-아이오도-퀴나졸린-4-일)-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(1.00 eq, 430mg, 0.734 mmol)의 용액에 [(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메탄올(2.00 eq, 234mg, 1.47 mmol) 및 DIPEA(5.00 eq, 0.64mL, 3.67 mmol)를 첨가하고, 첨가 후, 이 반응 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트(50mL)에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 (3S)-3-[[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-아이오도-퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(150mg, 25% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 708 (M+H).

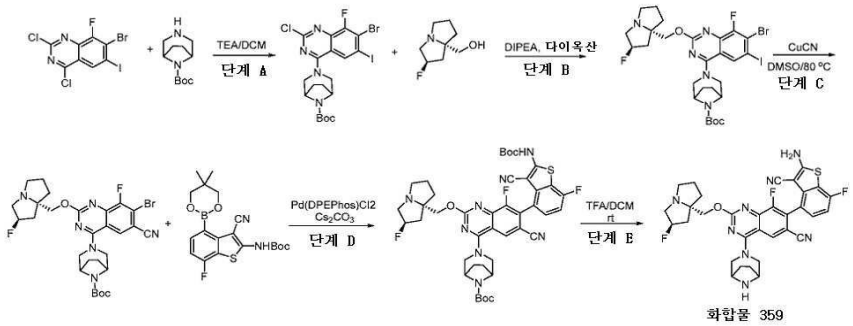
[3090] **단계 F:** tert-부틸 (3R)-3-[[7-브로모-6-사이아노-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: DMSO(0.5mL) 중 tert-부틸 (3S)-3-[[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-아이오도-퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(1.00 eq, 140mg, 0.198 mmol)의 용액에 CuCN(3.00 eq, 53mg, 0.59 mmol)을 첨가하고, 첨가 후, 이 반응 혼합물을 80℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트(3×10mL)로 추출하고, 합한 유기상을 물 및 염수로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC로 정제시켜, tert-부틸 (3R)-3-[[7-브로모-6-사이아노-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(70mg, 55% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 607.3 (M+H).

[3091] **단계 G:** tert-부틸 (3R)-3-[[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-사이아노-7-플루오로-벤조티오펜-4-일]-6-사이아노-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 톨루엔(0.5mL) 중 tert-부틸 (3R)-3-[[7-브로모-6-사이아노-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(1.00 eq, 75mg, 0.123 mmol)의 용액에 tert-부틸 N-[3-사이아노-4-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-7-플루오로-벤조티오펜-2-일]카바메이트(1.50 eq, 75mg, 0.185 mmol), $Cs_2CO_3$(2.50 eq, 101mg, 0.309 mmol) 및 $DPEPhosPdCl_2$(0.100 eq, 8.8mg, 0.0123 mmol)를 첨가하고, 첨가 후, 이 반응 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트(50mL)에 용해시키고, 물(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 (3R)-3-[[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-사이아노-7-플루오로-벤조티오펜-4-일]-6-사이아노-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(7.0mg, 6% 수율)를 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 819.3 (M+H).

[3092] **단계 H:** 7-(2-아미노-3-사이아노-7-플루오로-벤조티오펜-4-일)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-4-[메틸-[(3R)-피롤리딘-3-일]아미노]퀴나졸린-6-카보나이트릴의 제조: DCM(3mL) 중 tert-부틸 (3R)-3-[[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-사이아노-7-플루오로-벤조티오펜-4-일]-6-사이아노-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-메틸-아미노]피롤리딘-1-카복실레이트(1.00 eq, 4.0mg, 0.00488 mmol)의 용액에 TFA(1.0mL, 13.4 mmol)를 첨가하고, 첨가 후, 이 반응 혼합물을 25℃에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 감압하에 동결건조시켜, 7-(2-아미노-3-사이아노-7-플루오로-벤조티오펜-4-일)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-4-[메틸-[(3R)-피롤리딘-3-일]아미노]퀴나졸린-6-카보나이트릴

(2.0mg, 48% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 619.0 (M+H). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.52 (s, 1 H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.64 (s, 0.5 H), 5.51 (s, 0.5 H), 5.39-5.34 (m, 2H), 4.81-4.64 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 3H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.51-3.43 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.04 (t, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.62 (t, 1H), 1.40-1.29 (m, 1H).

[3093] **합성 실시예 44:** 7-(2-아미노-3-사이아노-7-플루오로벤조[b]티오펜-4-일)-4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-6-카보나이트릴(**화합물 359**)의 합성

[3094] 


[3095] **단계 A:** tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-아이오도퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DCM(100mL) 중 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-아이오도-퀴나졸린(1.00 eq, 20.00g(조질물), 9.48 mmol)의 혼합물에 -40℃에서 TEA(3.00 eq, 4.0mL, 28.4 mmol)에 이어서, tert-부틸 3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.30 eq, 2.62g, 12.3 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 서서히 실온으로 되게 하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc 및 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 반응중지시켰다. 유기층을 분리시키고 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 조질의 혼합물을 PE 중 5% EtOAc에서 PE 중 40% EtOAc까지로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피로 정제시켜, tert-부틸 3-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-아이오도-퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(3.40g, 57% 수율)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 597.1 (M+H).

[3096] **단계 B:** tert-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-아이오도-퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(20mL) 중 tert-부틸 3-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-아이오도-퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.00 eq, 1.00g, 1.67 mmol) 및 [(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메탄올(1.50 eq, 0.40g, 2.51 mmol)의 혼합물에 DIPEA(5.00 eq, 1.5mL, 8.37 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 110℃에서 교반하였다. 48시간 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 조질의 생성물을 분취-HPLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-아이오도-퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(450mg, 33% 수율)를 얻었다. LCMS ESI (+) m/z 719.9 (M+H).

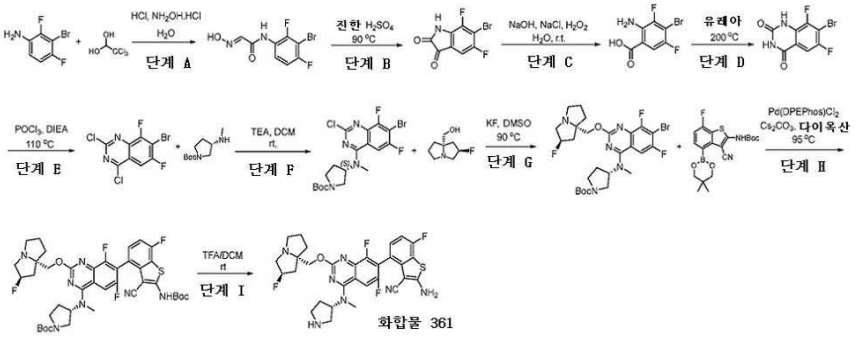
[3097] **단계 C:** tert-부틸 3-[7-브로모-6-사이아노-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: DMSO(20mL) 중 tert-부틸 3-[7-브로모-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-아이오도-퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.00 eq, 400mg, 0.555 mmol)의 용액에 CuCN(3.00 eq, 148mg, 1.67 mmol)을 첨가하고, 첨가 후, 이 반응 혼합물을 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물에 붓고, 여과시켰다. 여과액을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시키고, 잔사를 DCM 중 5% MeOH에서 DCM 중 20% MeOH로 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸 3-[7-브로모-6-사이아노-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(210mg, 30% 수율)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 619.0 (M+H).

[3098] **단계 D:** tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-사이아노-7-플루오로벤조[b]티오펜-4-일)-

6-사이아노-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: THF(12mL) 중 tert-부틸 3-[7-브로모-6-사이아노-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.00 eq, 180mg, 0.291 mmol)의 교반 현탁액에, $Cs_2CO_3$(3.00 eq, 284mg, 0.872 mmol) 및 tert-부틸 N-[3-사이아노-4-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-7-플루오로-벤조티오펜-2-일] 카바메이트(2.00 eq, 235mg, 0.58 mmol)를 첨가하고 나서, 비스(다이페닐포스피노페닐)에터 팔라듐(II) 다이클로라이드(0.150 eq, 31mg, 0.0436 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 1분 동안 재차 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 조질의 생성물을 분취-TLC에 의해 정제시켜 조질의 생성물을 얻었다. 이어서 이것을 분취 RP-HPLC하에 정제시켜 tert-부틸 (1R,5S)-3-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-사이아노-7-플루오로벤조[b]티오펜-4-일)-6-사이아노-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(35mg, 14% 수율)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 831.1 (M+H).

[3099] **단계 E**: 7-(2-아미노-3-사이아노-7-플루오로-벤조티오펜-4-일)-4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-6-카보나이트릴의 제조: DCM(9mL) 중 tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-사이아노-7-플루오로-벤조티오펜-4-일]-6-사이아노-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.00 eq, 35mg, 0.0421 mmol)의 용액에 과잉의 TFA(956 eq, 3.0mL, 40.3 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 농축시키고, 물로 동결건조시켰다. 조질의 생성물을 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 7-(2-아미노-3-사이아노-7-플루오로-벤조티오펜-4-일)-4-(3,8-다이아자바이사이클로 [3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시] 퀴나졸린-6-카보나이트릴(22mg, 81% 수율)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 631.0 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.36 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.12 (t, *J*=8.8 Hz, 1H,), 5.65 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 4.87-4.64 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.09-3.94 (m, 5H), 3.53-3.46 (m, 1H), 2.77-2.57 (m, 3H), 2.50-2.32 (m, 3H), 2.22-2.07 (m, 4H).

[3100] **합성 실시예 45:** 2-아미노-4-(6,8-다이플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-4-(메틸((S)-피롤리딘-3-일)아미노)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴(**화합물 361**)의 합성




[3101]

[3102] **단계 A**: (E)-N-(3-브로모-2,4-다이플루오로페닐)-2-(하이드록시이미노)acet아마이드의 제조: 염산(17mL, 566 mmol) 및 물(200mL) 중 3-브로모-2,4-다이플루오로-아닐린 (25.0g, 120 mmol)의 용액에 물(500mL) 중 황산나트륨(160.5g, 1130 mmol) 및 2,2,2-트라이클로로에탄-1,1-다이올(25.8g, 156 mmol)의 용액을 주위 온도에서 첨가하였다. 이어서, 물(150mL) 중 하이드록실아민 하이드로클로라이드(30.1g, 433 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 고체를 여과에 의해 수집하고 물로 세척하였다. 고체를 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 (2E)-N-(3-브로모-2,4-다이플루오로-페닐)-2-하이드록시이미노-아세트아마이드(31.00g, 91%)를 제공하였다.

[3103] **단계 B**: 6-브로모-5,7-다이플루오로인돌린-2,3-다이온의 제조: (2E)-N-(3-브로모-2,4-다이플루오로-페닐)-2-하

이드록시이미노-아세트아마이드(1.00 eq, 28.00g, 100 mmol)를 진한 황산(300mL)에 나누어서 첨가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수에 서서히 첨가하였다. 얻어진 석출물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜 6-브로모-5,7-다이플루오로-인돌린-2,3-다이온(27.0g)을 제공하였다.

[3104] **단계 C**: 2-아미노-4-브로모-3,5-다이플루오로벤조산의 제조: 물(20mL) 중 6-브로모-5,7-다이플루오로-인돌린-2,3-다이온(1.00 eq, 820mg, 3.13 mmol), 염화나트륨(2.40 eq, 440mg, 7.53 mmol) 및 수산화나트륨(2.10 eq, 260mg, 6.50 mmol)의 용액에 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 과산화수소(1.00 eq, 1.0mL, 32.6 mmol)을 서서히 첨가하고 나서, NaOH 용액(20mL의 물 중 0.6g NaOH)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 에틸 에터로 추출하였다. 수용액을 수집하고, 3N HCl로 pH=3-5로 산성화시키고, 이어서 DCM으로 추출하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 건조상태로 농축시켜 2-아미노-4-브로모-3,5-다이플루오로-벤조산(306mg, 38%)을 제공하였다.

[3105] **단계 D**: 7-브로모-6,8-다이플루오로퀴나졸린-2,4(1H,3H)-다이온의 제조: 2-아미노-4-브로모-3,5-다이플루오로-벤조산(1.00 eq, 6.90g, 27.4 mmol) 및 유레아(20.0 eq, 32.89g, 548 mmol)를 250mL 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 잘 혼합한 후 200℃로 가열하였다. 이 혼합물을 용융시키고, 이어서 재차 고형화시켰다. 200℃에서 2시간 후, 이 혼합물을 100℃로 냉각시키고, 이어서 이것에 400mL 물을 첨가하고, 2시간 동안 100℃에서 교반하였다. 고체를 균일하게 분산시켰다. 실온으로 냉각 후, 고체를 여과에 의해 수집하고, 소량의 ACN으로 세척하고, 진공하에 건조시켜 7-브로모-6,8-다이플루오로-1H-퀴나졸린-2,4-다이온(4.30g, 56%)을 제공하였다.

[3106] **단계 E**: 7-브로모-2,4-다이클로로-6,8-다이플루오로퀴나졸린의 제조: $POCl_3$(6mL) 중 7-브로모-6,8-다이플루오로-1H-퀴나졸린-2,4-다이온(1.0g, 3.61 mmol) 및 DIEA(3.3mL, 18 mmol)의 용액을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 이 혼합물을 진공 중 농축시키고, 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7-브로모-2,4-다이클로로-6,8-다이플루오로퀴나졸린(313mg, 28%)을 제공하였다.

[3107] **단계 F**: tert-부틸 (S)-3-((7-브로모-2-클로로-6,8-다이플루오로퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: DCM(5mL) 중 7-브로모-2,4-다이클로로-6,8-다이플루오로퀴나졸린(313mg, 1.0 mmol) 및 DIEA(0.55mL, 3 mmol)의 용액을 tert-부틸 (S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(160mg, 0.8 mmol)를 -40℃에서 첨가하고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 반응중지시키고, DCM으로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸 (S)-3-((7-브로모-2-클로로-6,8-다이플루오로퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(170mg, 0.36 mmol, 36% 수율)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 477.1 (M+H).

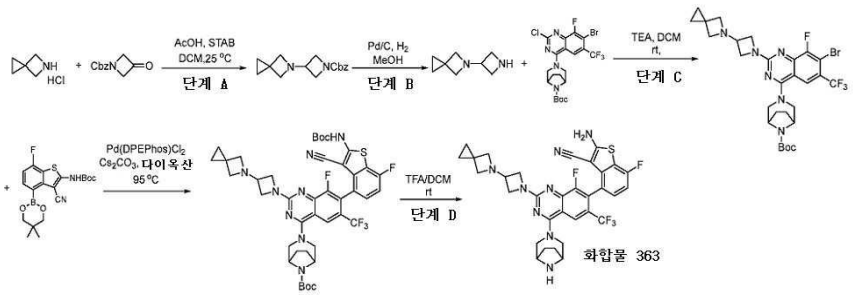
[3108] **단계 G**: tert-부틸 (S)-3-((7-브로모-6,8-다이플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: DMSO(2mL) 중 tert-부틸 (S)-3-((7-브로모-2-클로로-6,8-다이플루오로퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(170mg, 0.36 mmol) 및 KF(167mg, 2.88 mmol)의 용액을 100℃에서 6시간 동안 교반하고, 이어서 ((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메탄올(114mg, 0.72 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 110℃에서 더욱 24시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 이 반응 혼합물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC에 의해 정제시켜 tert-부틸 (S)-3-((7-브로모-6,8-다이플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(60mg, 28%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 600.3 (M+H).

[3109] **단계 H**: tert-부틸 (3S)-3-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-사이아노-7-플루오로벤조[b]티오펜-4-일)-6,8-다이플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조: 다이옥산(1.5mL) 중 tert-부틸 (S)-3-((7-브로모-6,8-다이플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(60mg, 0.10 mmol), tert-부틸 (3-사이아노-4-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-일)카바메이트(80.8mg, 0.2 mmol), $Cs_2CO_3$(65.2mg, 0.2 mmol) 및 Pd(DPEPhos)$Cl_2$(14.3mg, 0.02 mmol)의 용액을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시

키고, 여과시키고, 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔사를 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸 (3S)-3-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-사이아노-7-플루오로벤조[b]티오펜-4-일)-6,8-다이플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(9mg, 11%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 812.3 (M+H).

[3110] **단계 I**: 2-아미노-4-(6,8-다이플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-4-(메틸((S)-피롤리딘-3-일)아미노)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴의 제조: DCM/TFA(2mL/1mL) 중 ert-부틸 (3S)-3-((7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-사이아노-7-플루오로벤조[b]티오펜-4-일)-6,8-다이플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)(메틸)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(9mg, 0.011 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하고, 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 2-아미노-4-(6,8-다이플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-4-(메틸((S)-피롤리딘-3-일)아미노)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴(3.0mg, 45%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 612.4 (M+H). $^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.82 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.06 (t, J=8.94 Hz, 1H), 5.53 (d, J=51.2 Hz, 1H), 5.19-5.23 (m, 1H), 4.64-4.78 (m, 2H), 3.79-3.96 (m, 4H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 6H), 2.16-2.63 (m, 8H).

[3111] **합성 실시예 46**: 4-(2-(3-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)아제티딘-1-일)-4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴(**화합물 363**)의 합성




[3112]

[3113] **단계 A**: 벤질 3-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)아제티딘-1-카복실레이트의 제조: DCM(30mL) 중 5-아자스피로[2.3]헥산 하이드로클로라이드(1.00 eq, 0.6g, 4.98 mmol)에 벤질 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트(3.00 eq, 3.06g, 14.9 mmol) 및 아세트산(3.00 eq, 0.85mL, 14.9 mmol)을 첨가하였다. 10분 동안 실온에서 교반 후, 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(3.00 eq, 3.16g, 14.9 mmol)를 첨가하고, 실온에서 36시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터 중 50% EtOAc로 용리시키는 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 3-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)아제티딘-1-카복실레이트(920mg, 67.1%)를 제공하였다.

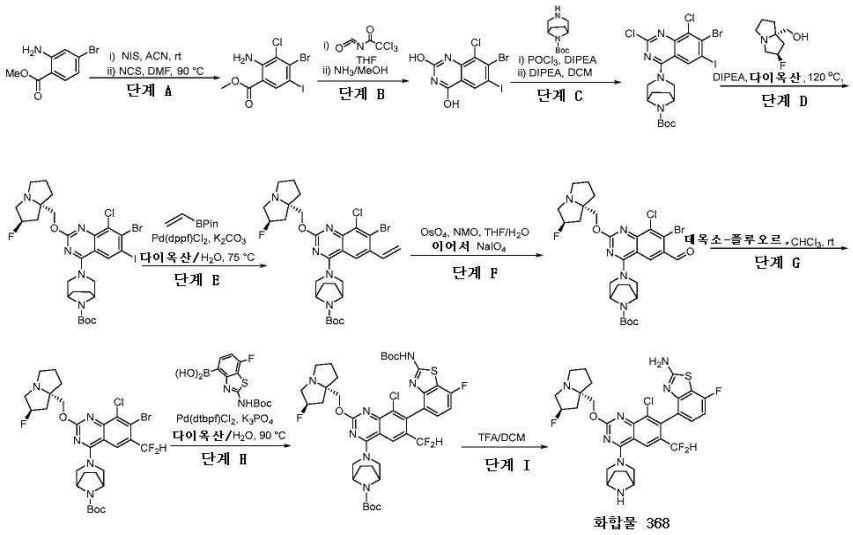
[3114] **단계 B**: 5-(아제티딘-3-일)-5-아자스피로 [2.3] 헥산: 메탄올(40mL) 중 벤질 3-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)아제티딘-1-카복실레이트(1.00 eq, 920mg, 3.38 mmol)의 용액에 10% Pd/C(184 mg)를 첨가하였다. 이 혼합물을 1기압의 수소하에 12시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 메탄올로 세척하였다. 용매를 감압하에 제거하여 5-(아제티딘-3-일)-5-아자스피로[2.3]헥산(450mg, 96%)을 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 139.2 (M+H).

[3115] **단계 C**: tert-부틸 (1R,5S)-3-(2-(3-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)아제티딘-1-일)-7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-사이아노-7-플루오로벤조[b]티오펜-4-일)-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 다이옥산(16mL) 중 tert-부틸 3-[2-[3-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)아제티딘-1-일]-7-브로모-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(150mg, 0.234 mmol), tert-부틸 (3-사이아노-4-(5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사보리난-2-일)-7-플루오로벤조[b]티오펜-2-일)카바메이트(283mg, 0.70 mmol), $Cs_2CO_3$(228mg, 0.70 mmol) 및 Pd(DPEPphos)$Cl_2$(26mg, 0.023 mmol)의 용액을 90℃에서 8시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 잔사를 EtOAc(20mL)에 장입하고, 유기층을 포화 염수 용액으로 세척하였다. 이어

서 유기층을 분리시키고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 이어서 조질물을 분취-TLC(DCM/MeOH=15/1) 및 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜, tert-부틸 (1R,5S)-3-(2-(3-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)아제티딘-1-일)-7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-사이아노-7-플루오로벤조[b]티오펜-4-일)-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(65mg, 32%)를 제공하였다. LCMS (ES+) m/z 853.5 (M+H).

[3116] **단계 D**: 4-(2-(3-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)아제티딘-1-일)-4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴의 제조: DCM(2mL) 중 tert-부틸 (1R,5S)-3-(2-(3-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)아제티딘-1-일)-7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-사이아노-7-플루오로벤조[b]티오펜-4-일)-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.0 eq, 65mg, 0.076 mmol)의 용액에 TFA(1mL)를 주위 온도에서 첨가하고, 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하고, 분취 RP-HPLC에 의해 정제시켜 4-(2-(3-(5-아자스피로[2.3]헥산-5-일)아제티딘-1-일)-4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-7-일)-2-아미노-7-플루오로벤조[b]티오펜-3-카보나이트릴(27.5mg, 56%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 653.3 (M+H). $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 88.00 (s, 1H), 7.19 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 4.54-4.68 (m, 5H), 4.21-4.35 (m, 8H), 3.84 (dd, J= 26.0, 14.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 4H), 0.86 (s, 4H).

[3117] **합성 실시예 47**: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-클로로-6-(다이플루오로메틸)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-2-아민(**화합물 368**).




[3118]

[3119] **단계 A**: 메틸 2-아미노-4-브로모-3-클로로-5-아이오도벤조에이트의 제조: 메틸 2-아미노-4-브로모-벤조에이트(5.0g, 22 mmol)를 아세토나이트릴(50mL)에 장입하고, 이어서 *N*-아이오도석신이미드(7.33g, 33 mmol)의 용액을 실온에서 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 회전증발기에서 농축시켰다. 얻어진 잔사를 EtOAc(200mL)에 용해시키고, 물(3×50mL) 및 티오황산나트륨 용액(100mL)으로 세척하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 증발시켜 메틸 2-아미노-4-브로모-5-아이오도-벤조에이트(7.2g, 93%)를 적색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI+): *m/z* 356.31 [M+H]. $^1$H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). DMF(30mL) 중 메틸 2-아미노-4-브로모-5-아이오도-벤조에이트(3.0g, 8.43 mmol)의 용액에 *N*-클로로석신이미드(1.01g, 7.60 mmol)를 적가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 48시간 동안 교반하고, 이어서, EtOAc(50mL)로 희석시키고, 물(3×50mL) 및 염수(30mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 증발시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 헥산 중 0-20% EtOAc를 용리액으로서 사용하는 고체상 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 메틸 2-아미노-4-브로모-3-클로로-5-아이오도-벤조에이트(1.64g, 50%)를 제공하였다. LCMS (ESI+): *m/z* 410.94 [M]. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

[3120] **단계 B**: 7-브로모-8-클로로-6-아이오도퀴나졸린-2,4-다이올의 제조: THF(15mL) 중 메틸 2-아미노-4-브로모-5-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로-벤조에이트(1.62g, 4.2 mmol)의 교반 용액에, 2,2,2-트라이클로로아세틸 아이소사이아네이트(0.74mL, 6.2 mmol)를 실온에서 아르곤하에 첨가하였다. 실온에서 15분 이내의 교반 시 반응이 완결되었다. 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 메틸 4-브로모-3-클로로-5-아이오도-2-[(2,2,2-트라이클로로아세틸)카바모일아미노]벤조에이트(2.4g, 100%)를 고체로서 제공하였으며, 이것을 어떠한 정제도 없이 추가의 단계에 사용하였다. MS (ESI+): 578.77 [M+H]. 메탄올(11mL) 중 메틸 4-브로모-3-클로로-5-아이오도-2-[(2,2,2-트라이클로로아세틸)카바모일아미노]벤조에이트(2.5g, 4.32 mmol)의 교반 현탁액에 실온에서, 메탄올 중 7N $NH_3$(1.4mL, 10 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 격렬하게 교반하였다. 이 반응 혼합물(백색 현탁액)을 진공 중 농축시켰다. 조질물을 다이에틸 에터(50mL)와 배산시키고, 고체를 여과시키고, 건조시켜, 7-브로모-8-클로로-6-아이오도-퀴나졸린-2,4-다이올(1.4g, 81%)을 고체로서 제공하였다. $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (s, 1H).

[3121] **단계 C**: *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-브로모-2,8-다이클로로-6-아이오도퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 7-브로모-8-클로로-6-아이오도-퀴나졸린-2,4-다이올(1.4g, 3.5 mmol)을 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 옥시염화인(7.5mL, 80 mmol)을 주입하고, 0℃로 냉각시키고, *N,N*-다이아이아이소프로필에틸아민(1.2mL, 7.0 mmol)을 아르곤 분위기하에 적가하고, 10분 동안 교반을 유지시켰다. 이어서, 반응 온도를 실온에서 110℃까지 상승시켰다. 1시간 후, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, DCM과 여러 번 공증류시켜, 7-브로모-2,4,8-트라이클로로-6-아이오도-퀴나졸린(1.5g, 100%)을 연황색 고체로서 제공하였다. 이것은 어떠한 추가의 정제도 없이 다음 단계에 직접 취하였다. $^1$H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H). DCM(15mL) 중 7-브로모-2,4,8-트라이클로로-6-아이오도-퀴나졸린(2.2g, 5.02 mmol)의 용액에 -45℃에서 *N,N*-다이아이아이소프로필에틸아민(2.6mL, 15 mmol)에 이어서 *tert*-부틸 3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.28g, 6.02 mmol)를 첨가하고, 동일 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 EtOAc(20mL)로 희석시키고, $NaHCO_3$(15mL) 용액으로 세척하였다. EtOAc를 수집하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 이 화합물을 핵산 중 0에서 50% EtOAc를 용리액으로서 사용하는 80g 칼럼 상에서 정제시켜, *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-브로모-2,8-다이클로로-6-아이오도퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.45g, 47%)를 제공하였다. LCMS (ESI+): 614.97 [M+H]. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.65 (d, *J* = 43.2 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.70 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H).

[3122] **단계 D**: *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-브로모-8-클로로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)-6-아이오도퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(20mL) 중 *N,N*-다이아이아이소프로필에틸아민(0.85mL, 4.9 mmol)의 교반 용액에 아르곤 분위기하에 [(2*R*,8*S*)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메탄올(389mg, 2.44 mmol) 및 *tert*-부틸 3-(7-브로모-2,8-다이클로로-6-아이오도-퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(1.0g, 1.63 mmol)를 차례로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 120℃로 가열하고, 16 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공 중 건조상태로 농축시켰다. 이어서 조질물을 용리액으로서의 헥산 중 0에서 100% EtOAc를 용리시키는 80g 실리카겔 칼럼 상에서 정제시켜, *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-브로모-8-클로로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)-6-아이오도퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(0.36g, 30%)를 발포 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI+) : 736.16 [M+H]. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 5.19 (d, *J* = 52.3 Hz, 1H), 4.43-4.24 (m, 4H), 4.16 - 4.10 (m, 2H), 3.64 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 3H), 2.0-1.89 (m, 5H), 1.72 (s, 2H), 1.51 (s, 9H).

[3123] **단계 E**: *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-브로모-8-클로로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)-6-비닐퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 물(0.2mL)과 1,4-다이옥산(2mL)의 혼합물 중 *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-브로모-8-클로로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)-6-아이오도퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(0.30g, 0.41 mmol)의 용액에 탄산칼륨(113mg, 0.81 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기시키고 나서, 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센다이클로로팔라듐(II) 다이클로로메탄 복합체(30mg, 0.041 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 추가로 20분 동안 질소로 탈기시키고, 4,4,5,5-테트라메틸-

2-비닐-1,3,2-다이옥사보롤란(0.10mL, 0.61mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 75℃로 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc(50mL)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 조질물을 DCM 중 (0-10%) MeOH를 용리액으로서 사용하는 40g 칼럼 사에서 정제시켜, *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-브로모-8-클로로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)-6-비닐퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 제공하였다. LCMS (ESI+): 636.17 [M+H]. $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 1H), 5.63 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 52.3Hz, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 5H), 4.17 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.70 - 3.51 (m, 2H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 3H), 2.00-1.86 (m, 5H), 1.75 (s, 2H), 1.53 (s, 9H).

[3124] **단계 F**: *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-브로모-8-클로로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-포르밀퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: THF(4mL) 및 물(1mL) 중 *tert*-부틸 3-[7-브로모-8-클로로-2-[[(2*R*,8*S*)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]-6-비닐-퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(0.24g, 0.37 mmol)의 혼합물에 사산화오스뮴(0.0035mL, 0.011 mmol)에 이어서 4-메틸모르폴린 N-옥사이드 (86mg, 0.74 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 2시간 후, 이 반응물에 과요오드산나트륨(118mg, 0.55 mmol)을 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 조질의 물질을 물 및 염수로 세척하고, EtOAc(60mL)로 추출하였다. 유기층을 $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 농축시켜 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것을 DCM 중 0-10% MeOH를 용리액으로서 사용하는 12g 칼럼 상에서의 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-브로모-8-클로로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-포르밀퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(125mg, 53%)를 제공하였다. LCMS (ESI+): 638.09 [M+H]. $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 5.28 (d, *J* = 54.26 Hz, 1H), 4.50-4.33 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 3H), 1.92 (s, 4H), 1.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.52 (s, 9H).

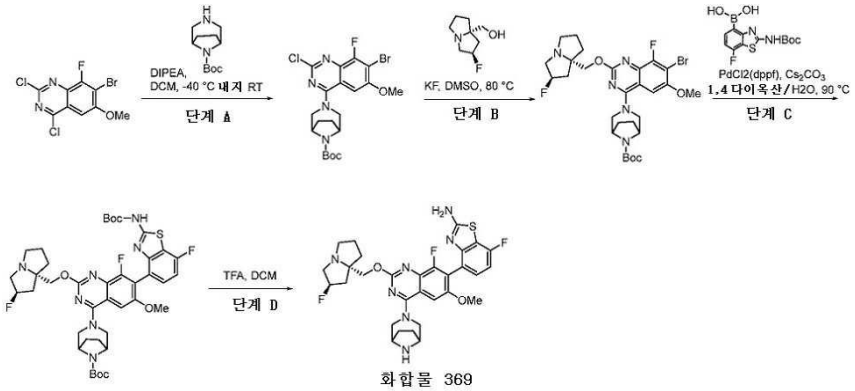
[3125] **단계 G**: *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-브로모-8-클로로-6-(다이플루오로메틸)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 클로로폼(4mL) 중 *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-브로모-8-클로로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)-6-포르밀퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(120 mg, 0.20 mmol)의 용액에 데옥소-플루오르(deoxo-fluor)(0.35mL, 1.90 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 물(2mL)로 반응중지시키고, EtOAc(10mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 조질의 물질을 DCM 중 0에서 10%까지의 MeOH를 용리액으로서 사용하는 12g 칼럼 상에서 정제시켜 *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-브로모-8-클로로-6-(다이플루오로메틸)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(102mg, 82%)를 제공하였다. LCMS ESI (+): 660.3 [M+H]. $^1$H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.00 (t, *J* = 55.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 4H), 4.21 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 13.6 Hz, 3H), 3.40 - 3.29 (m, 3H), 3.21 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 3H), 1.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 1.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.54 (d, *J* = 1.7 Hz, 9H).

[3126] **단계 H**: *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[d]티아졸-4-일)-8-클로로-6-(다이플루오로메틸)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(1mL)과 물(0.2mL)의 혼합물 중 *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-브로모-8-클로로-6-(다이플루오로메틸)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(35mg, 0.053 mmol) 및 [2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(33mg, 0.11 mmol)의 혼합물에 인산칼륨 삼염기성(14mg, 0.11 mmol) 아르곤하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 10분 동안 탈기시키고, 이어서 1,1'-비스(다이-t-부틸포스피노)페로센 팔라듐 다이클로라이드(5.2mg, 0.008 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 재차 탈기시키고, 90℃에서 3시간 동안 가열하였다. 얻어진 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc(10mL) 및 물(5mL)로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 증발시켰다. 얻

어진 조질의 물질을 0-10% MeOH/DCM을 용리액으로서 사용하는 12g 칼럼 상에서 정제시켜s *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-8-클로로-6-(다이플루오로메틸)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(8.0mg, 18%)를 제공하였다. LCMS (ESI+): *m/z* 848.43 (M+H). $^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.22 (t, *J* = 55.5 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 52Hz, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 5H), 4.20 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.24 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.22 (d, *J* = 25.1 Hz, 3H), 1.90 (s,4H), 1.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 18H).

[3127] **단계 I**: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-클로로-6-(다이플루오로메틸)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-2-아민의 제조: DCM(1mL) 중 *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-8-클로로-6-(다이플루오로메틸)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(8.0mg, 0.0094 mmol)의 교반 용액에 트라이플루오로아세트산(0.30mL, 4.0 mmol)을 실온에서 첨가하고, 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시키고, DCM과 여러 번 공증발시켜 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-8-클로로-6-(다이플루오로메틸)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-2-아민(9.6mg, 92%)을 제공하였다. LCMS (ESI+): *m/z* 648.40 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.23 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 55.0 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 51.9 Hz, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 4.14 - 3.91 (m, 5H), 3.49 (s, 1H), 2.80 - 2.59 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.37 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.14 (s, 5H).

[3128] **합성 실시예 48**: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)-6-메톡시퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-2-아민 (**화합물 369**)의 합성




화합물 369

[3129]

[3130] **단계 A**: *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-8-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실레이트의 제조. DCM(6.6mL) 중 7-브로모-2,4-다이클로로-8-플루오로-6-메톡시-퀴나졸린(330mg, 1.01 mmol)의 용액을 질소하에 -45℃로 냉각시켰다. 이것에, DIPEA(0.53mL, 3.04 mmol) 및 *tert*-부틸 3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(258mg, 1.21 mmol)를 차례로 첨가하였다. 이 반응물을 0℃까지 서서히 가온시켰다. 30분 교반 후, 이 반응 혼합물을 DCM(60mL)로 희석시켰다. 유기층을 물로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조질물을 헥산 중 0-70% EtOAc의 구배로 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(350mg, 69% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI+) m/z 501.09 [M+H].

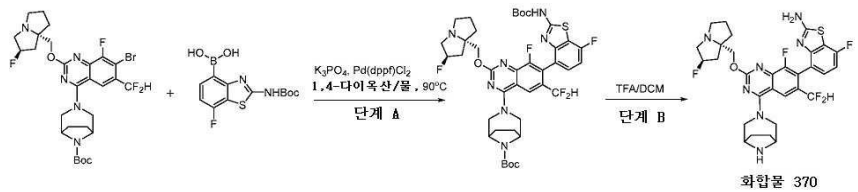
[3131] **단계 B**: *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-8-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실레이트의 제조: DMSO(1.3mL) 중 *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-8-(7-브로모-2-클로로-8-플루오로-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실레이트(70mg, 0.140 mmol)의 교반 현탁액에, ((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1*H*-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메탄올(67mg, 0.419 mmol) 및 KF(65mg, 1.12 mmol)를 실온에서 차례로 첨가하였다.

이 반응 혼합물을 80℃로 가열하였다. 24시간 가열 후, 이 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 물/EtOAc를 첨가하였다. 층들을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(2×20mL)로 더욱 추출하였다. 유기층을 합하여 진공 중 농축시켰다. 얻어진 조질물을 플래시 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(4-10% DCM/메탄올에서 용리된 분획)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(16mg, 18% 수율)을 제공하였다. MS (ESI+) m/z 624.38. $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.09 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 53.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 4H), 4.30 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.41 - 3.28 (m, 1H), 3.15 - 2.99 (m, 1H), 2.48 - 2.11 (m, 4H), 2.10 - 1.74 (m, 8H), 1.52 (s, 9H).

[3132] **단계 C**: *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-8-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(1.5mL) 중 *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-8-(7-브로모-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실레이트(16mg, 0.0256 mmol)의 교반 용액에, [2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(16mg, 0.0512 mmol) 및 물(0.15mL) 중 $Cs_2CO_3$(17mg, 0.0512 mmol)의 수용액을 차례로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 10분 동안 아르곤으로 탈기시키고, 이어서 Pd(dppf)Cl2.DCM을 첨가하고, 10분 동안 재차 탈기시켰다. 이 반응 혼합물을 90℃로 가열하였다. 90분 가열 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물/EtOAc로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(2×15mL)로 더욱 추출하였다. 유기층을 합하여, 염수로 세척하고, $Na_2SO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 조질물을 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(헥산 중 60-72% EtOAc로 용리)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(10.6mg, 51%)을 제공하였다. MS (ESI+) m/z 812.56 [M+H]. $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.35 (ddd, *J* = 7.9, 5.4, 2.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 5.28 (d, *J* = 54.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.32 (m, 4H), 4.23 (qd, *J* = 10.5, 2.0 Hz, 2H), 3.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.68 - 3.44 (m, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.39 - 2.06 (m, 4H), 2.06 - 1.77 (m, 7H), 1.57 - 1.48 (m, 18H).

[3133] **단계 D**: 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)-6-메톡시퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-2-아민의 제조: DCM(3mL) 중 *tert*-부틸 (1*R*,5*S*)-8-(7-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-7-플루오로벤조[*d*]티아졸-4-일)-8-플루오로-2-(((2*R*,7a*S*)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5*H*)-일)메톡시)-6-메톡시퀴나졸린-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카복실레이트(10mg, 0.0128 mmol)의 교반된 용액에, TFA를 실온에서 첨가하였다. 실온에서 3시간 교반 후, 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, DCM과 3회 공증류시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 얻어진 생성물을 다이에틸 에터와 배산시키고, 따라내어 건조시켜 표제의 화합물을 TFA염으로서 제공하였다(13.1mg, 정량적). MS (ESI+) m/z 612.45 [M+H]. $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.30 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.69 - 5.42 (m, 1H), 4.80 - 4.61 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.11 - 3.74 (m, 7H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.25 (m, 5H), 2.16 (s, 5H).

[3134] **합성 실시예 49**: 4-(4-((1R,5S)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-(((2R,7aS)-2-플루오로테트라하이드로-1H-피롤리딘-7a(5H)-일)메톡시)퀴나졸린-7-일)-7-플루오로벤조[d]티아졸-2-아민(**화합물 370**)의 합성




[3135]

[3136] **단계 A**: *tert*-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 제조: 1,4-다이옥산(1.0mL) 및 물(0.20mL) 중 *tert*-부틸 3-[7-브로모-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(17mg, 0.026 mmol), [2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]보론산(2.00 eq, 16mg, 0.0528 mmol) 및 인산칼륨

삼염기성(7.2mg, 0.053 mmol)의 혼합물에 질소하에 Pd(dtbpf)$Cl_2$(2.6mg, 0.004 mmol)를 첨가하고, 90℃에서 3시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 EA/물로 추출하였다. EA를 수집하여, 건조시키고($Na_2SO_4$), 여과시키고, 증발시켰다. 이 혼합물을 MeOH/DCM(0-10%)을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(25g)에 의해 정제시켜 혼합물을 제공하였으며, 이것을 ACN/0.1% HCOOH 완충액(5-95%)을 사용하는 역상 크로마토그래피에 의해 재정제시켜 tert-부틸 3-[7-[2-(tert-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(7.0mg, 32%)를 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 832.50 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.10 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.57 (t, *J* = 55.2 Hz, 2H), 5.50 (d, *J* = 52.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.47 (m, 4H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 3.74 (d, *J* = 11.1 Hz, 5H), 2.69 - 2.44 (m, 2H), 2.42 - 2.10 (m, 4H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.55 (s, 18H).

[3137] **단계 B**: 4-[4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 제조: DCM(1.0mL) 중 *tert*-부틸 3-[7-[2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-4-일]-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-4-일]-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(7.5mg, 0.009 mmol)의 교반 용액에 트라이플루오로아세트산(0.30mL, 3.89 mmol)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 이것을 감압하에 증발시키고, DCM으로 여러 번 공증발시켜 4-[4-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-(다이플루오로메틸)-8-플루오로-2-[[(2R,8S)-2-플루오로-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤리딘-8-일]메톡시]퀴나졸린-7-일]-7-플루오로-1,3-벤조티아졸-2-아민;2,2,2-트라이플루오로아세트산(8.8mg, 90%)을 제공하였다. LCMS ESI (+) m/z 632.43 (M+H). $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.10 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.2, 8.5 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 51.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 4H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.29 (m, 3H), 2.23 - 2.06 (m, 5H).

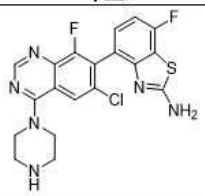
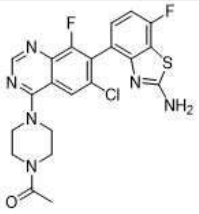
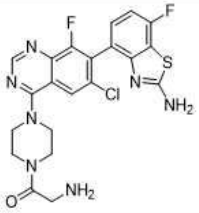
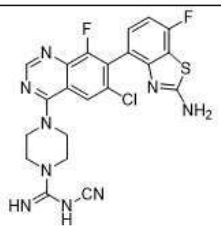
[3138] 본 개시내용의 화합물, 예컨대, 표 2 내지 도 8의 임의의 것에 포함되는 화학식의 화합물은, 합성 실시예 1-31에 개략적으로 설명된 일반 경로 중 하나에 따라서 또는 당업계에 일반적으로 공지된 다양한 다른 방법에 의해 합성될 수 있다.

[3139] 표 2는 본 개시내용의 선택된 화합물을 포함한다.

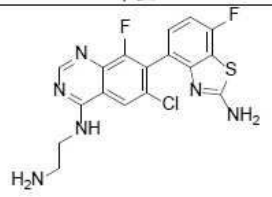
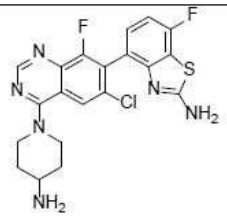
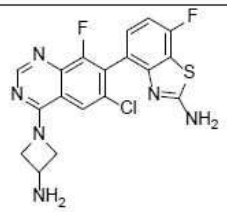
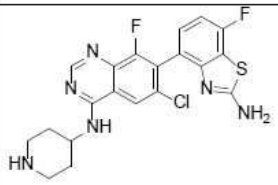
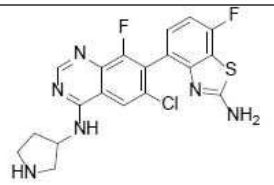
표 2

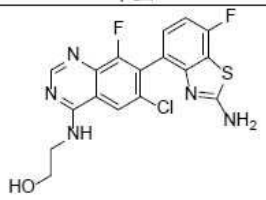
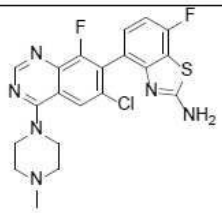
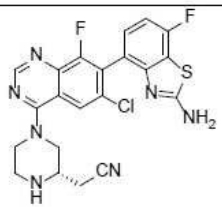
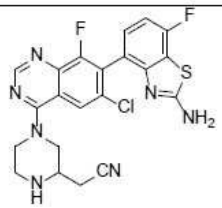
본 개시내용의 선택된 화합물.

[3140]

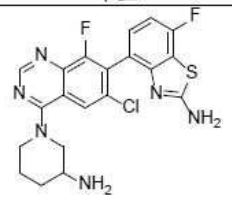
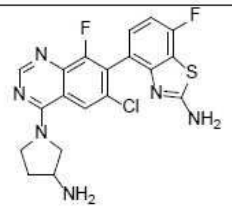
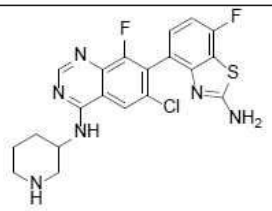
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 1 |  | LCMS m/z [M+1]: 433.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.49 (t, J = 5.2 Hz, 4H). |
| 2 |  | LCMS m/z [M+1]: 475.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.73 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.04 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 3.88 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.18 (s, 3H). |
| 3 |  | LCMS m/z [M+1]: 490.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ8.67 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.01(t, J =8.8 Hz, 1H), 4.01 (m, 4H), 3.87-3.90 (m, 4H), 3.72 (s, 2H). |
| 4 |  | LCMS m/z [M+1]: 실측치 500.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.98-4.15 (m, 4H), 3.75-3.85 (m, 4H). |

[3141]

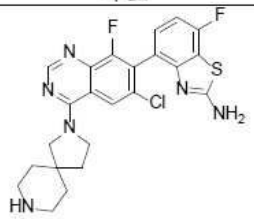
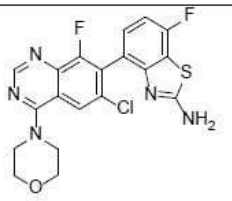
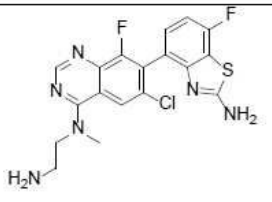
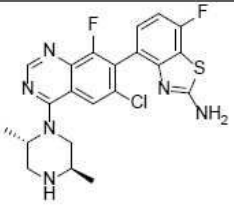
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 5 |  | LCMS m/z [M+1]: 407.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H). |
| 6 |  | LCMS m/z [M+1]: 447.2<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.66 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.37-3.52 (m, 3H), 2.19 (d, J=11.2 Hz, 2H), 1.82-1.88 (m, 2H). |
| 7 |  | LCMS m/z [M+1]: 419.2<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.50 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 4.40-4.52 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 1H). |
| 8 |  | LCMS m/z [M+1]: 447.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.52(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 6.99(t, J = 8.8 Hz, 1H ), 4.53-4.58 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 2H), 2.31-2.35 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 2H) |
| 9 |  | LCMS m/z [M+1]: 433.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.79 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.21-7.45 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.07-5.22 (m, 1H), 3.76-3.88 (m, 1H), 3.45-3.75 (m, 3H), 2.52-2.66 (m, 1H), 2.35-2.48 (m, 1H). |

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 10 |  | LCMS m/z [M+1]: 408.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.51-8.54 (m, 2H), 8.41(s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.24-7.27(dd, J=8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 3.61-3.70 (s, 4H). |
| 11 |  | LCMS m/z [M+1]: 447.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.73 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.08-4.15 (m, 4H), 3.22 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.78 (s, 3H). |
| 12 |  | LCMS m/z [M+1]: 472.2<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.66 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.13-3.26 (m, 3H), 2.99-3.08 (m, 1H), 2.72-2.74 (m, 2H). |
| 12a |  | |

[3142]

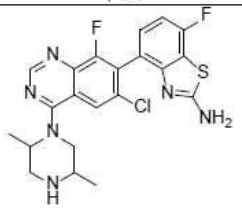
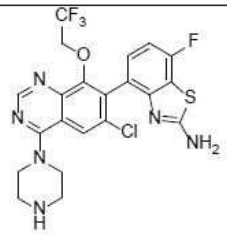
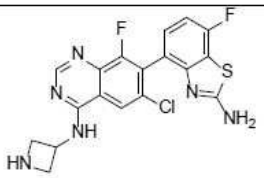
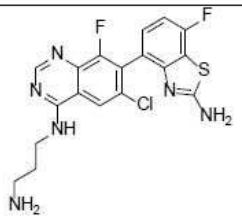
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 13 |  | LCMS m/z [M+1]: 447.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.68 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.00 (t, J=8.0 Hz,1H), 4.35 (t, J=10.4Hz, 1H), 4.15(d, J=13.2 Hz, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.55-3.52 (m,1H), 2.21(d, J=10.8Hz, 1H), 1.96-1.99 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H). |
| 14 |  | LCMS m/z [M+1]: 433.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.00 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.25-4.29 (m, 2H), 4.17 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J=8.80 Hz, 2H), 2.48 (dd, J=13.2, 6.0 Hz, 1H), 2.21 (t, J=5.60 Hz, 1H). |
| 15 |  | LCMS m/z [M+1]: 473.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.50-4.65 (m, 2H), 3.87-3.95 (m, 7H), 1.92-2.20 (m, 4H). |
| 16 |  | LCMS m/z[M+1]: 447.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.69 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 2.97-3.07 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 2H). |

[3143]

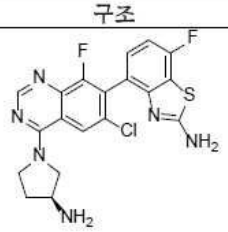
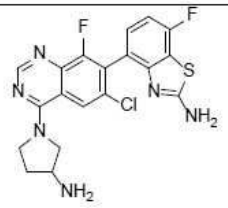
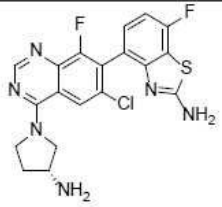
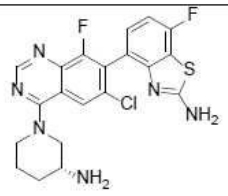
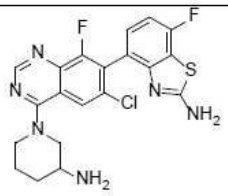
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 17 |  | LCMS m/z [M+1]: 487.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ: 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.25 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.04-2.40 (m, 2H), 1.91 (s, 4H). |
| 18 |  | LCMS m/z [M+1]: 434.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.66 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95-4.05 (m, 4H), 3.85-3.93 (m, 4H) |
| 19 |  | LCMS m/z [M+1]: 421.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.76 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.51-2.55 (m, 4H) |
| 20 |  | LCMS m/z [M+1]: 461.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ: 8.87 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 3H), 4.26 (s, 1H), 3.83-3.87 (m, 1H),v3.42-3.56 (m, 3H), 3.03-3.14 (m, 1H), 1.34-1.63 (m, 3H), 1.2-1.28 (m, 3H). |

[3144]

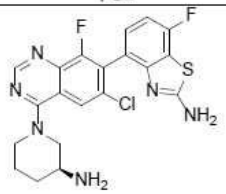
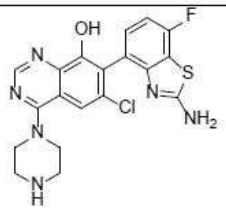
[3145]

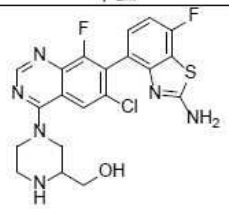
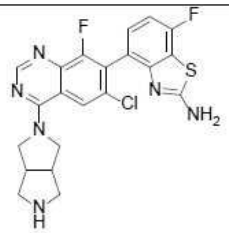
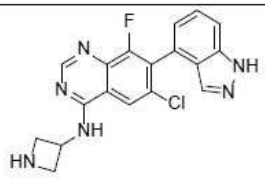
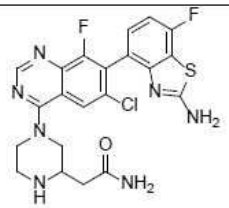
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 20a |  | |
| 21 |  | LCMS m/z [M+1]: 513.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.75 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.15 (dd, J=8.4, 5.60 Hz, 1H), 6.96 (t, J=9.20 Hz, 1H), 4.96-5.01 (m, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 3.92-4.08 (m, 4H), 3.31-3.42 (m, 4H). |
| 22 |  | LCMS m/z [M+1]: 419.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.59 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.26 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz 1H), 5.10-5.13 (m, 4H), 4.31-4.38 (m, 1H). |
| 23 |  | LCMS m/z [M+1]: 421.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ: 8.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H). |

[3146]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 24 |  | LCMS m/z [M+1]: 433.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.8 Hz 1H), 4.39-4.50 (m, 3H), 4.20-4.32 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 1H), 2.32-2.45 (m, 2H). |
| 24a |  | |
| 25 |  | LCMS m/z [M+1]: 433.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.74 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.20-4.52 (m, 5H), 2.61-2.73 (m, 1H), 2.41-2.43 (m, 1H). |
| 26 |  | LCMS m/z [M+1]: 447.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.67(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H ), 4.33-4.38 (m, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 1H), 2.20-2.22 (m, 1H), 1.96-2.00 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 2H). |
| 26a |  | |

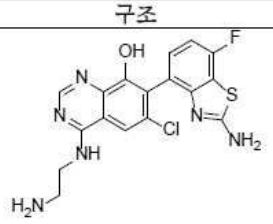
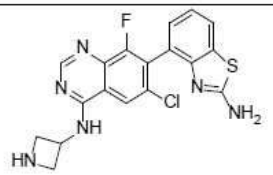
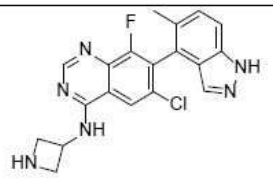
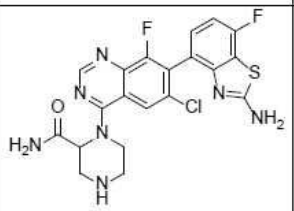
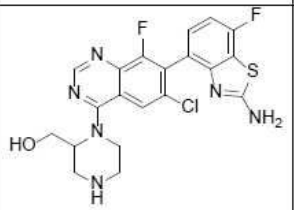
[3147]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 27 |  | LCMS m/z [M+1]: 447.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.27 (t, J = 6.8 Hz,1H), 7.04 (t, J= 8.8 Hz 1H), 4.52-4.57 (m, 2H), 4.28-4.33 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 2H), 3.61-3.69 (m, 2H), 2.21-2.31 (m, 1H), 1.87-2.03 (m, 3H). |
| 28 |  | LCMS m/z [M+1]: 431.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.75 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.52 (t, J = 4.8 Hz, 4H). |
| 29 |  | LCMS m/z [M-1]: 527.0<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.69 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.0 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.10-5.19 (m, 2H), 4.42-4.56 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 2H), 3.69-3.75 (m, 2H), 2.95-3.10(m, 2H) |
| 29a |  | |

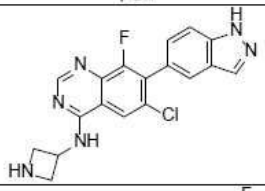
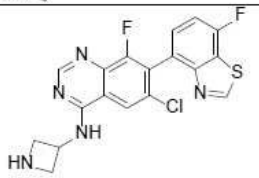
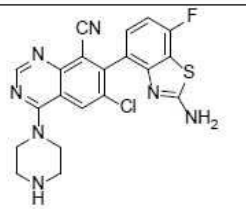
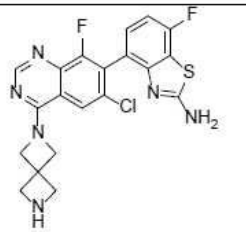
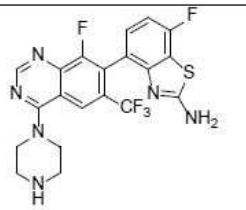
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 30 |  | LCMS m/z [M+1]: 463.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.70 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.51-4.62 (s, 1H), 4.44-4.51 (m, 2H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 3H). |
| 31 |  | LCMS m/z [M+1]: 459.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 4H), 4.26-4.39 (m, 2H), 4.06-4.17 (m, 2H), 3.53-3.68 (m, 2H). |
| 32 |  | LCMS m/z [M+1]: 369.1<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.21 – 5.08 (m, 1H), 4.59 – 4.38 (m, 4H). |
| 33 |  | LCMS m/z [M+1]: 490.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.69 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.18-5.30 (m, 2H) 4.20-4.28 (m, 2H), 3.50-3.70 (m, 6H), 2.52-2.60 (m, 1H). |

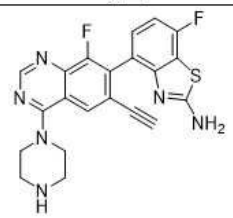
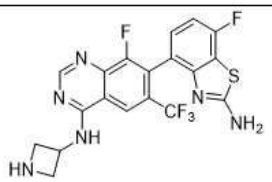
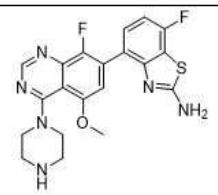
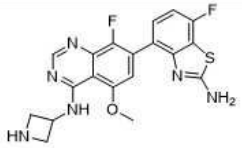
[3148]

[3149]

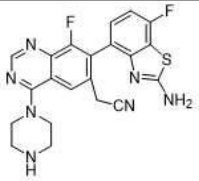
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 36 |  | LCMS m/z [M+1]: 405.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ:8.73 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.20-7.24 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 7.02-7.06 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.09-4.19 (m, 2H), 3.61-3.90 (m, 2H) |
| 37 |  | LCMS m/z [M+1]: 401.01<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97-7.46 (m, 3H), 5.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.47 (dt, J = 18.5, 11.0 Hz, 3H). |
| 38 |  | LCMS m/z [M+1]: 383.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 5.01 – 5.31 (m, 2H), 4.48 (dt, J = 18.5, 11.0 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H). |
| 40 |  | LCMS m/z [M+1]: 476.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.16 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Hz), 4.35-4.5 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 2H). |
| 41 |  | LCMS m/z [ M+1]: 463.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.82 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.50-4.79 (m, 2H), 3.41-3.55 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.88-3.11 (m, 3H). |

[3150]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 42 |  | LCMS m/z [M+1]: 369.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.62 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (t, J =8.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.39 (m, 4H). |
| 43 |  | LCMS m/z [M+1]: 404.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, CD3OD): δ 9.2 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 4.46-4.50 (m, 4H). |
| 50 |  | LCMS m/z [M+1]: 440.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.83 (s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.28-7.32 (dd, J = 8.2, 5.2Hz, 1H), 7.03-7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12-4.14 (m, 4H), 3.46-3.49 (m, 4H). |
| 58 |  | LCMS m/z[M+1]: 445.0<br><br>$^1$HNMR (700 MHz, $CD_3OD$) δ 8.46 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.1, 8.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 5H), 4.14 (s, 4H). |
| 65 |  | LCMS m/z (M+1) 467.4<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.89 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.37 – 4.30 (m, 4H), 3.58 – 3.47 (m, 4H). |

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 66 |  | LCMS m/z (M+1) 423.2<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.25 – 4.07 (m, 4H), 3.57 (s, 1H), 3.54 – 3.40 (m, 4H). |
| 88 |  | LCMS m/z [M+1]: 453.1<br><br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.21-5.13 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 4H). |
| 94 |  | LCMS m/z [M+1]: 424.2<br><br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.80 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.5 및 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.26-4.05 (m, 4H), 3.51-3.36 (m, 4H). |
| 110 |  | |
| 111 |  | |

[3151]

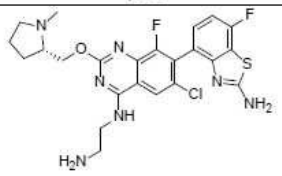
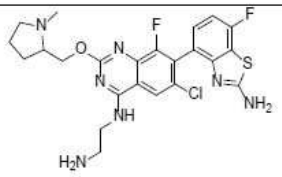
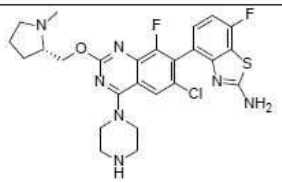
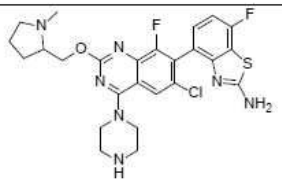
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 117 |  | LCMS m/z [M+1]: 424<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.80 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.05 (m, 4H), 3.51 – 3.36 (m, 4H). |

[3152]

[3153] 본 개시내용의 추가의 화합물이 표 3에 포함된다.

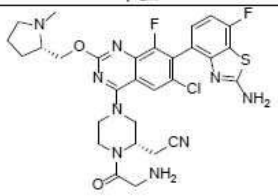
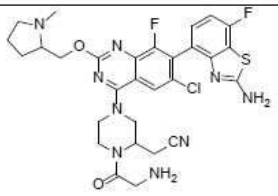
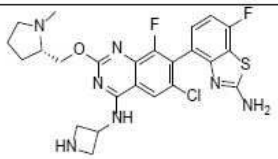
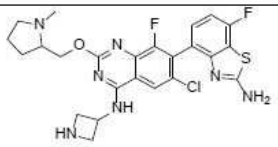
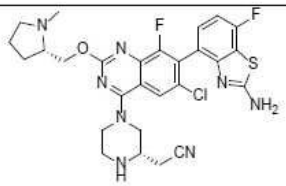
표 3

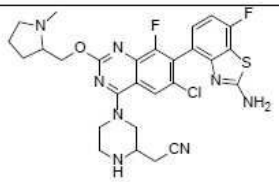
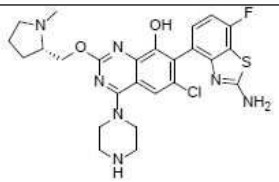
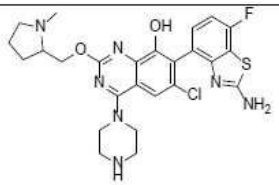
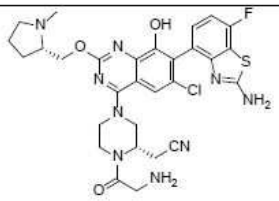
본 개시내용의 선택된 화합물.

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 49 |  | LCMS m/z [M+1]: 520.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.16 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.90-4.95 (m, 1H), 4.66-4.70 (m, 1H), 3.80-4.10 (m, 3H), 3.68-3.80 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.35-1.45 (m, 1H), 2.02-2.30 (m, 3H). |
| 49a |  | |
| 53 |  | LCMS m/z [M+1]: 546.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7.99 (s, 1H) 7.20-7.22 (m, 1H) 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.68 (m,1H), 4.15 (s, 4H), 3.89 (s, 1H), 3.72 (s,1H) 3.59 (s, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.39-2.42 (m, 1H), 2.19-2.21 (m,1H), 2.03-2.08 (m,2H), 1.28 (s,1H). |
| 53a |  | |

[3154]

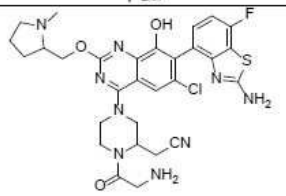
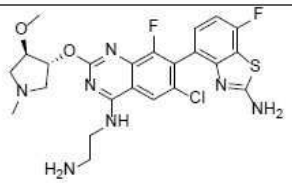
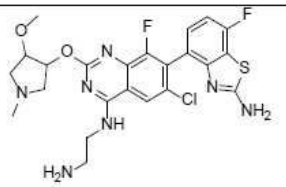
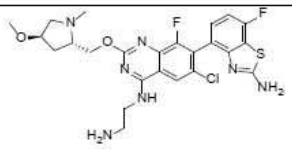
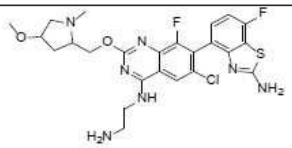
[3155]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 54 |  | LCMS m/z [M+1]: 642.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.04 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.03(s, 1H), 4.90-4.92 (m, 1H), 4.49-4.68 (m, 3H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.75-3.87 (m, 5H), 3.21-3.25 (m, 2H), 2.97-3.09 (m, 5H), 2.37-2.49 (m, 1H), 2.03-2.23 (m, 3H). |
| 54a |  | |
| 55 |  | LCMS m/z [M+1]: 532.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.21 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 8.80 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.15-5.18 (m, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.44-4.48 (m, 2H), 4.34-4.36 (m, 2H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.33-2.35 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 3H). |
| 55a |  | |
| 56 |  | LCMS m/z [M+1]: 585.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.02 (s, 1H),7.23-7.20 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.62-4.72 (m, 2H), 4.51 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.04-4.06 (m, 1H), 3.81-3.91 (m, 2H), 3.75-3.57 (m,3H), 3.46-3.49 (m, 1H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.12- |

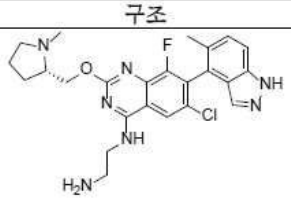
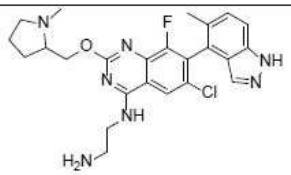
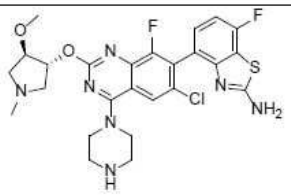
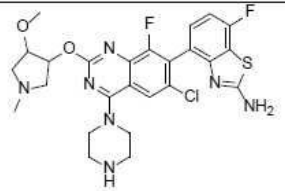
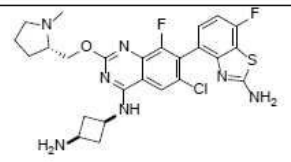
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| | | 3.10 (m,5H), 2.39-2.42 (m, 1H), 2.19-2.21 (m, 1H), 2.07-2.09 (m, 2H). |
| 56a |  | |
| 57 |  | LCMS m/z [M+1]: 544.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.47 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.62 (ddd, J = 13.1, 6.4, 2.5 Hz, 2H), 3.92-4.05 (m, 5H), 3.55-3.64 (m, 2H), 2.90-3.07 (m, 5H), 2.32 (dd, J = 14.1, 8.0 Hz, 1H), 1.96-2.14 (m, 4H). |
| 57a |  | |
| 59 |  | LCMS m/z [M+1]: 640.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.48 (s, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 1H), 6.94-7.02 (m, 1H), 5.01-5.09 (m, 1H), 4.72-4.79 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 11.9, 7.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.89-4.03 (m, 2H), 3.70-3.82 (m, 2H), 3.60- 3.67 (m, 1H), 3.42-3.58 (m, 3H), 3.37-3.42 (m, 1H), 2.81-3.08 (m, 5H), 2.25-2.32 (m, 1H), 1.92-2.11 (m, 3H). |

[3156]

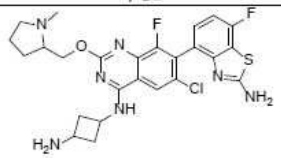
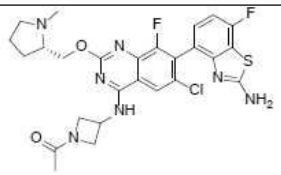
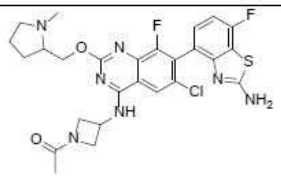
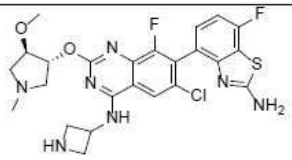
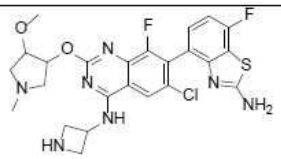
[3157]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 59a |  | |
| 60 |  | LCMS m/z[M+1]: 536.2<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$): δ: 8.11 (s, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.71-5.75 (m, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.57 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.30-3.55 (m, 6H), 3.06 (s, 3H). |
| 60a |  | |
| 61 |  | LCMS m/z[M+1]: 550.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.14 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.98-7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90-5.00 (m, 2H), 4.60-4.75 (m, 1H), 3.76-4.20 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.51 (dd, J = 14.3, 6.4 Hz, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H). |
| 61a |  | |

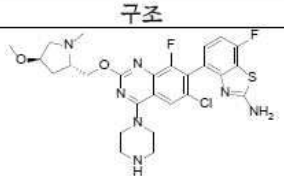
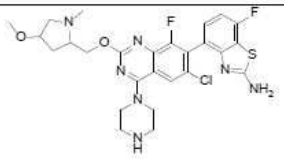
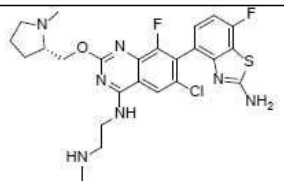
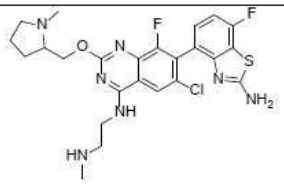
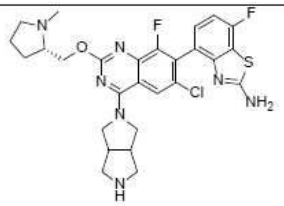
[3158]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 62 |  | LCMS m/z [M+1]: 484.2<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.23 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 4.95-5.00 (m, 1H), 4.62-4.72 (m, 1H), 3.98 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.65-3.78 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.02-2.15 (m, 3H). |
| 62a |  | |
| 63 |  | LCMS m/z [M+1]: 562.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7.98 (s, 1H), 7.24(dd, J = 8.4, 5.2Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.09 (t, J=4.4 Hz, 6H), 3.57 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 3.49(t, J = 4.8 Hz, 6H), 3.06 (s, 3H). |
| 63a |  | |
| 64 |  | LCMS m/z [M+1]: 547.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.27 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.53-4.57 (m, 1H), 3.80-3.86 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.30-2.97 (m, 3H), 2.33-2.40 (m, 4H). |

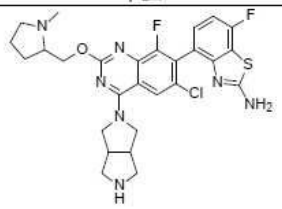
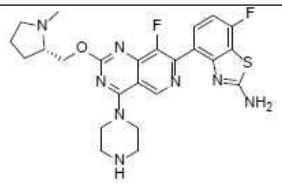
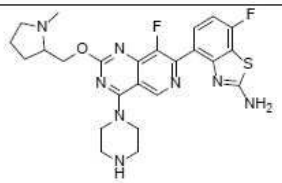
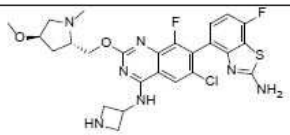
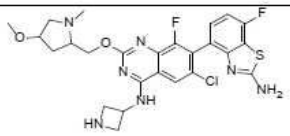
[3159]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 64a |  | |
| 67 |  | LCMS m/z [M+1]: 574.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.27 (s, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.01 – 4.96 (m, 1H), 4.71-4.59 (m, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.13 (dt, *J* = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 3.84-3.94 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.18- 3.28 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 2H), 1.94 (s, 3H). |
| 67a |  | |
| 68 |  | LCMS m/z [M+1]: 548.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.50 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.18 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 5.51(s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.43 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.49 (s, 4H), 2.33-2.40 (m, 4H), 2.64 (s, 3H). |
| 68a |  | |

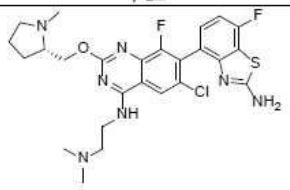
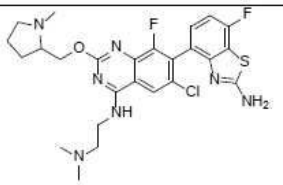
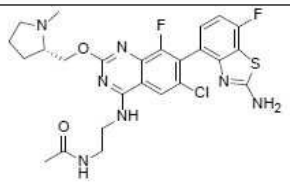
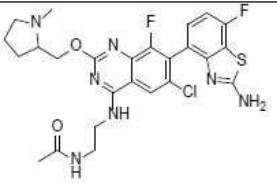
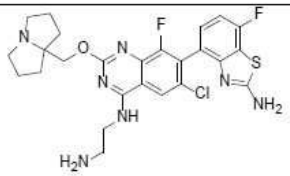
[3160]

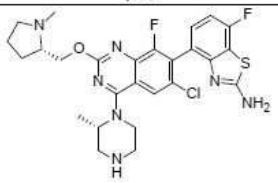
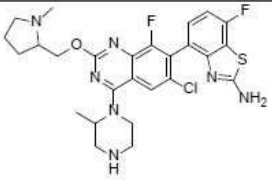
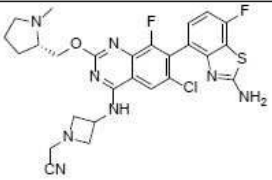
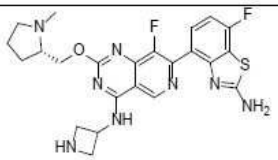
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 69 |  | LCMS m/z [M+1]: 576.3<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ7.97 (s, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 13.1, 5.9 Hz, 1H), 4.08-4.14 (m, 6H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.76 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.37-3.42 (m, 8H), 3.08 (s, 3H), 2.36-2.57 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H). |
| 69a |  | |
| 70 |  | LCMS m/z [M+1]: 534.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.12 (s, 1H), 7.15-7.29 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.58-4.71 (m, 1H), 3.82-4.13 (m, 4H), 3.71 (s, 1H), 3.40 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.32-2.46 (m, 1H), 1.97-2.26 (m, 4H). |
| 70a |  | |
| 71 |  | LCMS m/z [M+1]: 572.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.50 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.16 – 7.26 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.68-4.76 (m, 1H), 4.55-4.62 (m, 1H), 4.27-4.41 (m, 2H), 4.09-4.13 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 4H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.21-2.38 (m, 1H), 1.88-2.10 (m, 2H). |

[3161]

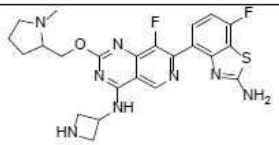
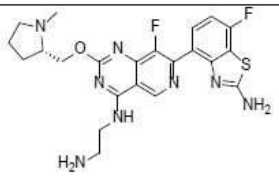
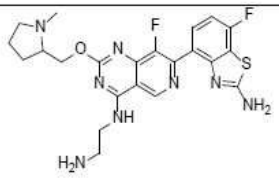
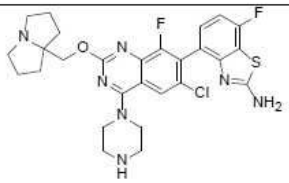
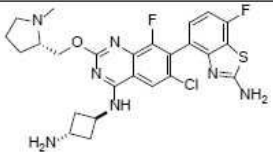
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 71a |  | |
| 72 |  | LCMS m/z [M+1]: 513.3<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.99 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.53 (s, 9H). |
| 72a |  | |
| 73 |  | LCMS m/z [M+1]: 562.2<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.18 (s, 1H), 7.21 (t, J=6.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.11-5.21 (m, 1H), 4.25-4.70 (m, 6H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.41-3.66 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.72-2.86 (m, 4H), 2.20-2.31 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H) |
| 73a |  | |

[3162]

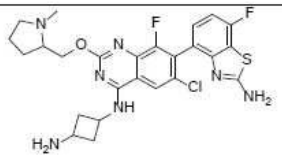
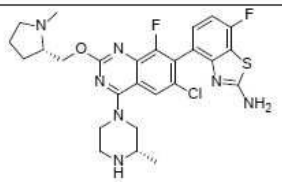
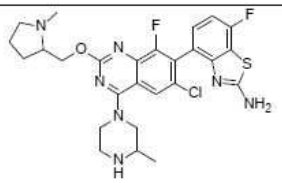
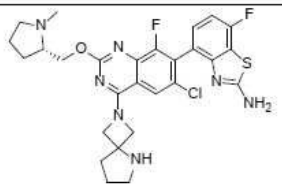
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 75 |  | LCMS m/z [M+1]: 548.2<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.12 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 4.94-4.97 (m, 1H), 4.62-4.69 (m, 1H), 4.12-4.14 (m, 1H), 3.98-4.00 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.51-3.57 (m, 2H), 3.30-3.31 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 2.20-2.41 (m, 1H), 2.03-2.19 (m, 3H). |
| 75a |  | |
| 76 |  | LCMS m/z [M+1]: 562.2 |
| 76a |  | |
| 77 |  | LCMS m/z [M+1]: 546.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD^3OD$) δ 8.16 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J =8.8 Hz, 1H), 4.59-4.76 (m, 2H), 3.90-4.06 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 4H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 4H). |

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 78 |  | LCMS m/z [M+1]: 560.2<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$): δ 7.93 (s, 1H) 7.22-7.24 (m, 1H) 7.05(t, J=7.6 Hz, 1H) 4.68-4.71(m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 3.89 (t, J=11.6 Hz, 2H) 3.71-3.75 (m, 1H) 3.49-3.5 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 2.40-2.41 (m, 1H), 2.01-2.20 (m, 3H), 1.59 (d, J=7.6 Hz, 3H). |
| 78a |  | |
| 79 |  | LCMS m/z [M+1]: 571.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.19 (s, 1H), 7.18– 7.29 (m, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.00-5.31 (m, 2H), 4.69– 4.79 (m, 2H), 4.42- 4.51 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.67-3.87 (m, 3H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.07-3.11 (m, 4H), 2.42-2.47 (m, 1H), 2.04-2.29 (m, 3H). |
| 79a |  | |
| 80 |  | LCMS m/z [M+1]: 499.2<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 9.37 (s, 1H), 7.77 – 7.42 (m, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.60-4.27 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, |

[3163]

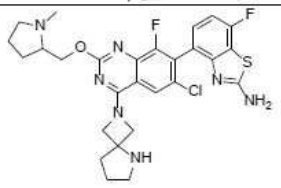
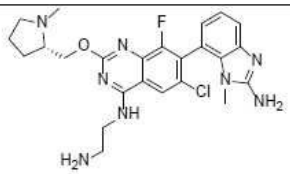
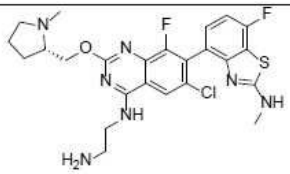
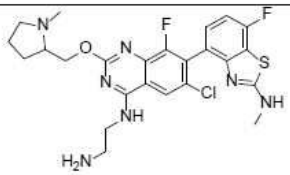
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| | | 1H), 3.14 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.14 (m, 3H). |
| 80a |  | |
| 81 |  | LCMS m/z [M+1]: 487.1<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 9.26 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.74 (dd, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.37 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.12 (m, 3H). |
| 81a |  | |
| 82 |  | LCMS m/z [M+1]: 572.3<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.00 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.12 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.65-3.71 (m, 2H), 3.49 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.30-3.31 (m, 2H), 2.29-2.33 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 4H). |
| 83 |  | LCMS m/z [M+1]: 546.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.30 (s, 1H), 7.24 (dd, J=5.6, 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.92-5.01 (m, 2H), 4.62-4.68 (m, 1H), 3.99-4.02 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.71 (s, 1H) , 3.07(s , 3H), 2.69-2.74 (m, 4H), 2.36-2.40 (m, |

[3164]

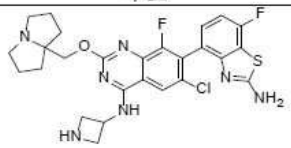
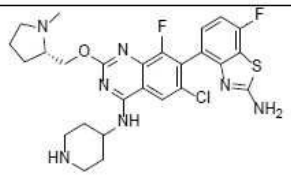
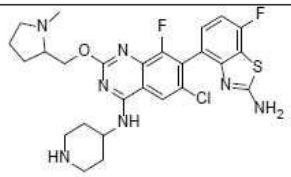
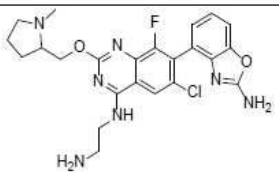
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| | | 1H), 2.17-2.20 (m, 2H), 2.0-2.09 (m, 2H). |
| 83a |  | |
| 84 |  | LCMS m/z [M+1]: 560.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.99 (s, 1H), 7.21 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.61-4.70 (m,1H), 4.41-4.56 (m, 2H), 3.81-3.90 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.32-2.50 (m, 1H), 2.02-2.30 (m, 3H), 1.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H). |
| 84a |  | |
| 85 |  | LCMS m/z [M+1]: 572.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.83 (s, 1H), 7.22 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.61-4.70 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.49 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.38-2.50 (m, 3H), 2.02-2.30(m, 5H). |

[3165]

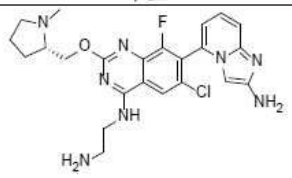
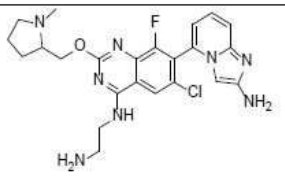
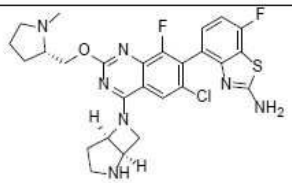
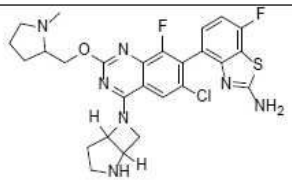
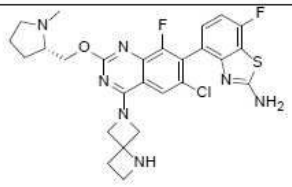
[3166]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 85a |  | |
| 86 |  | LCMS m/z [M+1]: 499.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD^3OD$) δ 8.23 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.86-4.92 (m, 2H), 4.52-4.76 (m, 2H), 3.9-4.10 (m, 3H), 3.65-3.79 (m, 1H), 3.32- 3.41 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.32- 2.41 (m, 1H), 2.01-2.27 (m, 2H). |
| 86a |  | |
| 87 |  | LCMS m/z [M+1]: 534.2 |
| 87a |  | |

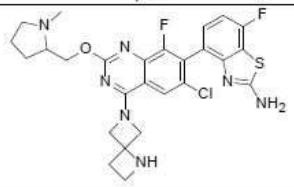
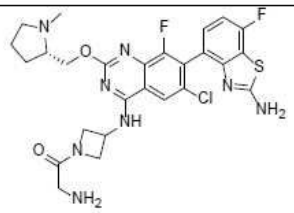
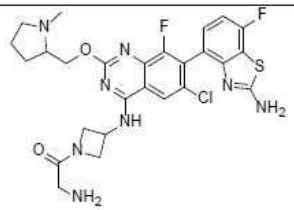
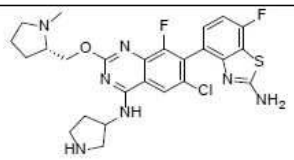
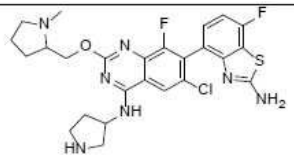
[3167]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 89 |  | LCMS m/z [M+1]: 558.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.24 (s, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.13-5.28 (m, 1H), 4.58-4.70 (m, 2H), 4.42-4.53 (m, 2H), 4.33-4.38 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 4H). |
| 91 |  | LCMS m/z [M+1]: 560.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.32 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.01-7.06 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.85-4.92 (m, 1H), 4.65-4.69 (m, 1H), 4.50-4.58(m, 1H), 3.70-3.91 (m, 2H), 3.54 (d, J =12.8 Hz, 2H), 3.20-3.30 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.33-2.41 (m, 3H), 1.97-2.19 (m, 5H). |
| 91a |  | |
| 92 |  | LCMS m/z [M+1]: 486.2<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.10 (s, 1H), 7.38 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 4.42-4.85 (m, 2H), 3.74 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.09-3.13 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 2H), 2.71-2.90 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.35-2.40 (m, 1H), 2.08-2.23 (m, 1H), 1.62-1.90 (m, 3H). |
| 92a |  | |

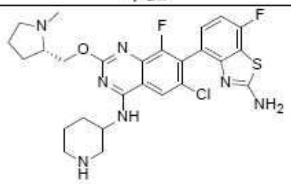
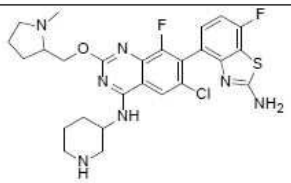
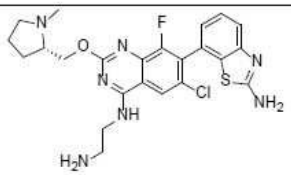
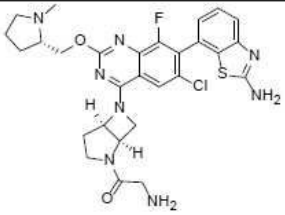
[3168]

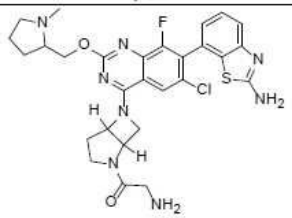
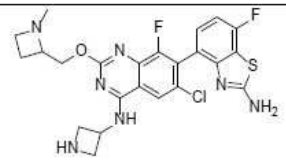
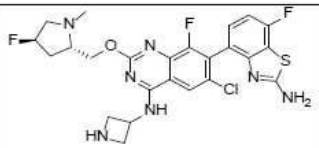
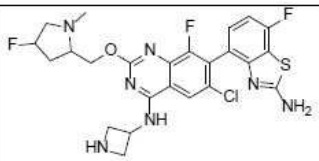
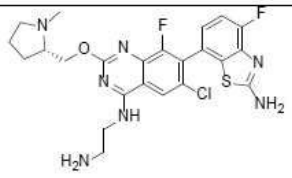
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 93 |  | LCMS m/z [M+1]: 485.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.30 (s, 1H), 7.78-7.87 (m, 3H), 7.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.85-4.93 (m, 1H), 4.63-4.69 (m, 1H), 3.90-4.01 (m, 2H), 3.75-3.88 (m, 2H), 3.30-3.36 (m, 2H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 3H). |
| 93a |  | |
| 95 |  | |
| 95a |  | |
| 96 |  | |

[3169]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 96a |  | |
| 97 |  | |
| 97a |  | |
| 98 |  | |
| 98a |  | |

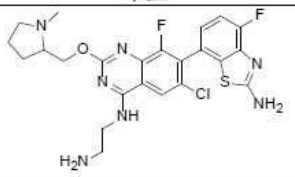
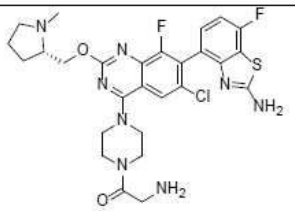
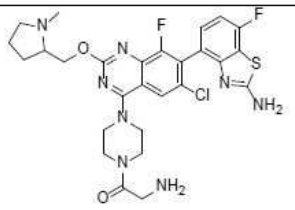
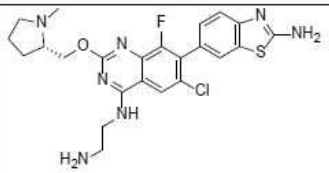
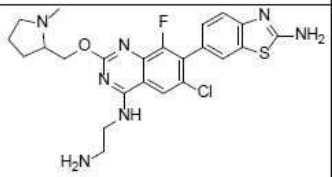
[3170]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 99 |  | |
| 99a |  | |
| 100 |  | |
| 100a |  | |
| 104 |  | |

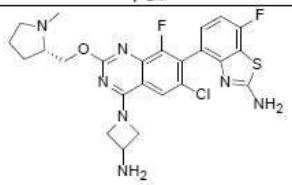
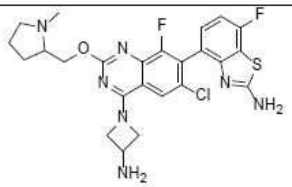
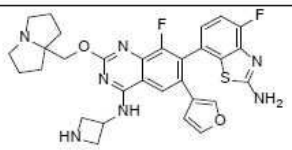
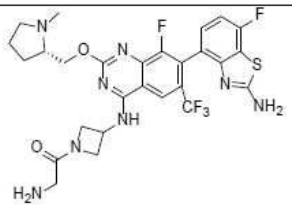
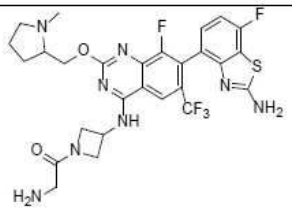
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 104a |  | |
| 105 |  | |
| 106 |  | |
| 106a |  | |
| 107 |  | |

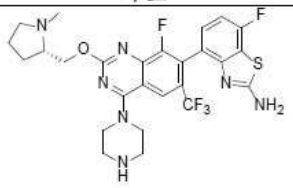
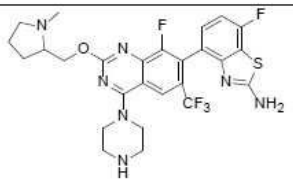
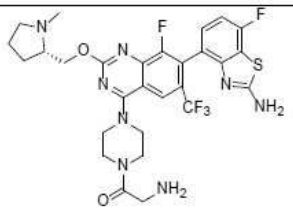
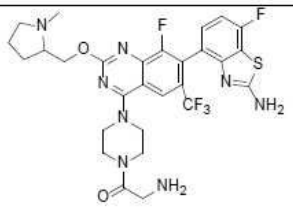
[3171]

[3172]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 107a |  | |
| 108 |  | |
| 108a |  | |
| 109 |  | |
| 109a |  | |

[3173]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 112 |  | |
| 112a |  | |
| 113 |  | |
| 114 |  | |
| 114a |  | |

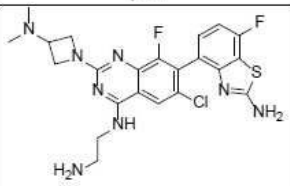
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 115 |  | |
| 115a |  | |
| 116 |  | |
| 116a |  | |

[3174]

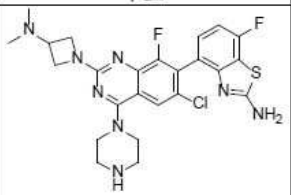
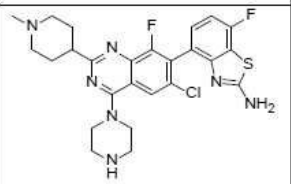
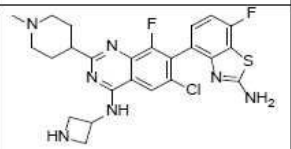
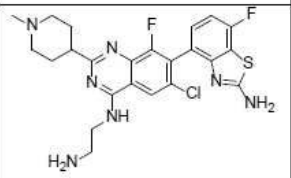
[3175] 본 개시내용의 추가의 화합물이 표 4에 포함된다.

표 4

본 개시내용의 선택된 화합물.

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 46 |  | LCMS m/z [M+1]: 505.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.16 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.80-4.85 (m, 2H), 4.60-4.80 (m, 3H), 3.90-4.10 (m, 2H), 3.58 (s, 6H), 3.35-3.42 (m, 2H). |

[3176]

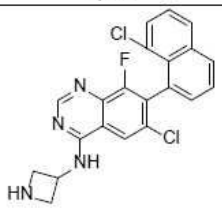
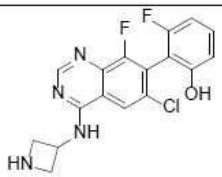
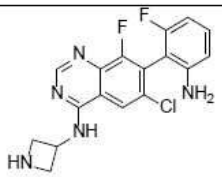
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 47 |  | LCMS m/z [M+1]: 531.20<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 7.84 (s,1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00(t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.35-4.39 (m, 2H) 4.22-4.24 (m, 1H), 3.95-4.10(m, 4H) 3.40-3.52 (m, 4H), 2.95(s, 6H). |
| 101 |  | |
| 102 |  | |
| 103 |  | |

[3177]

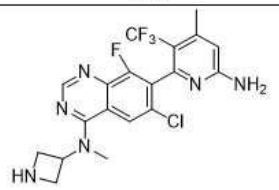
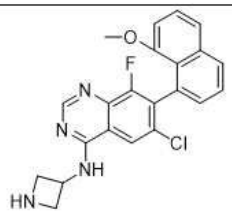
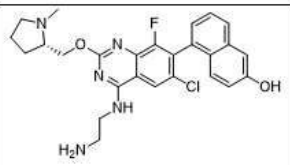
[3178] 본 개시내용의 추가의 화합물이 표 5에 포함된다.

표 5

본 개시내용의 선택된 화합물.

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 34 |  | LCMS m/z [M+1]: 413.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.71 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40-7.56 (m, 2H), 5.06-5.23 (m, 1H), 4.39-4.62 (m, 4H). |
| 35 |  | LCMS m/z [M+1]: 395.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.53 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14-7.25 (m, 3H), 7.03 (ddd, J = 2.3, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.41-4.48 (m, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 1H). |
| 44 |  | LCMS m/z[M+1]: 363.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.20Hz, 1H), 6.78 (d, J=4.80 Hz, 1H), 6.74 (t, J=8.80 Hz, 1H), 5.13-5.20 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 4H). |
| 45 |  | LCMS m/z [M+1]:362.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.40 Hz,1H), 6.48 (t, J=8.40 Hz, 1H), 5.14 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.44-4.49 (m, 4H). |

[3179]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 51 |  | LCMS m/z [M+1]: 441.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.86 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.5 Hz, 4H), 4.25 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H). |
| 52 |  | LCMS m/z [M+1]: 409.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.43-4.56 (m, 4H), 3.46 (s, 3H). |
| 74 |  | LCMS m/z [M+1]: 496.2<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.19 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.11-7.29 (m, 3H), 7.00 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H) 4.61-4.69 (m, 2H), 3.81-3.97 (m, 3H), 3.51-3.70 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.02-2.31(m, 3H), 1.21-1.30 (m, 2H). |

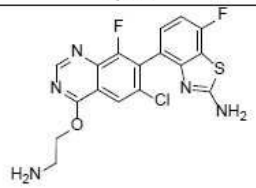
[3180]

[3181] 본 개시내용의 추가의 화합물이 표 6에 포함된다.

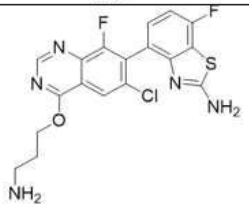
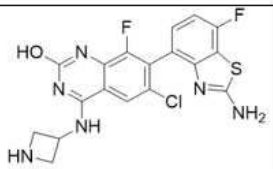
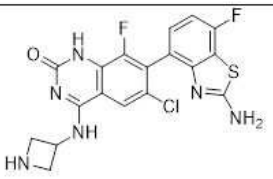
표 6

본 개시내용의 선택된 화합물.

[3182]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 39 |  | LCMS m/z [M+1]: 408.1<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.49-3.65 (m, 4H). |

[3183]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 48 |  | LCMS m/z [M+1]: 423.0<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.18 – 3.35 (m, 2H), 2.17-2.42 (m, 2H). |
| 90 |  | LCMS m/z [M+1]: 435.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.04 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.74 -4.84 (m, 1H), 4.59-4.64 (m, 2H), 4.39-4.50 (m, 2H). |
| 90a |  | |

[3184] 본 개시내용의 추가의 화합물이 표 7에 포함된다.

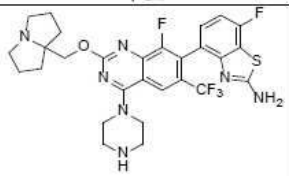
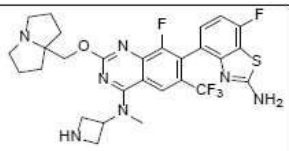
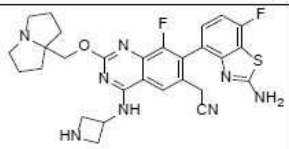
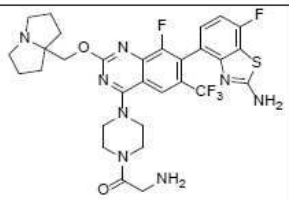
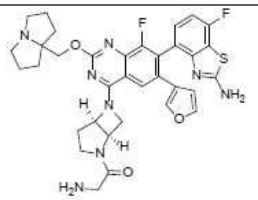
표 7

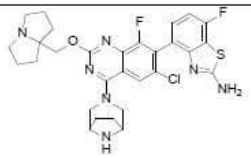
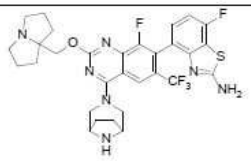
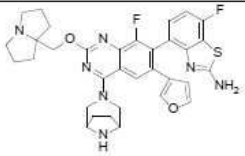
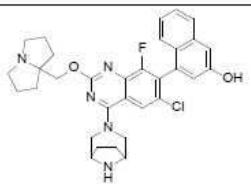
본 개시내용의 선택된 화합물.

[3185]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 120 |  | LCMS m/z [M+1]: 592.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.57(s, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.02 (t, J= 9.2 Hz, 1H), 5.23-5.27 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.46-4.55(m, 2H), 4.32-4.43 (m, 2H), 3.62-3.78 (m, 2H ), 3.23-3.34 (m, 2H), 2.08-2.32 (m, 8H). |

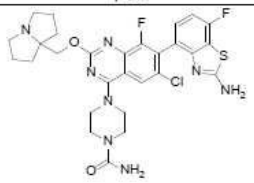
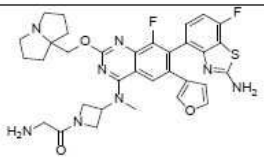
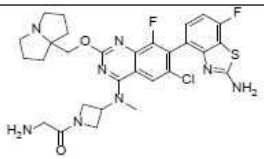
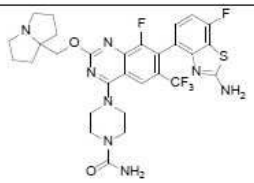
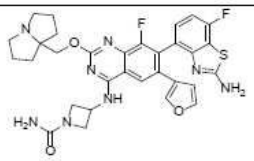
[3186]

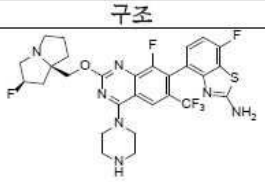
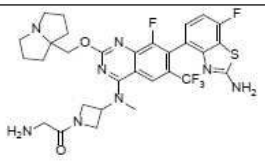
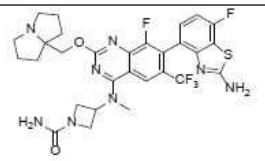
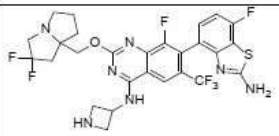
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 123 |  | LCMS m/z [M+1]: 606.3<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.20(s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.00(t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.69(s, 2H), 4.19-4.22(m, 4H), 3.63-3.74(m, 2H), 3.46-3.53(m, 4H ), 3.21-3.29(m, 2H), 2.13-2.36(m, 8H). |
| 124 |  | LCMS m/z [M+1]: 572.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.37 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 13.6, 8.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.96 – 5.07 (m, 2H), 4.77– 4.87 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.58 – 3.77 (m, 5H), 3.30 - 3.35 (m, 2H), 2.36 – 2.40 (m, 2H), 2.21 – 2.26 (m, 2H), 2.17 – 2.18 (m, 4H). |
| 126 |  | LCMS m/z [M+1]: 563.4<br><br>$^1$HNMR (400 MHz,$CD_3OD$) δ 8.18 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.21-5.31 (m, 1H), 4.63-4.73 (m, 2H), 4.47-4.56 (m, 2H), 4.36-4.45 (m, 2H), 3.75-3.88 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 2.27-2.40 (m, 2H), 2.17-2.26 (m, 2H), 2.06 -2.17 (m, 4H). |
| 127 |  | LCMS m/z [M+1]: 663.4<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.11-4.15 (m, 4H), 4.03 (s, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 2H ), 3.62-3.72 (m, 2H), 3.21-3.29 (m, 2H), 2.13-2.36 (m, 8H). |
| 153 |  | LCMS m/z [M+1]: 673.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.81 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.04 – 7.17 (m, 2H), 6.90 – 7.00 (m, 1H), 6.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.54 – 5.81 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.53 – 4.78 (m, 3H), 3.98 – 4.12 (m, 2H), 3.83 – 3.98 (m, 2H), 3.65 – 3.74 (m, 2H), 3.24 – 3.29 (m, |

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| | | 1H), 2.60 – 2.78 (m, 1H), 2.05 – 2.41 (m, 10H). |
| 157 |  | LCMS m/z [M+1]: 598.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.95 (s, 1H), 7.22 (dd, J= 5.6, 8.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68-4.75 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.18 -4.32 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 2H), 3.63-3.71 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.0-2.18 (m, 8H). |
| 158 |  | LCMS m/z [M+1]: 632.3<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.17 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 3.95 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.61-3.78 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 2H), 2.46-1.97 (m, 12H). |
| 159 |  | LCMS m/z [M+1]: 630.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.86 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.96-5.02 (m, 2H), 4.78 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.19-4.21 (s, 2H), 3.90 (dd, J = 13.8, 8.6 Hz, 2H), 3.63-3.78 (m, 2H), 2.51-1.73 (m, 12H). |
| 161 |  | LCMS m/z [M+1]: 573.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.02 (s, 1H),, 7.76 (d, J = 6.36Hz, 1H), 7.38-7.45(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.18-7.21(m, 2H), 7.01-7.03(m, 1H), 4.76(d, J = 13.6Hz, 2H), 4.65-4.68(m, 2H), 4.21-4.29(m, 2H), 3.90(d, J =14.4 Hz, 2H), 3.63-3.72(m, 2H), 3.25-3.28(m, 2H), 3.29-3.36(m, 2H), 2.19-2.26(m, 2H), 2.06-2.18(m, 8H). |

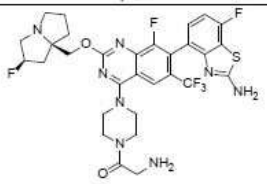
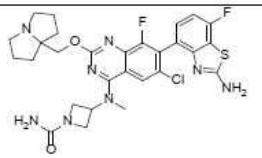
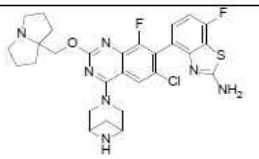
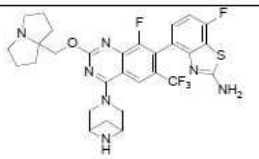
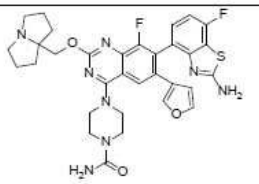
[3187]

[3188]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 162 |  | LCMS m/z [M+1]: 615.0<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.02 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.96-4.11 (m, 4H), 3.61-3.75 (m, 6H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.06-2.36 (m, 8H). |
| 163 |  | LCMS m/z [M+1]: 661.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.27 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.96 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.09-5.35 (m, 4H), 4.74-4.80 (m, 2H), 4.43-4.66 (m, 2H), 3.98-4.12 (m, 3H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 3H), 2.11-2.43 (m, 8H). |
| 164 |  | LCMS m/z [M+1]: 629.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.84 Hz, 1H), 5.00-5.06 (m, 1H), 4.59-4.67 (m, 3H), 4.43-4.51 (m, 2H), 4.20-4.24 (m, 1H), 3.78-3.79 (m, 2H), 3.66-3.68 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.07-2.32 (m, 10H). |
| 165 |  | LCMS m/z [M+1]: 649.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.26 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.11-4.18 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 6H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.06-2.36 (m, 8H). |
| 167 |  | LCMS m/z [M+1]: 633.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.27 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.09 – 7.12 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.99 - 5.03 (m, 1H), 4.67 – 4.68 (m, 2H), 4.41 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.18 – 4.22 (m, 2H), 3.68 – 3.70 (m, 2H), 2.02 – 2.36 (m, 8H). |

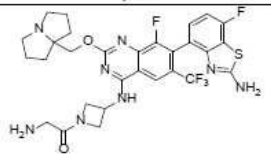
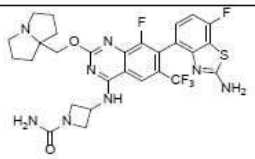
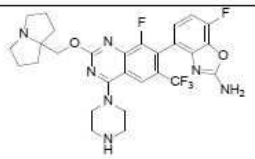
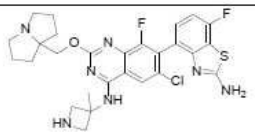
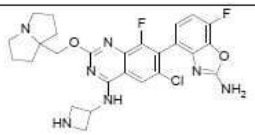
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 169 |  | LCMS m/z [M+1]: 624.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.21 (s, 1H), 7.17-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.69-4.88 (m, 2H), 4.15-4.30 (m, 4H), 3.98-4.10 (m, 1H) 3.61-3.73 (m, 1H), 3.41-3.61 (m, 6H), 2.61-2.80 (m, 1H), 2.11-2.58 (m, 5H). |
| 171 |  | LCMS m/z [M+1]: 663.0<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.32 (s, 1H), 7.17-7.26 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.03-5.17 (m, 2H), 4.58-4.72 (m, 3H), 4.47-4.55 (m, 2H), 4.22-4.31 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 2H), 3.63-3.74 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.41-3.49 (m, 1H), 2.09-2.35 (m, 8H). |
| 173 |  | LCMS m/z [M+1]: 649.1<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.64 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.94 – 5.04 (m, 2H), 4.73-4.73 (m, 2H), 4.53-4.62 (m, 1H), 4.36 (dd, *J* = 23.1, 11.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 23.4, 10.6 Hz, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.35-3.35 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.25-2.47 (m, 4H), 2.12-2.21 (m, 4H). |
| 179 |  | LCMS m/z [M+1]: 594.1<br><br>$^1$HNMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8.27 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.7, 5.4, 3.6 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 5.22 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 4.80 – 4.68 (m, 2H), 4.51 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 2H), 4.37 (ddd, J = 11.5, 7.3, 4.3 Hz, 2H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.00 – 3.78 (m, 3H), 3.46 (dtd, J = 10.0, 6.4, 3.5 Hz, 1H), 3.03 – 2.78 (m, 3H), 2.50 – 2.15 (m, 5H). |

[3189]

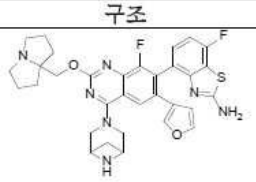
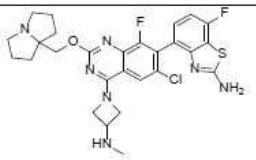
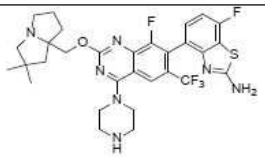
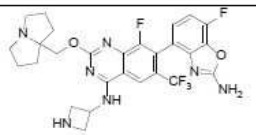
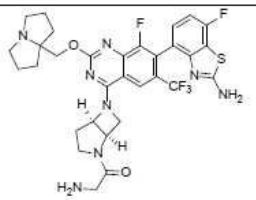
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 181 |  | LCMS m/z [M+1]: 681.0<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 6.99 (t , J = 8.8 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.70-4.82 (m, 2H), 4.01-4. 14 (m, 7H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.63-3.76 (m, 2H), 3.40-3.47 (m, 3H), 2.41-2.70 (m, 3H), 2.15-2.28 (m, 3H). |
| 182 |  | LCMS m/z [M+1]: 615.0<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.00 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 6.97 (t, J = 8.89 Hz, 1H), 4.63-4.73 (m, 2H), 4.48-4.53 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 1H), 3.89-3.97 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.23-3.24 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.07-2.32 (m, 8H). |
| 184 |  | LCMS m/z [M+1]: 584.0<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.68 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.57 – 4.64 (m, 4H), 3.66 – 3.72 (m, 2H), 3.26 – 3.29 (m, 1H), 3.09 – 3.15 (m, 1H), 2.02 – 2.40 (m, 10H). |
| 185 |  | LCMS m/z [M+1]: 618.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.60 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.72-4.83 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.61-4.63 (m, 4H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.28-3.31 (m, 1H), 3.11-3.13 (m, 1H), 2.11-2.33 (m, 10H). |
| 186 |  | LCMS m/z [M+1]: 647.0<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.97 (s, 1H), 7.33 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.60 – 4.77 (m, 2H), 4.00 – 4.28 (m, 4H), 3.64 – 3.81 (m, 6H), 2.06 – 2.37 (m, 8H). |

[3190]

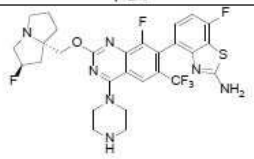
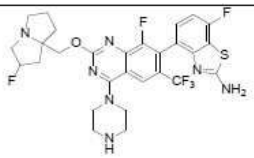
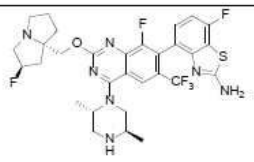
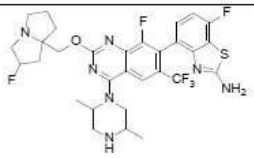
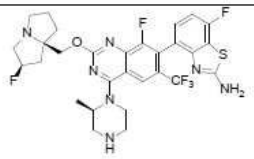
[3191]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 187 |  | LCMS m/z [M+1]: 649.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.60 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.09-5.51 (m, 1H), 4.71 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 3.62-3.84 (m, 4H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.06 – 2.36 (m, 8H). |
| 188 |  | LCMS m/z [M+1]: 635.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.62 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95-5.02 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.40 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 1H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.05-2.27 (m, 6H). |
| 189 |  | LCMS m/z [M+1]: 590.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.20 (s, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 6.99 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.17-4.22 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.46-3.51 (m, 4H), 3.24-3.32 (m, 2H), 2.08-2.39 (m, 8H). |
| 190 |  | |
| 192 |  | LCMS m/z [M+1]: 542.0<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.24 (s, 1H), 7.12 (dd, J= 4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J= 10 Hz, 1H), 5.19 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 4.60-4.64 (m, 2H), 4.43-4.54 (m, 2H), 4.31-4.41 (m, 2H), 3.66-3.75 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 2.11-2.33 (m, 8H). |

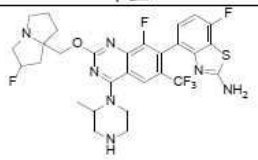
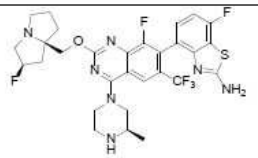
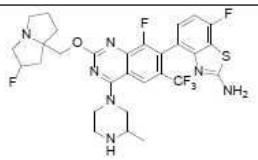
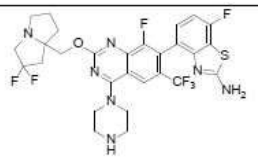
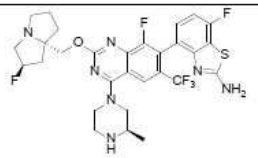
[3192]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 194 |  | LCMS m/z [M+1]: 616.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.32 (s, 1H), 7.33 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 7.24 ( s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.89-4.90 (m, 1H), 4.68-4.77 (m, 3H), 4.65-4.67 (m, 1H), 4.62-4.65 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.08-3.16 (m, 1H), 1.99-2.38 (m, 10H). |
| 195 |  | LCMS m/z [M+1]: 572.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.86 (s, 1H), 7.23–7.27 (m, 1H), 7.03– 7.09 (m, 1H), 4.95-5.10 (m, 2H), 4.72-4.84 (m, 2H), 4.61 –4.72 (m, 2H), 4.30–4.39 (m,1H), 3.63-3.74 (m, 2H), 3.23 – 3.28 (m,2H), 2.84 (s, 3H), 2.05 – 2.36 (m, 8H). |
| 198 |  | LCMS m/z [M+1]: 634.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.20 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.92 Hz, 1H), 4.69-4.78 (m, 2H), 4.18-4.20 (m, 4H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 4H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.11-3.14 (m, 1H), 2.07-2.45 (m, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H). |
| 199 |  | LCMS m/z [M+1]: 576.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.56 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 5.19-5.28 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.46-4.54 (m, 2H), 4.33-4.41 (m, 2H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.25-3.28 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 4H). |
| 202 |  | LCMS m/z [M+1]: 675.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.08 (s, 1H), 7.15– 7.22 (m, 1H), 6.94-7.05 (m, 1H), 5.52-5.72 (m, 1H), 4.42-4.68 (m, 3H), 3.78-4.10 (m, 1H), 3.35-3.75 (m, 5H), 2.83-3.10 (m, 2H), 2.52-2.71 (m, 1H), 1.85-2.36 (m, 9H). |

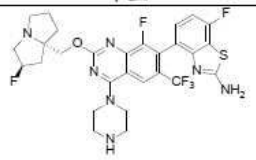
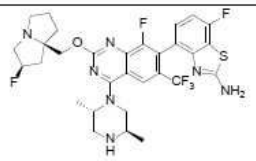
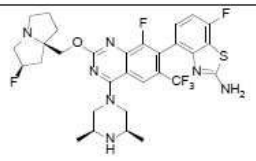
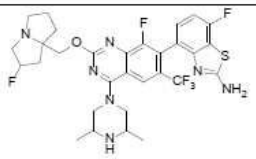
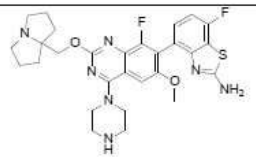
[3193]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 206 |  | LCMS m/z [M+1]: 624.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.15 (s, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.51-5.63 (m, 1H), 5.01-5.11 (m, 1H), 4.67-4.75 (m, 2H), 4.51 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.88-4.01 (m, 4H), 3.43-3.50 (m, 6H), 2.59-2.72 (m, 2H), 2.31-2.43 (m, 3H), 2.10-2.28 (m, 1H). |
| 206a |  | |
| 207 |  | LCMS m/z [M+1]: 652.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.24 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.51-5.64 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 3H), 3.86-4.03 (m, 6H), 3.65-3.68 (m, 1H), 3.35-3.51 (m, 2H), 2.18-2.76 (m, 6H), 1.58(d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.45-1.47 (m, 3H). |
| 207a |  | |
| 209 |  | LCMS m/z [M+1]: 638.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.15 (s, 1H), 7.19-7.22 (m,1H), 6.99 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.44-5.57 (m, 2H), 5.00-5.02 (m,2H), 4.76-4.79 (m, 2H), 4.47-4.51 (m,1H), 3.90-4.08 (m, 2H), 3.65-3.67 (m, 1H), 3.43-3.53 (m, 6H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.37-2.53 (m,2H), 2.26-2.28 (m, 2H),2.13-2.16 (m, 1H), 1.65-1.67 (m, 3H). |

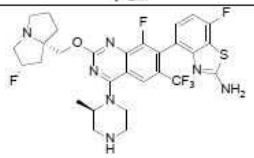
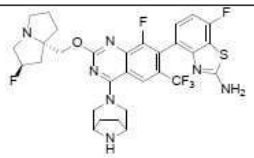
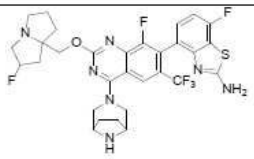
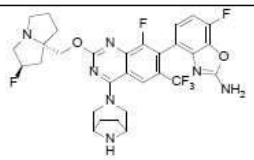
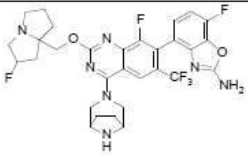
[3194]

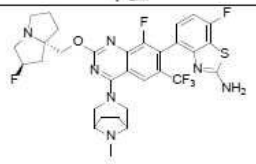
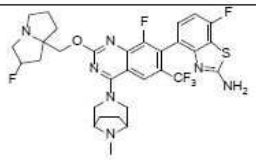
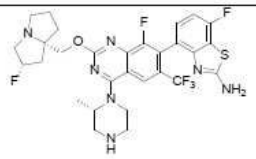
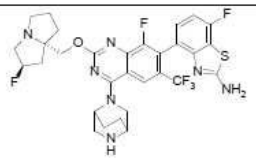
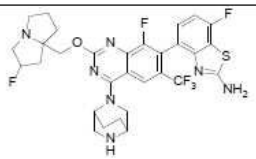
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 209a |  | |
| 210 |  | LCMS m/z [M+1]: 638.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.22 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.47-5.60 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 3H), 4.55-4.65 (m, 2H), 4.07 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.82 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.45-3.75 (m, 7H), 2.75 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.15-2.60 (m, 5H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H). |
| 210a |  | |
| 211 |  | LCMS m/z [M+1]: 642.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.21 (s, 1H), 7.15-7.26 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.09-4.40 (m, 4H), 3.68-4.06 (m, 2H), 3.41-3.58 (m, 4H), 3.32-3.41 (m, 2H), 2.71-3.09 (m, 2H), 2.14-2.52 (m, 4H). |
| 212 |  | LCMS m/z [M+1]: 638.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.20 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.69-4.78 (m, 2H), 4.56-4.61 (m, 1H), 3.82-4.08 (m, 2H) 3.40-3.82 (m, 8H), 2.11-2.73 (m, 6H), 1.41-1.49 (d, J= 6.4 Hz, 3H). |

[3195]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 213 |  | LCMS m/z [M+1]: 624.1<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.17-7.24(m, 1H), 7.01(t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57(d, J = 55.2 Hz, 1H), 4.69-4.88(m, 2H), 4.15-4.30(m, 4H), 3.89-4.05(m, 3H) 3.45-3.53(m, 5H), 2.11-2.73(m, 6H) |
| 214 |  | LCMS m/z [M+1]: 652.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, CD$_3$OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 5.44-5.57 (m, 1H), 4.77-4.79 (m, 2H), 4.62-4.66 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 3H), 3.85-3.86 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.35-3.57 (m, 3H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.38-2.54 (m, 2H), 2.28-2.30 (m, 2H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.7Hz, 3H). |
| 215 |  | LCMS m/z [M+1]: 652.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, CD$_3$OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45-5.57 (m, 1H), 4.63-4.75 (m, 3H), 3.87-4.10 (m, 1H), 3.31-3.66 (m, 6H), 2.14-2.73 (m, 6H), 1.28-1.44 (m, 8H). |
| 215a |  | |
| 216 |  | LCMS m/z [M+1]: 590.29<br><br>$^1$H NMR (300 MHz, CD$_3$OD) δ 7.28 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.23 – 4.07 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (dt, *J* = 11.7, 5.7 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H), 3.30 –3.23 (m, 2H), 2.41 – 2.05 (m, 8H). |

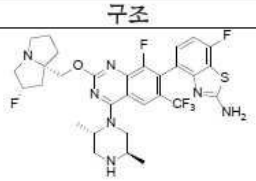
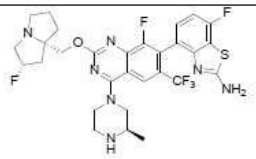
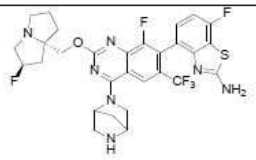
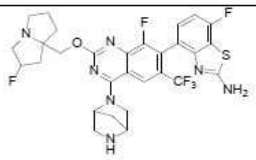
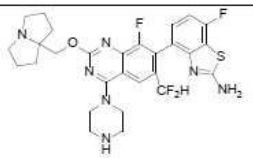
[3196]

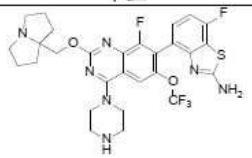
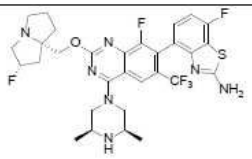
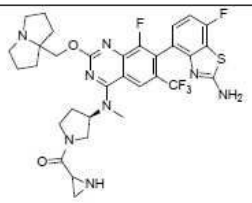
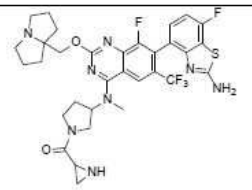
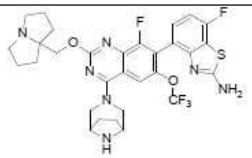
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 218 |  | LCMS m/z [M+1]: 638.21<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.15 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 6.99 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.50 (d, J=51.2 Hz ,1H), 4.96-5.50 (m, 2H), 4.70-4.83 (m, 2H), 4.43-4.56 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 1H), 3.88-3.98 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.39-3.56 (m, 5H), 2.64-2.77 (m, 1H), 2.38-2.64 (m, 2H), 2.29-2.32 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 1H), 1.66 (d, J= 6.8Hz, 3H). |
| 219 |  | LCMS m/z [M+1]: 650.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.18 (s, 1H), 7.17 – 7.27 (m, 1H), 6.98 –7.09 (m, 1H), 5.38 – 5.67 (m, 1H), 4.65 – 4.77 (m, 3H), 4.22 – 4.31 (m, 2H), 3.82 – 4.10 (m, 6H), 3.45 – 3.53 (m, 1H), 2.58 – 2.75 (m, 2H), 2.32 – 2.47 (m, 3H), 2.05 – 2.22 (m, 5H). |
| 219a |  | |
| 220 |  | LCMS m/z [M+1]: 634.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.17 (s, 1H), 7.05 – 7.12(m, 1H), 6.96 –7.03 (m, 1H), 5.50 – 5.64 (m, 1H), 4.67 – 4.82 (m, 3H), 4.23 – 4.31 (m, 2H), 3.83 –4.09 (m, 6H), 3.45 – 3.55 (m, 1H), 2.56 – 2.77 (m, 2H), 2.32 – 2.45 (m, 3H), 2.07 – 2.23 (m, 5H). |
| 220a |  | |

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 221 |  | LCMS m/z [M+1]: 664.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.17 (s, 1H), 7.19 – 7.28 (m, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.50 – 5.65 (m, 1H), 4.67 – 4.72 (m, 2H), 4.11 – 4.19 (m, 2H), 3.99 –4.08 (m, 3H), 3.85 – 3.96 (m, 3H), 3.43 – 3.52 (m, 2H), 2.87 – 2.98 (m, 3H), 2.58 – 2.79 (m, 2H), 2.30 – 2.47 (m, 5H), 2.08 – 2.21 (m, 3H). |
| 221a |  | |
| 222 |  | LCMS m/z [M+1]: 638.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.15 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.44-5.57 (m, 1H), 4.79-5.00 (m, 2H), 4.76-4.79 (m, 2H), 4.48-4.52 (m, 1H), 3.93-4.04 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 2H), 2.14-2.173 (m, 1H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H). |
| 223 |  | LCMS m/z [M+1]: 650.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) 8.32(s, 1H), 7.12-7.20(m, 1H), 6.98-7.03(m, 1H), 5.49-5.62(m, 1H), 5.18(s, 1H), 4.67-4.69(m, 2H), 4.52-4.55( m, 1H), 4.39-4.42(m, 1H), 3.79-3.99(m, 6H), 3.57-3.63(m, 1H), 3.43-3.48(m, 1H), 2.05-2.71(m, 10H). |
| 223a |  | |

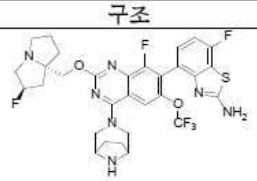
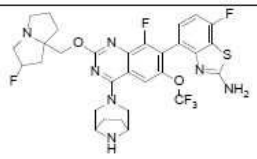
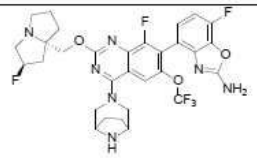
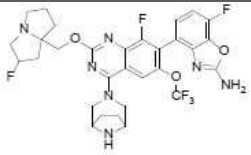
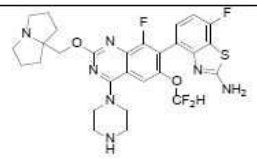
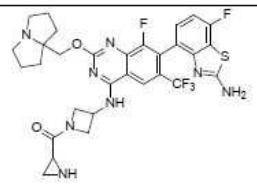
[3197]

[3198]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 224 |  | LCMS m/z [M+1]: 652.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.24 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.00 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J=50.8 Hz, 1H), 4.62-4.71 (m, 2H), 4.02-4.16 (m, 3H), 3.81-3.92 (m, 1H), 3.60-3.72 (m, 2H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 3H), 2.64-2.78 (m, 1H), 2.39-2.53 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.16-2.19 (m, 1H), 1.59 (d, J= 6.4 Hz, 3H), 1.45 (d, J= 6.4 Hz, 3H). |
| 225 |  | LCMS m/z [M+1]: 638.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.20 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.66-4.82 (m, 2H), 4.49-4.66 (m, 2H), 3.99-4.21 (m, 1H), 3.75-3.99 (m, 2H), 3.40-3.72 (m, 6H), 2.11-2.79 (m, 6H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H). |
| 226 |  | LCMS m/z [M+1]: 636.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.29 (s, 1H), 7.20 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.0 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.50-5.70 (m, 2H), 4.55-4.80 (m, 4H), 4.22 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.86-4.10 (m, 3H), 3.40-3.70 (m, 3H), 2.58-2.74 (m, 2H), 2.10-2.45 (m, 6H). |
| 226a |  | |
| 227 |  | LCMS m/z [M+1]: 588.09<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.13 (s, 1H), 7.45 – 7.20 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.71 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 2.49 – 2.08 (m, 8H). |

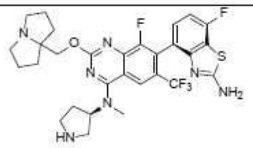
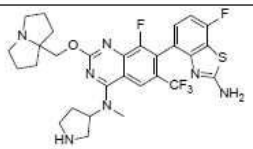
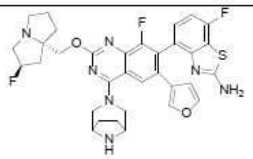
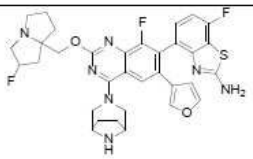
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 228 |  | LCMS m/z [M+1]: 622.36<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.68 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.08 – 3.96 (m, 4H), 3.63 – 3.49 (m, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 2H), 3.22 – 3.07 (m, 4H), 2.20 – 1.91 (m, 8H). |
| 229 |  | LCMS m/z [M+1]: 652.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.19 (s, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.44-5.57 (m, 1H), 4.77-4.79 (m, 2H), 4.62-4.66 (m, 2H), 4.01-4.09 (m, 1H), 3.45-3.67 (m, 6H), 2.67-2.72 (m, 1H), 2.14-2.53 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H). |
| 230 |  | LCMS m/z [M+1]: 689.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.37-8.40 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.17-7.25 (m,1H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H) , 5.25-5.52 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.80-4.23 (m, 4H), 3.48-3.69 (m, 7H), 3.09-3.21 (m, 2H), 2.79-2.91 (m, 1H), 1.85-2.63 (m, 10H). |
| 230a |  | |
| 231 |  | LCMS m/z [M+1]: 648.08<br><br>1H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.79 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.77 – 4.62 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 4.00 – 3.88 (m, 2H), 3.83 – 3.64 (m, 2H), 3.46 – 3.35 (m, 2H), 2.41 – 2.03 (m, 12H). |

[3199]

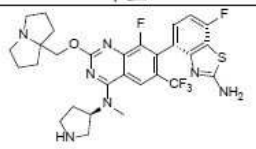
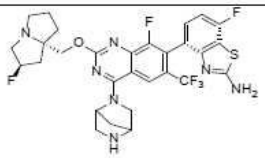
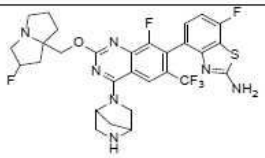
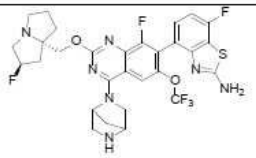
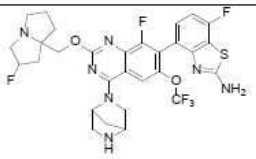
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 232 |  | LCMS m/z [M+1]: 666.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.77 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.51-5.63 (m, 1H), 4.61-4.73 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.88-4.04 (m, 5H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.32-2.75 (m, 5H), 2.10-2.17 (m, 5H). |
| 232a |  | |
| 233 |  | LCMS m/z [M+1]: 650.2 |
| 233a |  | |
| 234 |  | LCMS m/z [M+1]: 650.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.78 (s, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.50-5.63 (m, 1H), 4.61-4.73 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.88-4.04 (m, 5H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.32-2.75 (m, 5H), 2.10-2.17 (m, 5H). |
| 235 |  | LCMS m/z [M+1]: 661.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.61 (s, 1H), 7.16 – 7.25 (m, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.96 – 5.21 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.46-4.61 (m, 2H), 4.15-4.34 (m, 1H), 3.76-3.98 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 2.46-2.60 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 2H), 2.19- |

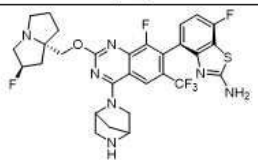
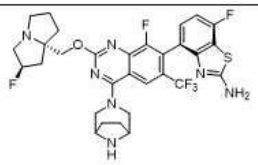
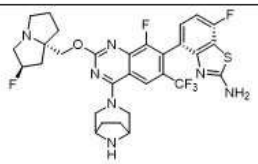
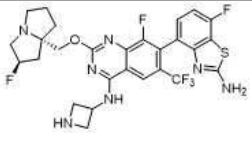
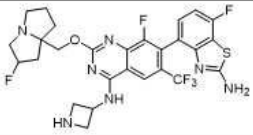
[3200]

[3201]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| | | 2.25 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 4H), 2.03 (s, 1H). |
| 236 |  | LCMS m/z [M+1]: 620.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.37 (s, 1H), 7.17 – 7.24 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.26 – 5.36 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.80-3.80 (m, 1H), 3.62-3.76 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.38-3.51 (m, 3H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.30-2.46 (m, 3H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 4H). |
| 236a |  | |
| 237 |  | LCMS m/z [M+1]: 648.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.87 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 51.8 Hz, 1H), 4.76-4.84 (m, 3H), 4.68-4.73 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.86-3.99 (m, 4H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.58-2.77 (m, 2H), 2.31-2.48 (m, 3H), 2.08-2.22 (m, 5H). |
| 237a |  | |

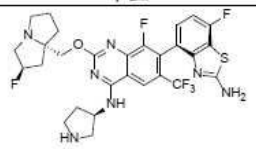
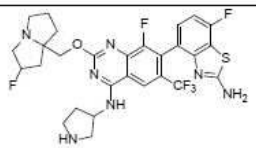
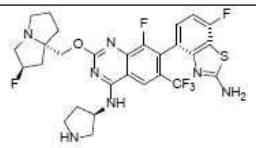
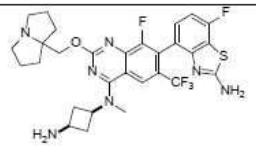
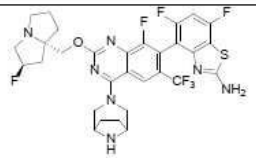
[3202]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 238 |  | LCMS m/z [M+1]: 620.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.37 (s, 1H), 7.18 – 7.25 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.26-5.36 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.85 (dd, *J* = 12.1, 8.9 Hz, 1H), 3.64-3.73 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.38-3.50 (m, 3H), 3.25-3.25 (m, 1H), 2.50-2.63 (m, 1H), 2.08 – 2.47 (m, 10H). |
| 239 |  | LCMS m/z [M+1]: 636.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.27(s, 1H), 7.10-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.51 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.55-4.80 (m, 4H), 4.22 (d, J=11.2 Hz 1H), 3.80-4.04 (m, 4H), 3.31-3.57 (m, 3H), 2.60-2.78 (m, 2H), 2.10-2.47 (m, 6H). |
| 239a |  | |
| 240 |  | LCMS m/z [M+1]: 652.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.89 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.47-5.60 (m, 2H), 4.61-4.66 (m, 3H), 4.48-4.51 (m, 1H), 3.43-4.16 (m, 7H), 2.03-2.70 (m, 8H). |
| 240a |  | |

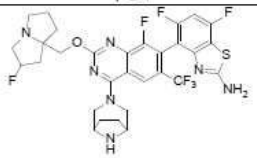
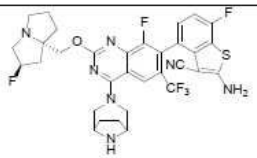
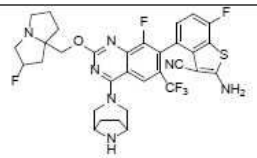
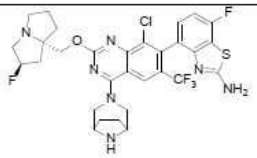
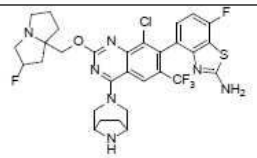
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 241 |  | LCMS m/z [M-1]: 636.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.29 (s, 1H), 7.20 (d, J=5.6 Hz 1H), 7.0 (t, J=9.2 Hz 1H), 5.50-5.70 (m, 2H), 4.55-4.80 (m, 4H), 4.22 (d, J=10.8 Hz 1H), 3.86-4.10 (m, 3H), 3.40-3.70 (m, 3H), 2.58-2.74 (m, 2H), 2.10-2.45 (m, 6H). |
| 245 |  | LCMS m/z [M+1]: 650.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.14 (s, 1H), 7.17–7.20 (m, 1H), 6.94–6.99 (m, 1H), 5.32 및 5.45 (m, 1H), 4.59–4.84 (m, 2H), 4.36–4.55 (m, 2H), 3.73–3.84 (m, 4H), 3.39–3.76 (m, 3H), 3.14–3.20 (m, 1H), 1.87-2.25 (m, 10 H). |
| 246 |  | LCMS m/z [M+1]: 650.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.16 (s, 1H), 7.17–7.21 (m, 1H), 6.96–7.00 (m, 1H), 5.43 및 5.56 (m, 1H), 4.62–4.74 (m, 2H), 4.54–4.59 (m, 2H), 4.09 (bs, 2H), 3.83–3.91 (m, 2H), 3.66–3.73 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.87-2.25 (m, 10 H). |
| 247 |  | LCMS m/z [M-1]: 608.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.57 (s, 1H), 7.19-7.30 (m, 1H), 6.98( t, J= 9.2 Hz, 1H), 5.54 (d, J= 52.2 Hz, 1H), 5.18-5.31 (m, 1H), 4.67-4.73 (m, 2H), 4.52 (t, J= 8.4 Hz, 2H), 4.37-4.49 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 3H), 3.40-3.53 (m, 1H), 2.57-2.72 (m, 2H) , 2.30-2.45 (m, 3 H), 2.10-2.18 (m, 1 H). |
| 247a |  | |

[3203]

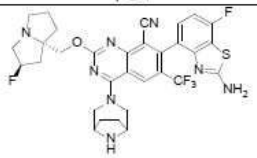
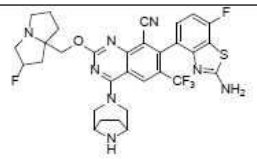
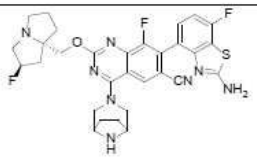
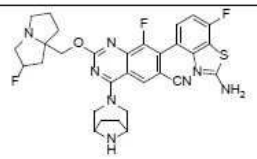
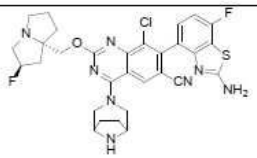
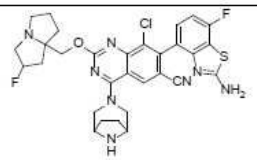
[3204]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 248 |  | LCMS m/z [M+1]: 624.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.61 (s , 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.00-5.03 (m, 2H), 4.70-4.72 (m, 2H), 3.80-3.92 (m, 4H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.45-3.52 (m, 3H), 2.53-2.63 (m, 3H), 2.32-2.44 (m, 4H ), 2.15(m, 1H). |
| 248a |  | |
| 249 |  | LCMS m/z [M+1]: 624.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.61 (s , 1H), 7.17-7.21 (m , 1H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.6 Hz, 1H) , 5.00-5.03 (m, 2H), 4.70-4.71(m, 2H), 3.81-3.92 (m, 4H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 3H), 2.52-2.69 (m, 3H), 2.30-2.43 (m , 4H ), 2.15 (m, 1H). |
| 250 |  | LCMS m/z [M+1]: 620.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.27 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.66 (m, 3H), 3.67-3.69 (m, 3H), 3.48 (s, 3H) ,3.27-3.29 (m, 2H), 2.92-2.95 (m, 2H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.15-2.34 (m, 8H) |
| 254 |  | |

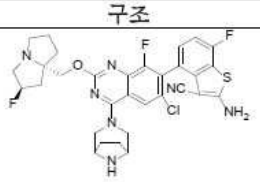
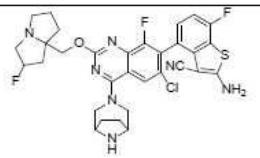
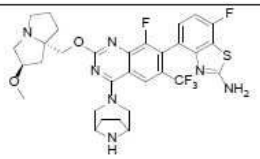
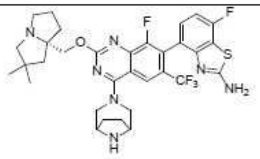
[3205]

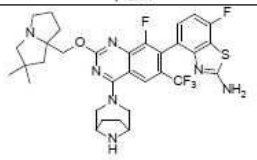
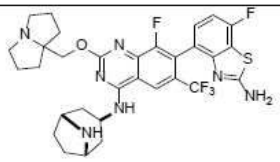
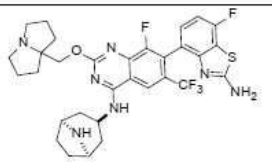
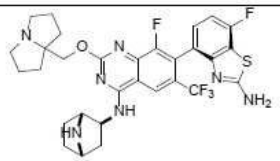
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 254a |  | |
| 255 |  | LCMS m/z [M+1]: 674.4<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.17 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.64-4.83 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.84-4.08 (m, 5H), 3.43-3.53 (m, 1H), 2.58-2.80 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 3H), 2.03-2.24 (m, 5H). |
| 255a |  | |
| 256 |  | LCMS m/z (M+H): 666.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.30 (s, 1H), 7.07-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56(d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.60-4.83 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 3.85-4.10 (m, 5H), 3.41-3.52 (m, 2H), 2.56-2.80 (m, 2H), 2.30-2.52 (m, 3H), 1.83-2.23 (m, 5H). |
| 256a |  | |

[3206]

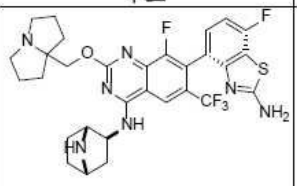
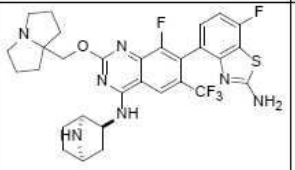
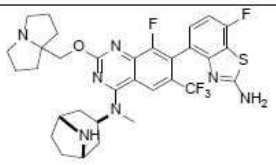
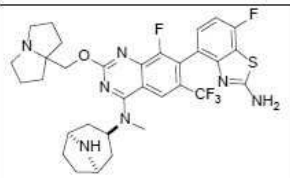
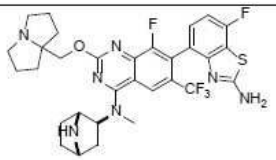
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 257 |  | |
| 257a |  | |
| 258 |  | LCMS m/z [M+1]: 607.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.34 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.07 (t, 1H), 5.66 (s, 0.5 H), 5.53 (s, 0.5H), 4.91-4.76 (m, 3H), 4.34-4.19 (m, 2H), 4.09-3.84 (m, 4H), 3.55-3.44 (m, 1H), 2.84-2.55 (m, 2H), 2.50-2.28 (m, 3H), 2.24-1.97 (m, 5H), 1.40-1.32 (m, 2H). |
| 258a |  | |
| 259 |  | |
| 259a |  | |

[3207]

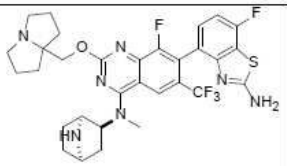
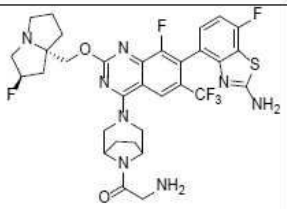
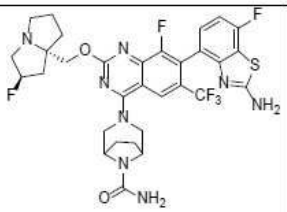
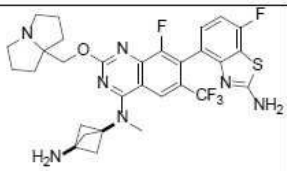
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 260 |  | LCMS m/z [M+1]: 640.35<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.5, 8.4 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 48.0 Hz, 1H), 4.77 – 4.62 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 4.01 – 3.86 (m, 5H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 2.74 – 2.54 (m, 2H), 2.43 – 2.27 (m, 3H), 2.22 – 2.10 (m, 5H). |
| 260a |  | |
| 261 |  | LCMS m/z [M+1]: 662.2<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.17 (s, 1H), 7.17-7.23 (m,1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.72-4.81 (m, 2H), 4.60-4.72 (m, 2H), 4.22-4.33 (m, 3H), 3.93-4.02 (m, 2H), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.46-3.57 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.24-2.50 (m, 4H), 2.03-2.19 (m, 6H). |
| 261a |  | |
| 262 |  | |

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 262a |  | |
| 263 |  | LCMS m/z [M+1]: 646.1<br><br>$^1$H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.88 (dq, J = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 3.71 (ddd, J = 11.8, 7.4, 6.0 Hz, 2H), 3.31 – 3.24 (m, 4H), 2.41 – 2.03 (m, 14H). |
| 264 |  | LCMS m/z [M+1]: 646.1<br><br>$^1$H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 4.69 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.12 (p, J = 3.2 Hz, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 2H), 3.28 (dd, J = 10.8, 6.6 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.47 (ddt, J = 16.2, 6.7, 3.4 Hz, 3H), 2.42 – 2.35 (m, 3H), 2.31 (ddd, J = 12.8, 9.2, 6.1 Hz, 3H), 2.23 (p, J = 5.4, 4.4 Hz, 5H), 2.17 – 2.06 (m, 4H). |
| 265 |  | LCMS m/z [M+1]: 632.1<br><br>$^1$H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.56 (s, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 9.1, 8.5 Hz, 1H), 4.75 – 4.65 (m, 2H), 4.55 – 4.48 (m, 2H), 4.41 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 2H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 2.53 – 1.81 (m, 15H). |

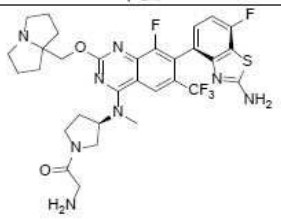
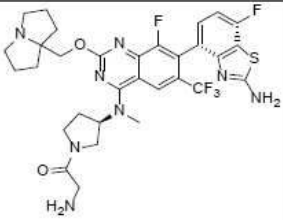
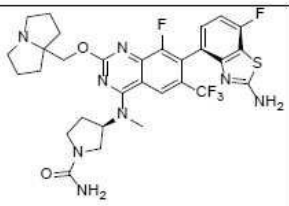
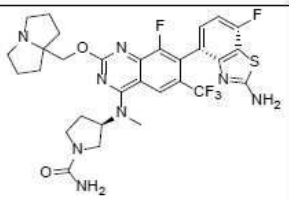
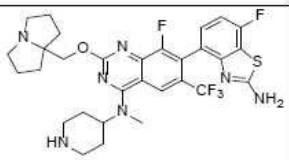
[3208]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 266 |  | LCMS m/z [M+1]: 632.1<br><br>$^1$H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.56 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.23 (q, J = 6.9, 6.2 Hz, 1H), 7.03 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 4.72 – 4.67 (m, 2H), 4.50 (ddt, J = 21.8, 7.7, 4.2 Hz, 2H), 4.40 (p, J = 4.2 Hz, 1H), 3.69 (dt, J = 13.2, 6.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.58 – 1.80 (m, 15H). |
| 267 |  | |
| 268 |  | LCMS m/z [M+1]: 660.2<br><br>$^1$H NMR (500 MHz, CD$_3$OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.32 (td, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 5.34 (tt, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 12.1 Hz, 2H), 4.27 (p, J = 3.0 Hz, 2H), 3.77 – 3.60 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.34 – 3.22 (m, 3H), 2.43 – 1.96 (m, 15H). |
| 269 |  | |
| 270 |  | LCMS m/z [M+1]: 646.1<br><br>$^1$HNMR (500 MHz, CD$_3$OD) δ 8.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (q, J = 7.2, 6.5 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.77 – 4.62 (m, 2H), 4.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.33 – 4.22 (m, 1H), 4.11 (dq, J = 11.6, 6.1, 5.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 2.61 – 2.49 (m, 1H), 2.41 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 2.31 (ddd, J = 17.7, 13.7, 7.1 Hz, |

[3209]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| | | 2H), 2.24 (ddd, J = 16.1, 8.4, 3.1 Hz, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 6H), 2.07 – 1.83 (m, 2H). |
| 271 |  | LCMS m/z [M+1]: 646.3<br><br>$^1$HNMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8.35 (s, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.00 (ddd, J = 9.3, 8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.74 – 4.64 (m, 2H), 4.54 – 4.46 (m, 1H), 4.32 – 4.27 (m, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 3H), 3.49 – 3.45 (m, 3H), 3.36 – 3.32 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.32 (dd, J = 12.8, 6.9 Hz, 4H), 2.29 – 2.08 (m, 6H), 2.08 – 1.82 (m, 3H). |
| 272 |  | LCMS m/z [M+1]: 707.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.17 (s, 1H), 7.18–7.24 (m, 1H), 7.0 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 ( d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.80-4.84 (m, 1H) 4.57-4.79( m, 4H), 4.41-4.46 (m, 1H), 4.03-4.11 (m, 2H), 3.81-3.99 (m, 4H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.53-2.76 (m, 2H) 2.28-2.48 (m, 3H), 2.02-2.20 (m, 2H), 1.82-2.00 (m, 3H). |
| 273 |  | LCMS m/z [M+1]: 693.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.21 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.52-4.74 ( m, 4H), 4.44 ( s, 2H), 3.77-4.07 (m, 5H), 3.42-3.50 (m, 1H), 2.54-2.7 (m, 2H), 2.30-2.47 (m, 3H), 2.10-2.22 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 2H), 1.73-1.85 (m, 2H). |
| 274 |  | LCMS m/z [M+1]: 632.3<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.34 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.61-3.72 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.23-3.48 (m, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.10-2.35 (m, 8H). |

[3210]

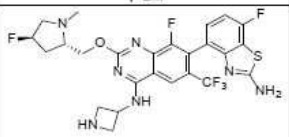
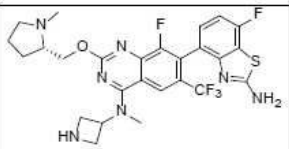
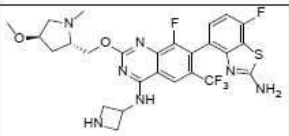
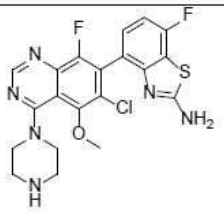
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 276 |  | LCMS m/z [M+1]: 677.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.38 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.23-5.51 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.76-4.2 (m, 4H), 3.55-3.76 (m, 4H), 3.39-3.55 (m, 3H), 3.18-3.25 (m, 2H), 1.91-2.62(m, 10H). |
| 277 |  | LCMS m/z [M+1]: 677.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.31-8.40 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 6.0, 8.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.23-5.51 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.76-4.21 (m, 4H), 3.55-3.76 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 3H), 3.19-3.30 (m, 2 H), 1.91-2.62 (m, 10H). |
| 278 |  | LCMS m/z [M+1]: 663.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.37 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.25-5.37 (m, 1H), 4.61-4.73 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 1H), 3.53-3.79 (m, 3H), 3.39-3.58 (m, 5H), 3.22-3.30 (m, 2H), 2.03-2.54 (m, 10H). |
| 279 |  | LCMS m/z [M+1]: 663.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.37 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.25-5.37 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.89-3.99 (m, 1H), 3.53-3.79 (m, 3H), 3.39-3.58 (m, 5H), 3.22-3.30 (m, 2H), 2.03-2.54 (m, 10H). |
| 280 |  | LCMS m/z [M+1]: 634.2<br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.36 (s, 1H), 7.18-7.24 (m,1H), 6.99 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.92-5.04 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.58-3.73 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.20-3.31 (m, 4H), 2.05-2.35 (m, 12H). |

[3211]

[3212] 본 개시내용의 추가의 화합물이 표 8에 포함된다.

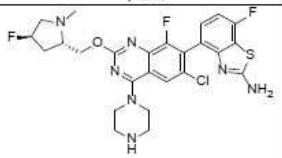
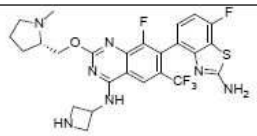
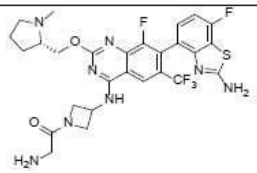
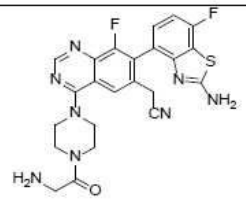
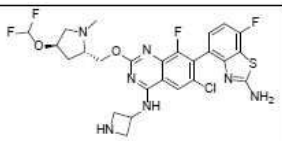
표 8

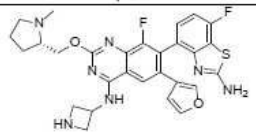
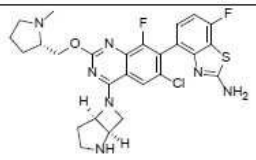
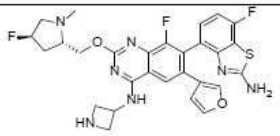
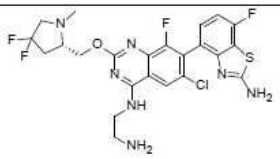
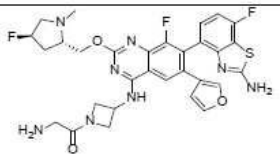
본 개시내용의 선택된 화합물.

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 119 |  | LCMS m/z [M+1]: 584.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.57 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 6.99 (td, J= 2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.35 (dd, J= 2.8, 51.6 Hz, 1H), 5.19-5.23 (m, 1H), 4.98-5.02 (m, 1H), 4.68-4.73 (m, 1H), 4.47-4.52 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 2H ), 4.19-4.31 (m, 1H), 3.95-4.16 (m, 1H), 3.58-3.75 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.25-2.49 (m, 1H). |
| 121 |  | |
| 122 |  | LCMS m/z [M+1]: 596.0<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.56 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 5.14 – 5.31 (m, 1H), 4.91-4.97 (m, 2H), 4.61-4.68 (m, 1H), 4.33 – 4.56 (m, 4H), 4.07-4.16 (m, 2H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.45-2.54 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 1H). |
| 125 |  | LCMS m/z [M+1]: 463.2<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$): 8.72 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 3.95-4.10 (br, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.45-3.48 (m, 4H). |

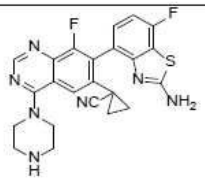
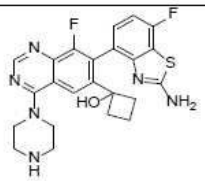
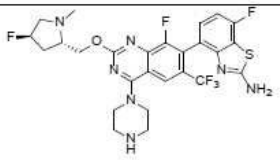
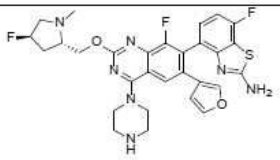
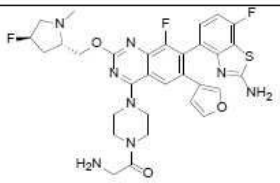
[3213]

[3214]

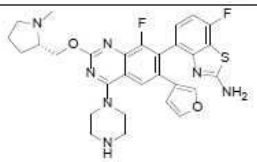
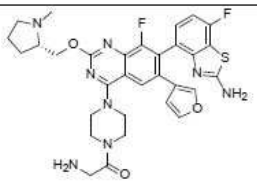
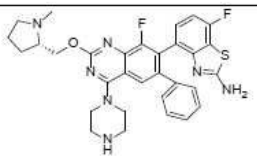
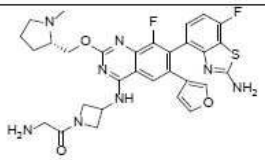
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 128 |  | LCMS m/z [M+1]: 564.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.95-5.03 (m, 1H), 4.70-4.77 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 1H), 3.95-4.18 (m, 5H), 3.58-3.73 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.60-2.74 (m, 1H), 2.30-2.50 (m, 1H). |
| 129 |  | |
| 130 |  | |
| 131 |  | |
| 132 |  | LCMS m/z [M+1]: 598.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.23 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H),6.56 (t, J = 72 Hz, 1H), 5.06-5.17 (m, 2H), 4.65-4.70 (m, 1H), 4.46-4.51 (m, 2H), 4.34-4.38 (m, 2H), 4.16-4.21 (m, 1H), 4.01-4.03(m, 1H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 3H), 3.40-3.53 (m, 2H). |

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 133 |  | LCMS m/z [M+1]: 564.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.19 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.88-7.21 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 5.18-5.32(m, 2H), 4.62-4.69(m, 1H), 4.43-4.58 (m, 2H), 4.31-4.44 (m, 2H), 3.60-3.98 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.32-2.48 (m, 1H), 2.03-2.24 (m, 3H). |
| 134 |  | LCMS m/z [M+1]: 576.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.83 (s, 1H), 7.20 – 7.25 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 5.52-5.62 (m, 1H), 5.39 – 5.52 (m, 1H), 4.62-5.10 (m, 6H), 4.18-4.30(m, 1H), 3.88-4.15(m, 1H), 3.79-3.88(m, 2H), 3.58-3.70(m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.62 – 2.77(m, 2H), 2.21-2.50 (m, 2H). |
| 135 |  | LCMS m/z [M+1]: 582.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.21 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.44 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.23-5.30 (m, 1H), 5.05-5.15 (m, 1H), 4.73-4.82 (m,1H), 4.35-4.85 (m, 4H), 4.01-4.28 (m, 2H), 3.55-3.80 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.32-2.44 (m, 1H). |
| 136 |  | LCMS m/z [M+1]: 556.1<br><br>$^1$HNMR (700 MHz, $CD_3OD$) δ 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.94 – 4.91 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 2.86 (tt, J = 10.7, 4.4 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.21 – 2.14 (m, 3H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.33 (s, 1H). |
| 137 |  | LCMS m/z [M+1]: 639.4<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.26 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.94-7.10 (m , 3H), 6.25 (s, 1H), 5.45 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 5.05-5.19 (m, 2H), 4.69-4.85 (m, 2H), 4.54-4.58 (m, 1H), 4.25-4.36 (m, 3H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.70- |

[3215]

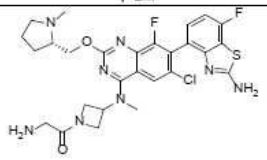
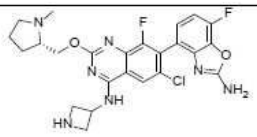
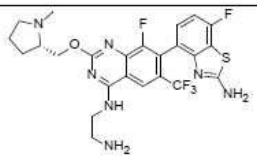
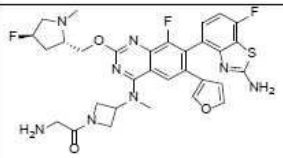
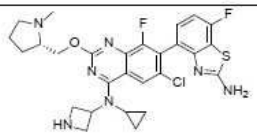
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| | | 3.98 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.35-2.44 (m, 1H). |
| 138 |  | |
| 139 |  | LCMS m/z [M+1]: 469.15<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.61 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 – 7.24 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.50 – 2.36 (m, 1H), 2.35 – 2.19 (m, 1H), 2.21 – 1.96 (m, 2H), 1.88 – 1.70 (m, 1H), 1.71 – 1.55 (m, 1H). |
| 140 |  | LCMS m/z [M+1]: 598.1<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.20 (s, 1H), 7.16-7.28(m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.96-5.08(m, 1H), 4.82-4.66 (m, 1H), 3.97-4.35 (m, 6H), 3.61-3.75(m, 1H), 3.42-3.55 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.29-2.86(m, 2H). |
| 141 |  | LCMS m/z [M+1]: 596.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.89 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02-7.12 (m, 1H), 6.95 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.47 (d, J = 53.0 Hz, 1H), 4.99-5.18(m, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 3.95-4.31(m, 6H), 3.57-3.85(m, 1H), 3.42-3.58 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.25-2.75(m, 2H). |
| 142 |  | LCMS m/z [M+1]: 653.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 6.92 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.11-5.32 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 4.00-4.09 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.83-3.91 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, |

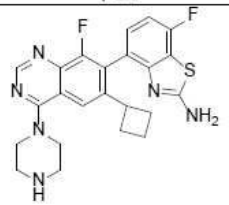
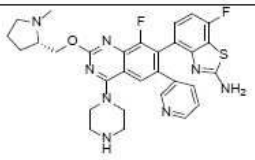
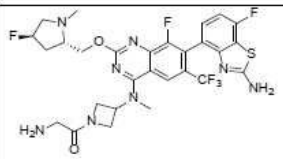
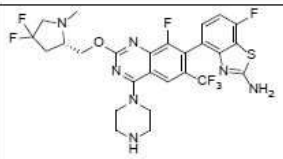
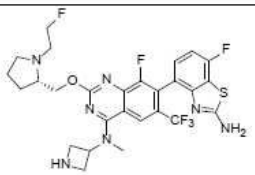
[3216]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| | | 2H), 3.50-3.68 (m, 1H), 2.69-2.85 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.28-2.41 (m, 1H), 1.96-2.15 (m, 1H). |
| 143 |  | LCMS m/z [M+1]: 578.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.88 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 – 7.14(m, 1H), 6.94 – 7.01 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.90 – 5.00 (m, 2H), 4.66 – 4.75 (m, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.86 – 3.96 (m, 1H), 3.68 – 3.80 (m, 1H), 3.45 – 3.57 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.36 – 2.48 (m, 1H), 2.16 – 2.27 (m, 1H), 2.03 – 2.16 (m, 2H). |
| 144 |  | LCMS m/z [M+1]: 635.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz,$CD_3OD$) δ 7.96 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.90-5.08 (m, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 4.14-4.29 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.36-2.50 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 2H). |
| 145 |  | LCMS m/z [M+1]: 588.19<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.81 (s, 1H), 7.23 – 7.10 (m, 5H), 6.92 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 4.22-4.14 (m, 4H), 3.93 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.54-3.43 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.50 – 2.04 (m, 5H). |
| 146 |  | LCMS m/z [M+1]: 621.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.24 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.08-5.19 (s, 2H), 4.61-4.77 (m, 2H), 4.53-4.61 (m, 1H), 4.32-4.39 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 1H ), 3.68-3.92 (m, 4H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.02-2.49 (m, 4H). |

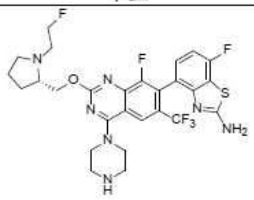
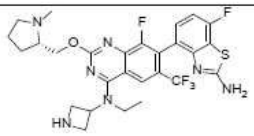
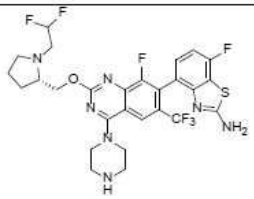
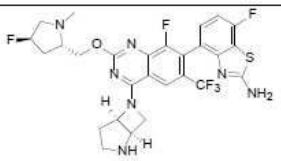
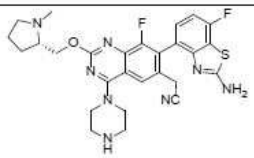
[3217]

[3218]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 147 |  | |
| 148 |  | LCMS m/z [M+1]: 516.0<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.23 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 6.98-7.08 (m, 1H), 5.15-5.25 (m, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 4.30-4.55 (m, 4H), 3.70-3.95 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.00-2.30 (m, 3H). |
| 149 |  | LCMS m/z [M+1]: 554.07<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.46 (s, 1H), 7.19 (t, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 6.98 (t, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 4.98 – 4.86 (m, 1H), 4.79 – 4.57 (m, 1H), 4.13 – 3.61 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.50 – 2.34 (m, 1H), 2.22 – 2.02 (m, 3H), 1.49 – 1.03 (m, 3H). |
| 150 |  | |
| 152 |  | LCMS m/z [M+1]: 572.2 |

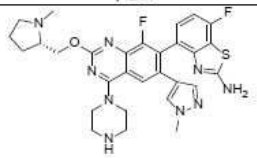
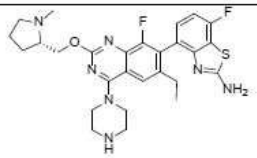
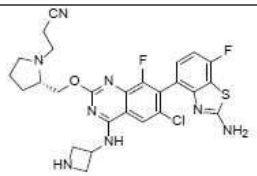
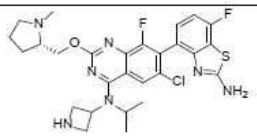
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 154 |  | LCMS m/z [M+1]: 453.18<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.59 (m, 4H), 3.64 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 2.28 – 1.98 (m, 3H), 1.88-1.68 (m, 3H). |
| 155 |  | LCMS m/z [M+1]: 589.28<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.70 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84-7.61 (m,4H), 7.27 (s, 1H), 6.99 – 6.89 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.75 (dd,J = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 4.21 (t,J = 5.5 Hz, 4H), 3.94 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.29 – 2.07 (m, 3H). |
| 156 |  | LCMS m/z [M+1]: 655.1 |
| 160 |  | LCMS m/z [M+1]: 616.0<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.18 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.65 Hz, 1H), 4.97-5.00 (m, 1H), 4.74-4.77 (m, 1H), 4.16-4.21 (m, 5H), 4.10-4.13 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.47 (s, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.88-2.96 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H). |
| 166 |  | LCMS m/z [M+1]: 612.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.52 (s, 1H), 7.12-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.01-5.27 (m, 4H), 4.79-4.88 (m, 2H), 4.12-4.27 (m, 1H), 3.81-3.96 (m, 5H), 3.60-3.76 (m, 4H), 3.35-3.48 (m, 1H), 2.44-2.46 (m, 1H), 2.18-2.20 (m, 3H). |

[3219]

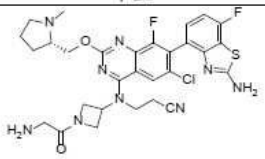
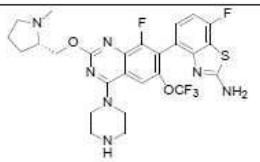
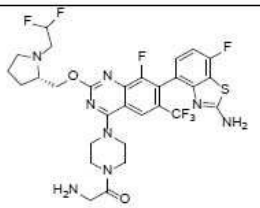
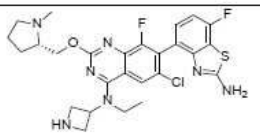
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 168 |  | LCMS m/z [M+1]: 612.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.20 (s, 1H), 7.17 -7.26 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.84 (m, 2H), 4.17-4.29 (m, 4H), 3.96-4.17 (m, 2H), 3.72-3.92 (m, 1H), 3.42-3.71 (m, 6H), 3.35-3.42 (m, 2H), 2.05-2.50 (m, 4H). |
| 170 |  | LCMS m/z [M+1]: 594.1<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.41 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.05-5.35 (m, 2H), 4.95-5.00 (m, 1H), 4.35-4.50 (m, 1H), 4.15-4.30 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 1H), 3.55-3.85 (m, 3H), 3.22-3.25 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 3H), 1.60 (t, J = 7.2 Hz, 3H). |
| 172 |  | LCMS m/z [M+1]: 630.0<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 53.3 Hz, 1H), 4.71-4.78 (m, 1H), 4.17-4.27 (m, 6H), 3.64 – 3.97 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 5H), 2.03-2.44 (m, 4H). |
| 174 |  | LCMS m/z [M+1]: 610.0 |
| 175 |  | LCMS m/z [M+1]: 551.23<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.98 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.94 – 3.73 (m, 4H), 3.53 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 2.27 – 2.06 (m, 4H). |

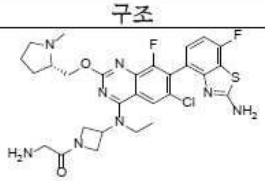
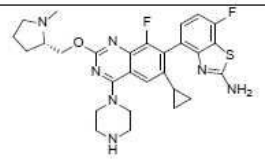
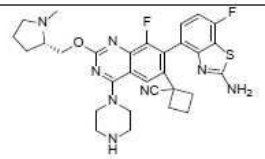
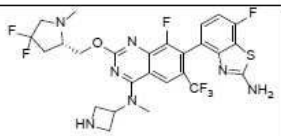
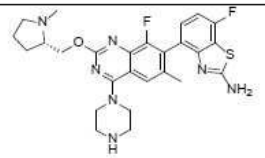
[3220]

[3221]

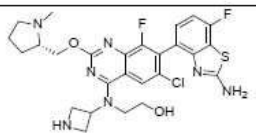
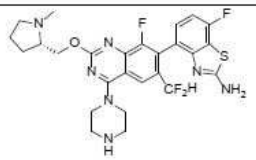
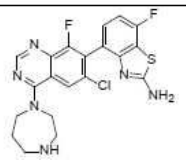
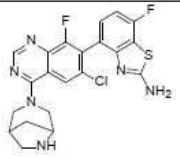
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 176 |  | LCMS m/z [M+1]: 592.40<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.93 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.4, 5.3, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (td, *J* = 9.2, 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 12.8 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.76 (dt, *J* = 12.9, 6.5 Hz, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 4H), 3.94 (s, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.58 – 3.48 (m, 4H), 3.29 –3.20 (br s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.44 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.30 – 2.05 (m, 3H). |
| 177 |  | LCMS m/z [M+1]: 540.28<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.79 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.30 – 3.17 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.61 (dt, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.08 (m, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). |
| 178 |  | LCMS m/z [M+1]: 571.1<br><br>$^1$HNMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8.25 (q, J = 2.6, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.7, 5.3, 3.6 Hz, 1H), 7.07 (tt, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 5.20 (dqt, J = 7.6, 5.4, 2.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 4.66 (ddd, J = 13.0, 7.5, 4.0 Hz, 1H), 4.51 (dddd, J = 10.5, 8.1, 4.7, 2.5 Hz, 2H), 4.36 (tt, J = 7.0, 3.4 Hz, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 3.98 (ddt, J = 14.0, 6.8, 3.5 Hz, 1H), 3.81 (p, J = 5.8 Hz, 1H), 3.60 (dtd, J = 12.8, 7.1, 3.0 Hz, 1H), 3.37 (dtd, J = 11.2, 7.6, 3.2 Hz, 1H), 3.18 – 3.04 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.28 – 1.99 (m, 3H). |
| 180 |  | LCMS m/z [M+1]: 574.0<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.21-8.22 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10-5.28 (m, 4H), 4.74-4.78 (m, 2H), 3.56-3.96 (m, 4H), 3.11-3.27 (m, 4H), 2.14-2.44 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 6H). |

[3222]

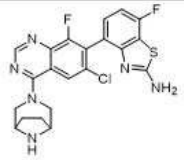
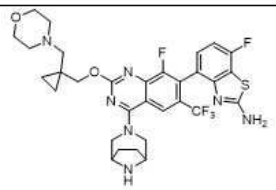
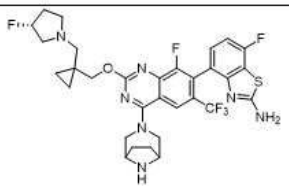
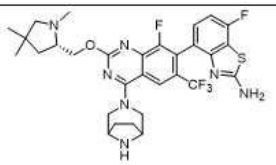
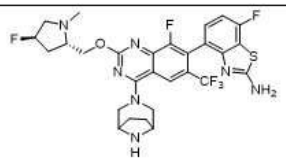
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 183 |  | LCMS m/z [M+1]: 642.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.93 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43-4.66 (m, 3H), 4.18-4.24 (m, 3H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 3H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.01-2.20 (m, 3H). |
| 191 |  | LCMS m/z [M+1]: 596.26<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.79 (s, 1H), 7.42 – 7.24 (m, 1H), 7.15 – 7.00 (m, 1H), 5.01 - 4.92 (m, 1H), 4.78 – 4.60 (m, 1H), 4.19 – 3.99 (m, 4H), 3.96 – 3.83 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.56 – 3.39 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.27-2.00 (m, 3H). |
| 193 |  | LCMS m/z [M+1]: 687.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.23 (s, 1H), 7.17 – 7.25 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 4.67 – 4.77 (m, 1H), 4.02-4.19 (m, 8H), 4.03 (s, 3H), 3.69 – 3.96 (m, 6H), 3.35 – 3.54 (m, 1H), 1.98 – 2.48 (m, 4H). |
| 196 |  | LCMS m/z [M+1]: 560.0<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.26 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.04-5.11 (m, 2H), 4.79-4.83 (m, 3H), 4.42-4.48 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 2H), 3.58-3.75 (m, 3H), 3.20-3.3 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.39-2.52 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 3H), 1.57 (t, J = 6.8 Hz, 3H). |

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 197 |  | LCMS m/z [M+1]: 617.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.31 (s, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.14-5.29 (m, 1H), 4.62-4.74 (m, 2H), 4.17-4.47 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.88-3.94 (m, 2H), 3.72-3.87 (m, 1H), 3.48-3.49 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.41-2.43 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 3H), 1.25-1.35 (m, 3H). |
| 200 |  | LCMS m/z [M+1]: 574.13<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.44 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.33 – 4.10 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.74 (m, 1H), 1.02 – 0.49 (m, 4H). |
| 203 |  | LCMS m/z [M+1]: 590.79<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.67 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.77 – 4.53 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 5H), 3.97 – 3.85 (m, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 5.4 Hz, 5H), 3.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.89 – 2.66 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.26 – 2.09 (m, 5H), 1.86 – 1.76 (m, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 1H). |
| 204 |  | LCMS m/z [M+1]: 616.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.52 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95-4.99 (m, 1H), 4.76-4.81 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.57-3.74 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 1H), 2.71-2.87 (m, 4H), 2.49-2.59 (m, 1H). |
| 205 |  | LCMS m/z [M+Na]: 548.17<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 7.81 (s, 0.5H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 0.44H), 7.48 – 7.42 (m, 0.48H), 7.26 (d, J = 5.7 Hz, 0.6H), 7.10 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.76 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 4.29-4.20 (s, 4H), 3.58-3.48 (s, 4H), 3.77 (s, |

[3223]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| | | 1H), 3.53 (s, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 4H), 3.12 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.20 (m, 5H). |
| 208 |  | LCMS m/z [M+1]: 576.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.28 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.00-7.12 (m, 1H), 4.96-5.10 (m, 3H), 4.67-4.79 (m, 1H), 4.43-4.58 (m, 5H), 3.88-3.99 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.05-3.16 (m, 3H), 2.37-2.50 (m, 1H), 2.05-2.27 (m, 3H). |
| 217 |  | LCMS m/z [M+1]: 562.19<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.15 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.15 (t, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (t, $J$ = 54.6 Hz, 1H), 4.95 – 4.88 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.23 (m, 4H), 4.19 – 4.09 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.19 (m, 3H). |
| 242 |  | LCMS m/z [M+1]: 447.0<br><br>$^1$HNMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8.76 (s, 1H), 8.25 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, $J$ = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J$ = 9.1, 8.5 Hz, 1H), 4.51 – 4.44 (m, 2H), 4.44 – 4.32 (m, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 2.49 – 2.40 (m, 2H). |
| 243 |  | LCMS m/z [M+1]: 459.0<br><br>$^1$HNMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8.77 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 5.29 – 5.14 (m, 1H), 4.81 – 4.73 (m, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.16 (d, $J$ = 14.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, $J$ = 25.5, 13.2 Hz, 1H), 3.48 – 3.35 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H). |

[3224]

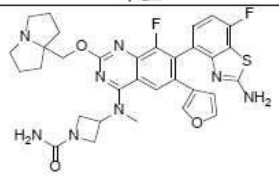
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 244 |  | LCMS m/z [M+1]: 459.0<br><br>$^1$HNMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8.80 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.99 – 4.92 (m, 2H), 4.34 – 4.24 (m, 2H), 4.06 (dd, *J* = 14.1, 8.5 Hz, 2H), 2.14 (dd, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 2H), 2.07 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H). |
| 251 |  | LCMS m/z [M+1]: 662.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.14 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.63-4.75 (m, 2H), 4.48 ( dd, J = 12 Hz, 49.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.00-4.12 (m ,2H), 3.70-3.96 (m, 6H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.12-3.26 (m,2H), 2.07-2.19 (m, 4H), 0.97-1.02 (m, 2H), 0.85-0.92 (m, 2H). |
| 252 |  | LCMS m/z [M+1]: 664.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.15 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.0 (t, J = 8.8Hz ,1H), 5.45 ( d, J = 54.4 Hz, 1H), 4.72( d, J = 14 Hz, 2H), 4.31-4.65 ( m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 3.15-3.67 (m, 5H), 2.25-2.45 (m, 2H) 2.05-2.19 (m, 4H), 0.85-1.01 (m, 4H). |
| 253 |  | LCMS m/z [M+1]: 634.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, CD4O) δ 8.17 (s, 1H), 7.16-7.30 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89-4.98 (m, 1H), 4.70-4.81 (m, 3H), 4.21-4.30 (m, 2H), 4.02-4.13 (m, 1H), 3.95 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.44-3.59 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.90-2.28 (m, 6H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 3H). |
| 275 |  | LCMS m/z [M+1]: 624.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.17 (s, 1H), 7.15-7.27 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.95-5.10 (m, 1H), 4.71-4.79 (m, 3H), 4.19-4.35 (m, 3H), 3.89-4.19 (m, 3H), 3.56-3.78 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.50-2.79 (m, 1H), 2.35-2.48 (m, 1H), 1.85 -2.28 (m, 4H). |

[3225]

[3226] 본 개시내용의 추가의 화합물이 표 9에 포함된다.

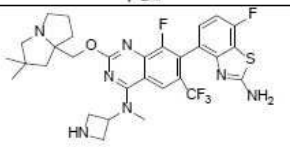
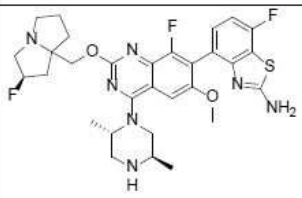
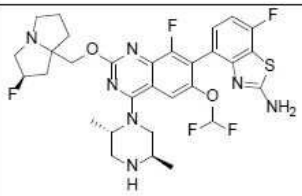
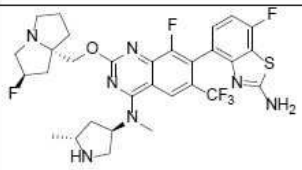
표 9

본 개시내용의 선택된 화합물.

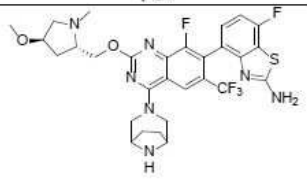
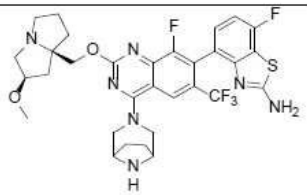
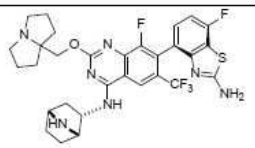
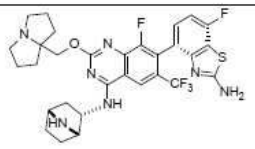
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 151 |  | LCMS m/z [M+1]: 647.1 |

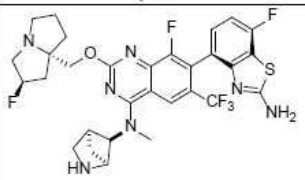
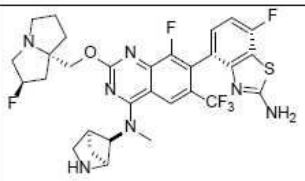
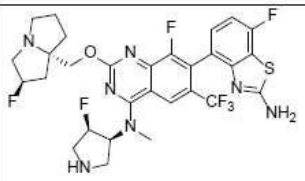
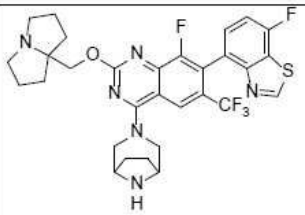
[3227]

[3228]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 201 |  | LCMS m/z [M+1]: 634.2 |
| 281 |  | LCMS m/z [M+1]: 614.35<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.33 – 7.18 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 51.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.38 (br s, 1H), 4.13– 3.73 (m, 8H), 3.70 – 3.35 (m, 4H), 2.82 – 2.56 (m, 2H), 2.48 – 2.26 (m, 3H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 1.46 (dd, *J* = 6.5, 2.1 Hz, 3H), 1.41 (dd, *J* = 6.7, 2.4 Hz, 3H). |
| 282 |  | LCMS m/z [M+1]: 650.4<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.64 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 – 6.60 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 51.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.04 – 3.68 (m, 8H), 3.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.80 – 2.57 (m, 2H), 2.38 (dt, *J* = 17.6, 8.6 Hz, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.51 (dd, *J* = 6.6, 3.9 Hz, 3H), 1.45 – 1.38 (m, 3H). |
| 283 |  | LCMS m/z [M+1]: 652.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.37 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.43-5.48 (m, 1H), 4.64-4.78 (m, 2H), 3.83-4.19 (m, 5H), 3.53 (s, 3H), 3.41-3.51 (m, 2H), 2.57-2.74 (m, 3H), 2.12-2.47 (m, 5H), 1.47 (d, J = 6.4 Hz, 3H). |

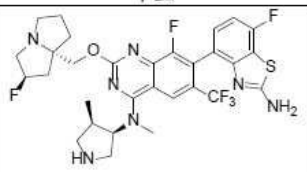
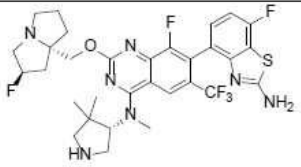
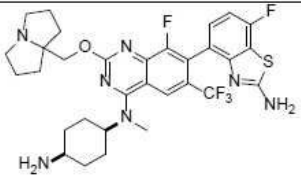
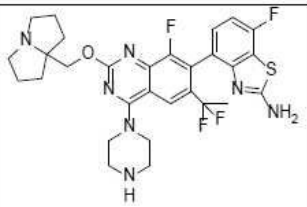
[3229]

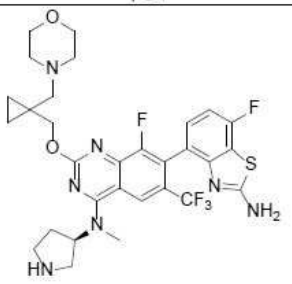
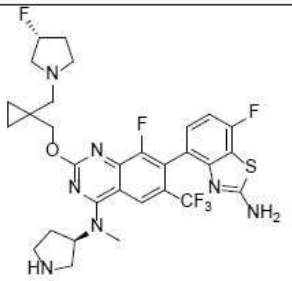
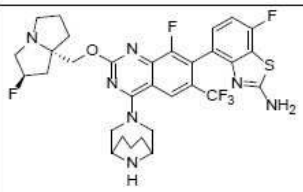
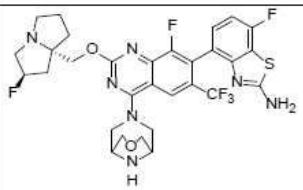
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 284 |  | LCMS m/z [M+1]: 636.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.17 (s, 1H), 7.16-7.26 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.61-5.00 (m, 5H), 4.04-4.30 (m, 4H), 3.79-4.00 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.47-2.66 (m, 1H), 1.96-2.24 (m, 5H). |
| 285 |  | LCMS m/z [M+1]: 662.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.19 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.02(t, J = 8.8 Hz ,1H), 4.84-4.87(m, 1H), 4.76-4.84(m, 2H), 4.62-4.71 (m, 2H), 4.26-4.33(m, 2H), 3.96-4.02 (m, 2H), 3.76-3.88 (m, 2H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 1H) 3.41 (s, 3H), 2.43-2.52 (m, 2H) 2.27-2.40 (m, 3H), 2.08-2.19 (m, 5H). |
| 286 |  | LCMS m/z [M+1]: 632.2<br><br>$^1$HNMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8.74 (s, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 4.72 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.33 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 2H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 2.18 – 2.07 (m, 6H), 2.06 – 1.97 (m, 4H), 1.92 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H). |
| 287 |  | LCMS m/z [M+1]: 632.2<br><br>$^1$HNMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8.73 (s, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 9.2, 8.4 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.33 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.68 (tt, *J* = 11.1, 6.6 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.61 – 2.51 (m, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 2.23 (dqt, *J* = 13.4, 9.2, 5.2 Hz, 3H), 2.12 (dp, *J* = 13.2, 6.3, 5.8 Hz, 6H), 2.09 – 1.97 (m, 4H), 1.93 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H). |

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 288 |  | LCMS m/z [M+1]: 650.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.39 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.65-4.77 (m, 3H), 3.99-4.06 (m, 1H), 3.87-3.97 (m, 2H), 3.33-3.56 (m, 8H), 2.57-2.74 (m, 2H), 2.30-2.48 (m, 3H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 1.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H). |
| 289 |  | LCMS m/z [M+1]: 650.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.41 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.2 Hz, 2H), 4.65-4.78 (m, 3H), 3.97-4.05 (m, 1H), 3.87-3.96 (m, 2H), 3.32-3.63 (m, 8H), 2.55-2.74 (m, 2H), 2.32-2.52 (m, 3H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 1.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H). |
| 290 |  | LCMS m/z [M+1]: 656.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.41 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.24-5.36 (m, 1H), 4.64-4.75 (m, 2H), 3.73-4.06 (m, 7H), 3.66 (s, 3H), 3.43-3.49 (m, 1H), 2.15-2.72 (m, 6H). |
| 291 |  | LCMS m/z [M+1]: 617.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 4.76-4.79 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.94-4.01 (m, 2H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.31 (m 1H), 2.09-2.35 (m, 12H). |

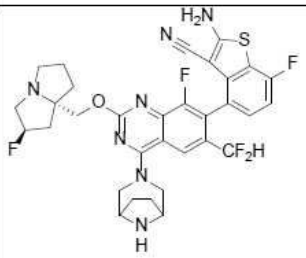
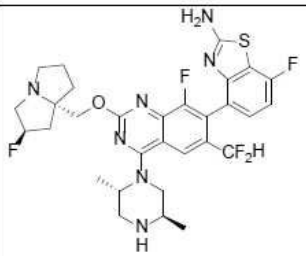
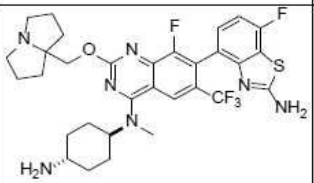
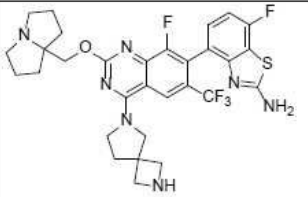
[3230]

[3231]

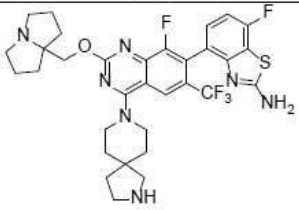
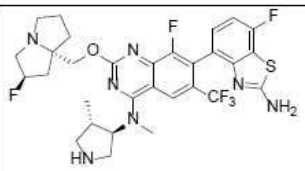
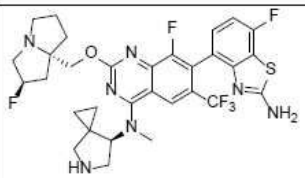
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 292 |  | LCMS m/z [M+1]: 652.2<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.40 (s, 1H), 7.17-7.24 (m,1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J=50.8 Hz, 1H), 5.14-5.22 (m, 1H), 4.63-4.78 (m, 2H), 3.80-4.01 (m, 5H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39-3.50 (m, 2H ), 3.01-3.15 (m, 1H), 2.52-2.67 (m, 2H), 2.25-2.50 (m, 3H), 2.05-2.21 (m, 1H), 1.14 (d, J= 7.2 Hz, 3H). |
| 293 |  | LCMS m/z [M+1]: 663.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.44 (s, 1H), 7.18-7.29 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.45-5.65 (d, J = 50.8 Hz, 1H), 4.95-5.11 (m, 1H), 4.63-4.75 (m, 2H), 3.80-4.03 (m, 5H), 3.52-3.71 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.50-2.78 (m, 2H), 2.24-2.50 (m, 3H), 2.02-2.21 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). |
| 294 |  | LCMS m/z [M+1]: 648.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.34 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.53-4.68 (m, 3H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.18-3.41 (m, 2H), 2.03-2.34 (m, 16H). |
| 295 |  | LCMS m/z [M+1]: 602.34<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.05 (d, *J* = 21.1 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 8.0, 5.4, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 9.2, 8.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.21 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 3.69 (dq, *J* = 13.6, 6.1 Hz, 2H), 3.56 – 3.48 (m, 4H), 3.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.22 (dddt, *J* = 43.6, 18.7, 12.0, 5.6 Hz, 8H), 1.66 (dd, *J* = 19.3, 18.1 Hz, 3H). |

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 296 |  | LCMS m/z [M+1]: 650.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.34 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.26-5.34 (m, 1H), 4.58 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.69-4.04 (m, 8H), 3.35-3.51 (m, 7H), 3.13-3.23 (m, 2H), 2.37-2.55 (m, 2H), 0.88-0.99 (m, 4H). |
| 297 |  | LCMS m/z [M+1]: 652.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.36 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.28-5.51 (m, 2H), 4.64 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.40-3.99 (m, 13H), 2.39-2.60 (m, 4H), 0.86-0.98 (m, 4H). |
| 299 |  | LCMS m/z [M+1]: 664.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.24 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.89-4.95 (s, 2H), 4.68-4.77 (m, 2H), 3.82-4.09 (m, 7H), 3.43-3.53 (m, 1H), 2.56-2.78 (m, 2H), 2.31-2.78 (m, 3H), 2.04-2.26 (m, 6H), 1.66-1.75 (m, 1H). |
| 300 |  | LCMS m/z [M+1]: 666.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.23 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 21.6, 14.0 Hz, 2H), 4.64-4.76 (m, 2H), 3.83-4.28 (m, 8H), 3.72 (s, 2H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.21-3.25 |

[3232]

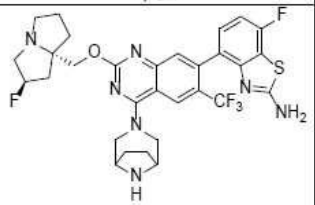
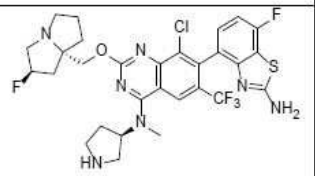
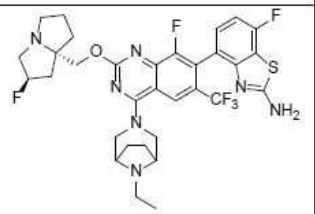
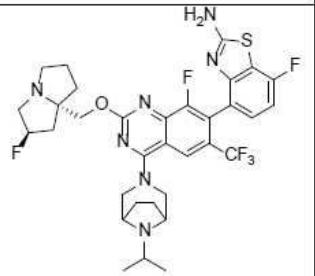
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| | | (m, 1H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.30-2.47 (m, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H). |
| 301 |  | LCMS m/z [M+1]: 656.32<br><br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.05 (s, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 9.5, 8.4 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 52.9 Hz, 1H), 4.67 – 4.52 (m, 2H), 4.53 – 4.40 (m, 2H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.85 – 3.67 (m, 3H), 3.64 – 3.51 (m, 3H), 2.55 – 2.35 (m, 2H), 2.32 – 2.11 (m, 4H), 1.97 (s, 4H). |
| 302 |  | LCMS m/z [M+1]: 634.35<br><br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.16 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 53.9 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 3H), 3.98 – 3.82 (m, 4H), 3.73 – 3.57 (m, 2H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 2.79 – 2.57 (m, 2H), 2.47 – 2.21 (m, 4H), 1.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). |
| 304 |  | LCMS m/z [M+1]: 648.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.31 (s, 1H), 7.17-7.29 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.62-3.73 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.16-3.30 (m, 4H), 1.84-2.58 (m, 14H), 1.58-1.74 (m, 2H). |
| 307 |  | LCMS m/z [M+1]: 632.2<br><br>$^1$HNMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8.49 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.84 – 4.73 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.36 – 4.11 (m, 7H), 3.73 (dtd, J = 14.4, 6.8, 3.1 Hz, 2H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 2.53 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.41 – 2.06 (m, 8H). |

[3233]

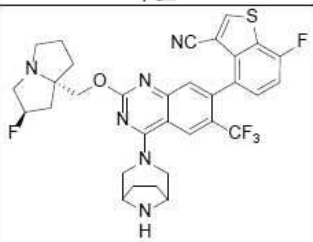
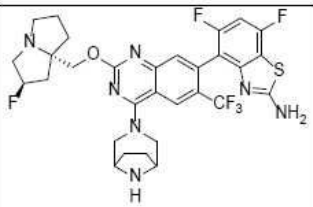
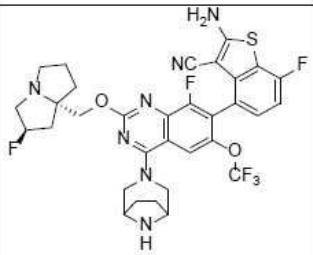
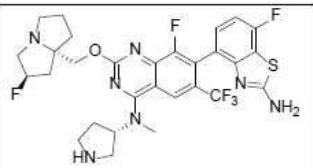
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 308 |  | LCMS m/z [M+1]: 660.2<br><br>$^1$HNMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8.21 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.75 – 4.64 (m, 2H), 4.20 – 3.96 (m, 5H), 3.75 – 3.64 (m, 2H), 3.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.39 – 2.05 (m, 10H), 1.93 (ddqt, J = 15.8, 12.5, 8.3, 4.0 Hz, 4H). |
| 309 |  | LCMS m/z [M+1]: 652.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.40 (s , 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 6.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.6 Hz, 1H) , 4.99-5.01 (m, 1H), 4.69-4.72 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 4H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.38-3.53 (m, 5H), 3.03-3.06 (m, 1H), 2.30-2.83 (m, 7H), 1.25-1.27 (m, 3H). |
| 311 |  | LCMS m/z [M+1]: 652.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.36 (s, 1H), 7.19-7.27 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.0Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 5.28-5.39 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.79-4.01 (m, 5H), 3.55 (s, 3H), 3.42-3.51 (m, 2H), 2.58-2.86 (m, 3H), 2.30-2.51 (m, 3H), 2.08-2.22 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.0 Hz, 3H). |
| 312 |  | LCMS m/z [M+1]: 664.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.37 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.17-5.30 (m, 1H), 3.75-4.12 (m, 6H), 3.61 (s, 3H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 3H), 2.09-2.21 (m, 1H), 0.91-1.29 (m, 4H). |

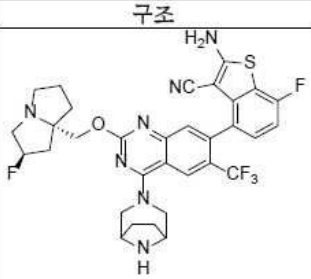
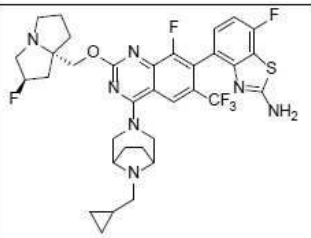
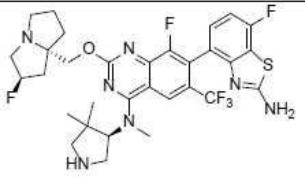
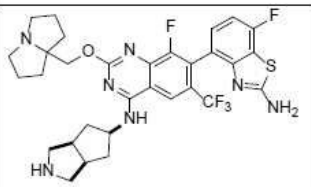
[3234]

[3235]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 313 |  | LCMS m/z [M+1]: 632.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.38 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15-7.31 (m, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 5.53 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.65-4.83 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 3.80-4.12 (m, 5H), 3.41-3.54 (m, 1H), 2.06-2.76 (m, 10H). |
| 314 |  | LCMS m/z [M+1]: 654.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.49 (s, 1H), 7.10-7.21 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.25-5.29 (m, 1H), 4.68-4.78 (m, 2H), 3.84-4.02 (m, 3H), 3.70-3.71 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.44-3.49 (m, 3H), 2.33-2.69 (m, 8H), 2.08-2.21(s, 1H). |
| 315 |  | LCMS m/z [M+1]: 678.4<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.17 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.00(t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.78-4.83 (m, 3H), 4.64-4.75 ( m, 2H), 4.19-4.32 (m, 2H), 3.82-4.10 (m, 5H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.17-3.27 (m, 1H), 2.54-2.76 (m, 2H) 2.08-2.50 (m, 8H), 1.40-1.52 (m, 3H). |
| 316 |  | LCMS m/z [M+1]: 692.4<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.18 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.78-4.88 (m, 2H), 4.68-4.72 (m, 2H), 4.22-4.52 (m, 2H), 3.83-3.11 (m, 5H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.53-2.76 (m, 2H), 2.02-2.47 (m, 8H), 1.43-1.54 (m, 6H). |

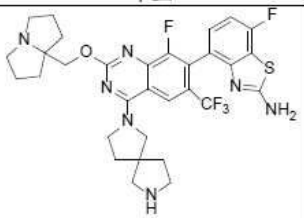
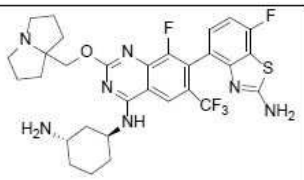
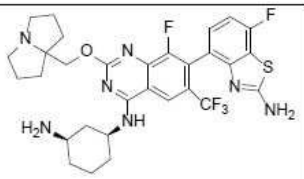
[3236]

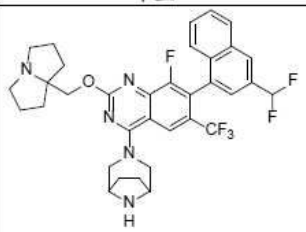
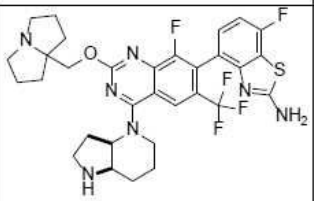
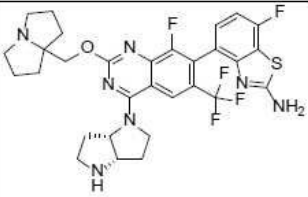
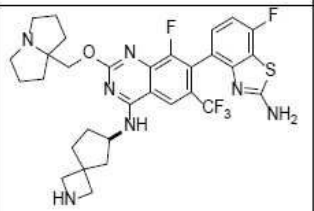
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 318 |  | LCMS m/z [M+1]: 641.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.62-4.72 (m, 3H), 4.21-4.29 (m, 2H), 3.88-4.06 (m, 6H), 3.41-3.52 (m, 1H), 2.02-2.72 (m, 10H). |
| 319 |  | LCMS m/z [M+1]: 650.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.37 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.88 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.63-4.84 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.86-3.99 (m, 5H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.31-2.45 (m, 3H), 2.05-2.19 (m, 5H). |
| 320 |  | LCMS m/z [M+1]: 690.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.79 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.62-4.76 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.84-4.07 (m, 5H), 3.47-3.48 (m, 1H), 2.55-2.74 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 3H), 2.09-2.12 (m, 5H). |
| 322 |  | LCMS m/z [M+1]: 638.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.37 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 5.28-5.37 (m, 1H), 4.55-4.79 (m, 2H), 3.81-4.06 (m, 4H), 3.61-3.73 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.37-3.51 (m, 3H), 2.52-2.77 (m, 3H), 2.26-2.49 (m, 4H), 2.09-2.12 (m, 1H). |

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 323 |  | LCMS m/z [M+1]: 656.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.32 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.58(d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.79-4.85 (m, 1H), 4.61-4.72 (m, 3H), 4.23-4.24 (m, 2H) ,3.85-4.01 (m, 5H), 3.47-3.50 (m, 1H), 2.58-2.71 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 3H), 2.10-2.19 (m, 5H). |
| 324 |  | LCMS m/z [M+1]: 704.4<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.18 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.79-4.84 (m, 3H), 4.65-4.78 (m, 2H), 4.31-4.43 (m, 2H), 3.82-4.15 (m, 5H), 3.15-3.43 (m, 1H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.54-2.79 (m, 2H), 2.06-2.47 (m, 8H) 1.16-1.26 (m, 1H), 0.79-0.86 (m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H). |
| 325 |  | LCMS m/z [M+1]: 665.4<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.44 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 6.99 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 50.8 Hz, 1H), 5.03-5.11 (m, 1H), 4.69-4.71 (m, 2H), 3.62-3.99 (m, 10H), 3.45-3.48 (m, 1H), 2.46-2.64 (m, 2H), 2.15-2.38 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.23 (s, 3H). |
| 326 |  | LCMS m/z [M+1]: 646.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) 8.69 (s , 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 4.74-4.80 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.27-3.32 (m, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.10-2.37 (m, 8H), 1.68 (s, 2H),1.30 (s, 1H). |

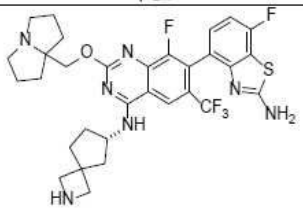
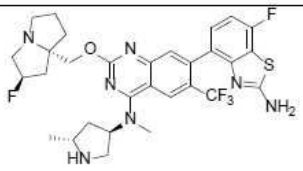
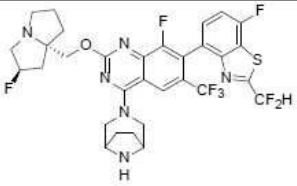
[3237]

[3238]

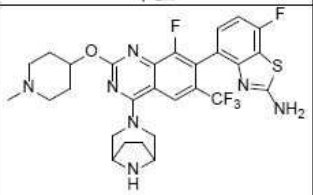
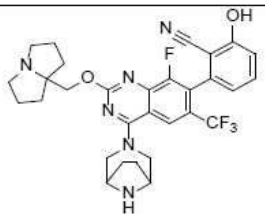
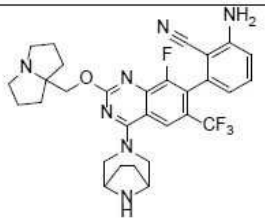
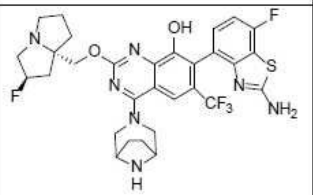
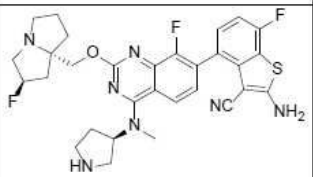
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 327 |  | LCMS m/z [M+1]: 646.2<br><br>$^1$H NMR (500 MHz, $CD_3OD$) δ 8.50 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 4.76 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 4.31 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 3.72 (dt, J = 11.9, 6.5 Hz, 2H), 3.58 – 3.36 (m, 4H), 3.29 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.40 – 2.07 (m, 10H). |
| 328 |  | LCMS m/z [M+1]: 634<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.70 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 4.70-4.71 (m, 3H), 3.66-3.69 (m, 3H), 3.21-3.32 (m, 3H), 1.86-2.33 (m, 15H). |
| 329 |  | LCMS m/z [M+1]: 634<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) 8.65 (s, 1H),7.24-7.28 (m, 1H),7.03-7.07 (m, 1H), 4.71-4.72 (m, 2H), 4.78-4.79 (m, 1H), 3.70-3.72 (m, 2H), 3.27-3.28 (m, 3H), 2.48-2.51 (m, 1H), 2.31-2.35 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 6H), 1.44-1.65 (m, 5H). |
| 330 |  | LCMS m/z [M+1]: 688.4<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.14 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.63-4.80 (m, 2H), 4.37-4.59 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.89-3.97 (m, 3H), 3.31-3.62 (m, 5H), 2.38-2.41 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 4H), 0.84-0.96 (m, 4H). |

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 331 |  | LCMS m/z [M+1]: 642.3<br><br>1H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.28 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.71 (m, 3H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.00 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.78-4.86 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.22-4.34 (m, 2H), 3.92-4.09 (m, 2H), 3.61-3.77 (m, 2H), 3.18-3.30 (m, 2H), 1.97-2.39 (m, 12H). |
| 332 |  | LCMS m/z [M+1]: 646<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, CD3OD) 8.23 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H),7.04-7.09 (m, 1H), 5.13-5.15 (m, 1H), 4.70-4.71 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 2H), 3.71-3.77 (m, 4H), 3.50-3.51 (m, 1H), 3.29-3.31 (m, 1H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.01-2.37 (m, 11H), 1.87-1.89 (m, 1H). |
| 333 |  | LCMS m/z [M+1]: 632<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) 8.46-8.48 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.48-4.58(m, 4H), 3.71-3.73 (m, 1H), 3.70-3.71 (m, 2H), 3.68-3.69 (m, 1H), 3.36-3.50 (m, 2H), 3.27-3.29 (m, 2H), 2.33-2.34 (m, 1H), 2.30-2.31 (m, 2H), 2.10-2.31 (m, 7H). |
| 334 |  | LCMS m/z [M+1]: 646<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.62 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 6.99-7.21 (m, 1H), 4.70-7.84 (m, 5H), 4.00-4.15 (m, 3H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.26-3.28 (m, 3H), 2.62-2.68 (m, 1H), 1.30-2.33 (m, 11H). |

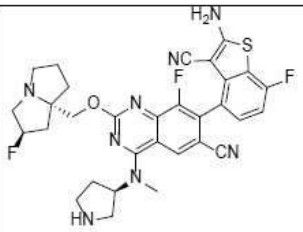
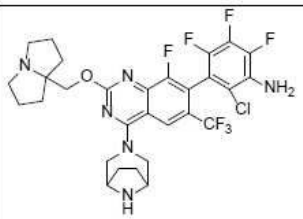
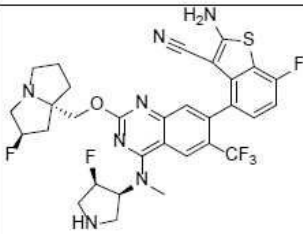
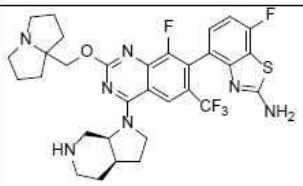
[3239]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 335 |  | LCMS m/z [M+1]: 646<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.62 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 6.99-7.21 (m, 1H), 4.70-7.84 (m, 5H), 4.00-4.15 (m, 3H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.26-3.28 (m, 3H), 2.62-2.68 (m, 1H), 1.30-2.33 (m, 11H). |
| 336 |  | LCMS m/z [M+1]: 634.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.53 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.97 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.45-5.64 (m, 2H), 4.66-4.73 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.87-3.99 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.45-3.50 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 3H), 2.18-2.46 (m, 5H), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 3H). |
| 337 |  | LCMS m/z [M+1]: 686.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.14 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.73 (m, 2H), 4.54-4.57 (m, 1H), 4.40-4.43 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.06-4.07 (m, 2H), 3.75-3.96 (m, 6H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.20-3.21 (m, 2H), 2.03-2.02 (m, 4H), 0.99 (s, 2H), 0.89 (s, 2H). |
| 339 |  | LCMS m/z [M+1]: 685.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.23 (s, 1H), 7.61-7.72 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.74-4.83 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.23-4.27 (m, 2H), 3.79-4.06 (m, 5H), 3.41-3.53 (m, 1H), 2.52-2.79 (m, 2H), 2.27-2.48 (m, 3H), 1.95-2.26 (m, 5H). |

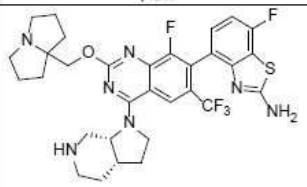
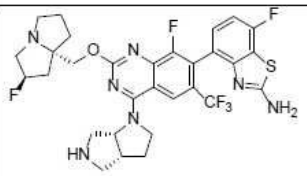
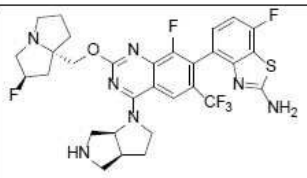
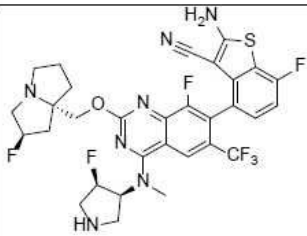
[3240]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 340 |  | LCMS m/z [M+1]: 606.0<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.2 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.07-5.06 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 3.66 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (s, 2H), 1.78-1.71 (m, 6H). |
| 341 |  | LCMS m/z [M+1]: 583.1<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.67 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.45 (d, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.69-4.46 (m, 4H), 4.20 (d, 2H), 3.93 (d, 1H), 3.79 (d, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.23-3.22 (m, 2H), 2.20-1.87 (m, 10H) |
| 342 |  | LCMS m/z [M+1]: 582.4<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, CD$_3$OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 6.96-6.98 (m, 1H), 6.63-6.64 (m, 1H), 4.69-4.73 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.97-3.98 (t, 2H), 3.70-3.72 (m, 2H), 3.30-3.32 (m, 3H), 2.35-2.37 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 10H). |
| 343 |  | LCMS m/z [M+1]: 648.5<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, CD$_3$OD) δ 8.12 (s, 1H, 7.26-7.28 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 5.36-5.38 (m, 1H), 5.25 (s, 0.5H), 5.11 (s, 0.5H), 4.28-4.31 (m, 3H), 3.81-4.04 (m, 6H), 1.92-2.22 (m, 8H), 1.79-1.84 (m, 2H), 1.60-1.66 (m, 2H). |
| 344 |  | LCMS m/z [M+1]: 594.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, CD$_3$OD) δ 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.17-5.23 (m, 1H), 4.78-4.81 (m, 1H), 4.59-4.66 (m, |

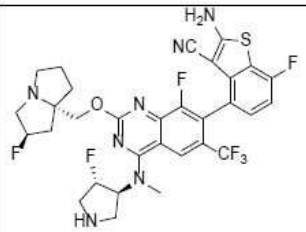
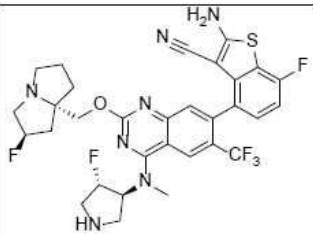
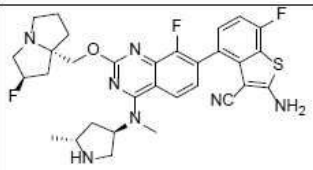
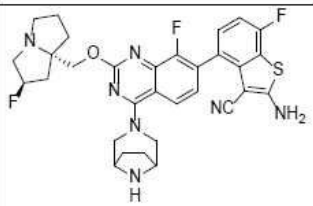
[3241]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| | | 1H), 3.83-3.98 (m, 5H), 3.51 (s, 3H), 3.43-3.50 (m, 3H), 2.32-2.62 (m, 8H). |
| 345 |  | LCMS m/z [M+1]: 619.0<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.52 (s, 1 H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 5.64 (s, 0.57 H), 5.51 (s, 0.57 H), 5.39-5.34 (m, 2H), 4.81-4.64 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 3H), 3.69 (t, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.51-3.43 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.04 (t, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.62 (t, 1H). |
| 346 |  | LCMS m/z [M+1]: 645.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.78 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.04 (t, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.38-1.99 (m, 12H). |
| 347 |  | LCMS m/z [M+1]: 662.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.54-8.56 (m , 1H),7.60 (s , 1H) 7.01-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.15-5.25 (m, 1H), 4.61-4.74(m, 2H), 3.65-4.05 (m, 10H), 3.47-3.48 (m, 1H), 2.19-2.64 (m, 6H). |
| 348 |  | LCMS m/z [M+1]: 646.1<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.15-4.17 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.64-3.83 (m, 5H), 3.20-3.29 (m, 3H), 2.73-2.75 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 11H). |

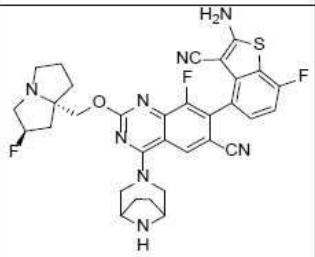
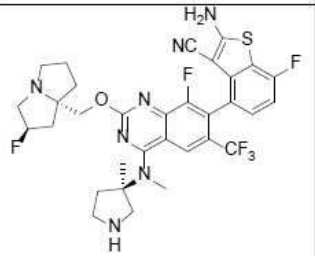
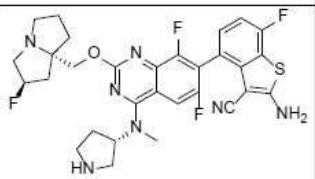
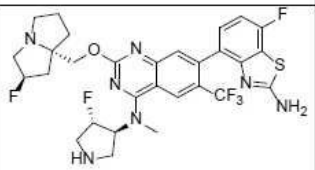
[3242]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 349 |  | LCMS m/z [M+1]: 646.1<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 4.44-4.69 (m, 2H), 4.20-4.44 (m, 1H), 4.17-4.19 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 4H), 3.32-3.36 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 5H), 2.71-2.74 (m, 1H), 2.02-2.34 (m, 10H). |
| 351 |  | LCMS m/z [M+1]: 650.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.46 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 5.21 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.32-4.49 (m, 3H), 3.79-3.80 (m, 1H), 3.49-3.66 (m, 4H), 3.23-3.27 (m, 4H), 2.15-2.44 (m, 7H). |
| 352 |  | LCMS m/z [M+1]: 650.1<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.47 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.20 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.32-4.46 (m, 3H), 3.79-3.80 (m, 1H), 3.46-3.63 (m, 4H), 3.25-3.29 (m, 4H), 2.11-2.41 (m, 7H). |
| 353 |  | LCMS m/z [M+1]: 680.3<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.41 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 53.2 Hz, 1H), 5.26-5.35 (m, 1H), 4.62-4.78 (m, 2H), 3.78-4.06 (m, 7H), 3.67 (s, 3H), 3.42-3.54 (m, 1H), 2.12-2.71 (m, 6H). |
| 354 |  | LCMS m/z [M+1]: 638.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.19 – 7.27 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 5.25 – 5.39 (m, 1H), 4.70 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 3.84 – 4.09 (m, 5H), 3.73 – 3.82 (m, 2H), |

[3243]

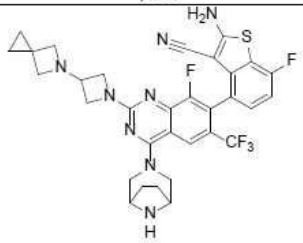
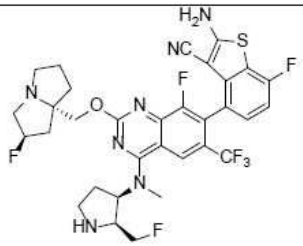
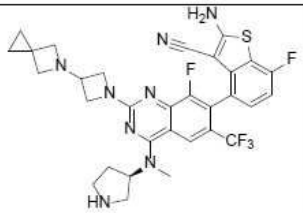
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| | | 3.68 (s, 3H), 3.42 – 3.51 (m, 1H), 2.57 – 2.78 (m, 2H), 2.28 – 2.49 (m, 3H), 2.14 – 2.25 (m, 1H). |
| 355 |  | LCMS m/z [M+1]: 680.2<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 5.88 (d, J = 52.4 Hz, 1H),5.55 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.98-5.13 (m, 2H), 4.65-4.82 (m, 2H), 4.11-4.25 (m, 1H), 3.71-4.06 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 3.41-3.52 (m, 1H), 2.55-2.72 (m, 2H), 2.27-2.48 (m, 3H), 2.02-2.21 (m, 1H). |
| 356 |  | LCMS m/z [M+1]: 662.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.51 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.18 (dd, J= 8.4, 5.6Hz, 1H), 6.98 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 5.73 (d, J=52.8Hz, 1H), 5.45 (d, J=53.4 Hz, 1H), 5.01-5.10 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.71-3.90 (m, 2H), 3.30-3.67 (m, 8H), 3.22-3.29 (m, 1H), 2.04-2.60 (m, 6H). |
| 357 |  | LCMS m/z [M+1]: 608.4<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.08 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.03-7.08 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.38-5.40 (m, 1H), 4.58-4.78 (m, 2H), 5.58-5.69 (m, 1H), 3.87-4.20 (m, 6H), 3.45-3.54 (m, 4H), 2.24-2.62 (m, 8H), 1.66 (s, 3H) |
| 358 |  | LCMS m/z [M+1]: 606.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 7.4, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 53.6 Hz, 1H), 4.60-4.83 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 3.83-4.09 (m, 5H), 3.44-3.54 (m, 1H), 2.45-2.78 (m, |

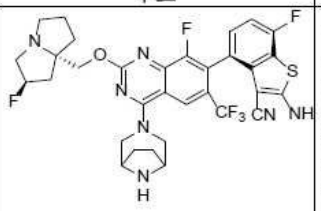
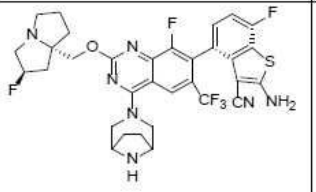
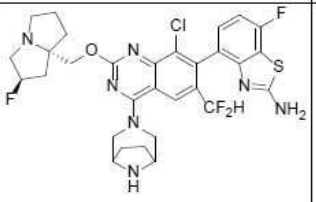
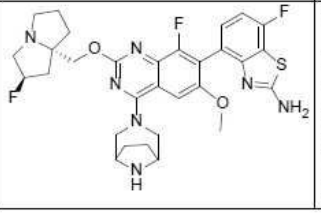
[3244]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| | | 3H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.09-2.24 (m, 5H). |
| 359 |  | LCMS m/z [M+1]: 631.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, 1H), 7.42-7.43 (m, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.40-6.55 (m, 2H), 5.73-5.77 (m, 1H), 5.35-5.36 (m, 0.5H), 5.34-5.35 (m, 0.5H), 5.20-5.26 (m, 1H), 4.47-4.55 (m, 2H), 3.98-4.23 (m, 3H), 3.64-3.72 (m, 4H), 3.34-3.60 (m, 4H), 3.14 (s, 1H), 2.03-2.50 (m, 6H), 1.27 (s, 1H). |
| 360 |  | LCMS m/z [M+1]: 676.2<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.31 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.59-4.80 (m, 2H), 3.80-4.05 (m, 5H), 3.42-3.64 (m, 6H), 2.56-2.76 (m, 3H), 2.31-2.51 (m, 4H), 2.10-2.21 (m, 1H), 1.80 (s, 3H). |
| 361 |  | LCMS m/z [M+1]: 612.4<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.82 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.06 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.19-5.23 (m, 1H), 4.64-4.78 (m, 2H), 3.79-3.96 (m, 4H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 6H), 2.16-2.63 (m, 8H). |
| 362 |  | LCMS m/z [M+1]: 638.3<br><br>$^1$HNMR(400 MHz, CD3OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 1H), 5.87 (d, J = 58.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.98-5.12 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.66-4.25 (m, 7H). 3.64 (s, 3H), 3.44-3.52 (m, 1H), 2.55-2.75 (m, 2H), 2.30-2.47 (m, 3H), 2.10-2.23 (m, 1H). |

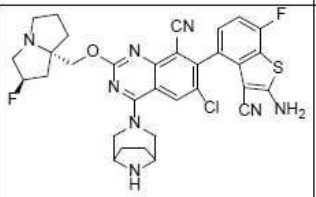
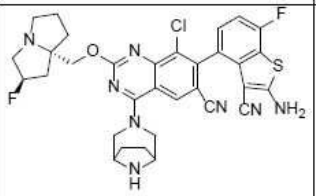
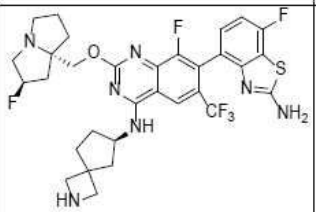
[3245]

[3246]

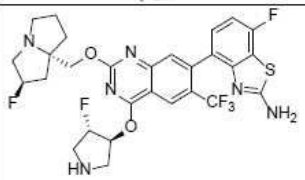
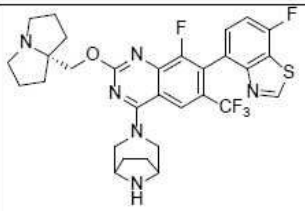
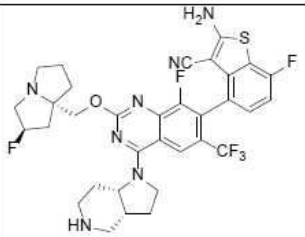
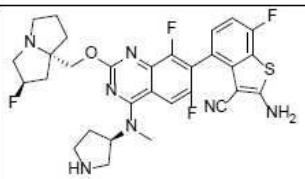
| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 363 |  | LCMS m/z [M+1]: 653.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.00 (s, 1H), 7.19 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 4.54-4.68 (m, 5H), 4.21-4.35 (m, 8H), 3.84 (dd, J= 26.0, 14.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 4H), 0.86 (s, 4H). |
| 364 |  | LCMS m/z [M+1]: 694.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8.37 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.20-5.42 (m, 2H), 4.96-5.08 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.36-3.44 (m, 5H), 2.98-3.21 (m, 3H), 1.92-2.52 (m, 8H). |
| 365 |  | LCMS m/z [M+1]: 614.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.16 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.15-5.22 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 3H), 4.35 (s, 3H), 4.25-4.32 (m, 3H), 3.84 (dd, J=21.6, 9.6 Hz, 1H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 5H), 2.34-2.62 (m, 2H), 0.86 (s, 4H). |

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 366 |  | LCMS m/z [M+1]: 674.3<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.13 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.0Hz, 1H), 5.36 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.59-3.81 (m, 4H), 3.19-3.30 (m, 2H), 2.91-3.15 (m, 1H), 2.99-3.12 (m, 1H), 2.11-2.42 (m, 3H), 1.93-2.10 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 5H). |
| 367 |  | LCMS m/z [M+1]: 674.3<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.13 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 7.02(t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.33(d, J = 53.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.25(d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.59-3.81 (m, 4H), 3.21-3.45 (m, 3H), 2.95-3.14 (m, 1H), 2.12-2.48 (m, 3H), 1.97-2.10 (m, 2H), 1.78-1.96 (m, 5H). |
| 368 |  | LCMS m/z [M+1]: 648.40<br><br>$^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.23 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 55.0 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 51.9 Hz, 1H), 4.82 – 4.70 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 4.14 – 3.91 (m, 5H), 3.49 (s, 1H), 2.80 – 2.59 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.37 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.14 (s, 5H). |
| 369 |  | LCMS m/z [M+1]: 612.45<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.30 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.69 – 5.42 (m, 1H), 4.80 – 4.61 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.11 – 3.74 (m, 7H), 3.54 – 3.40 (m, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.61 – 2.25 (m, 5H), 2.16 (s, 5H). |

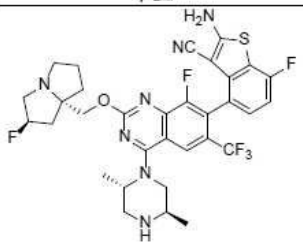
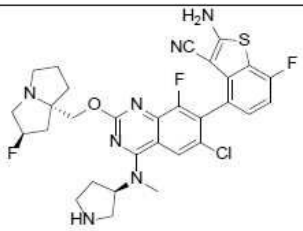
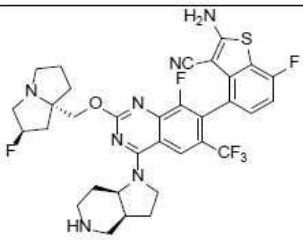
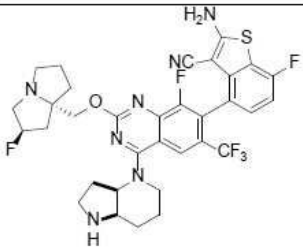
[3247]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 370 |  | LCMS m/z [M+1]: 632.43<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.10 (s, 1H), 7.27 (dd, $J$ = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, $J$ = 9.2, 8.5 Hz, 1H), 6.61 (t, $J$ = 55.0 Hz, 1H), 5.57 (d, $J$ = 51.6 Hz, 1H), 4.80 – 4.70 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.03 – 3.94 (m, 4H), 3.93 – 3.82 (m, 2H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 2.83 – 2.69 (m, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.48 – 2.29 (m, 3H), 2.23 – 2.06 (m, 5H). |
| 371 |  | LCMS m/z [M+1]: 647.25<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 8.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (t, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 5.73 – 5.39 (m, 1H), 4.76 – 4.70 (m, 3H), 4.28 – 4.20 (m, 2H), 3.98 – 3.86 (m, 4H), 3.72 – 3.63 (m, 2H), 3.57 – 3.46 (m, 1H), 2.70 – 2.58 (m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 3H), 2.16 – 2.07 (m, 5H). |
| 372 |  | LCMS m/z [M+1]: 647.24<br><br>$^1$HNMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 7.85 (s, 1H), 7.19 (dd, $J$ = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.00 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 5.58 (d, $J$ = 52.0 Hz, 1H), 4.75 – 4.59 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.02 – 3.71 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 2.79 – 2.59 (m, 2H), 2.42 (d, $J$ = 34.2 Hz, 3H), 2.04 (s, 5H). |
| 373 |  | LCMS m/z [M+1]: 646<br><br>$^1$H NMR (400 MHz, CD30D) δ 8.62 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 6.99-7.21 (m, 1H), 4.70-7.84 (m, 5H), 4.00-4.15 (m, 3H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.26-3.28 (m, 3H), 2.62-2.68 (m, 1H), 1.30-2.33 (m, 11H). |

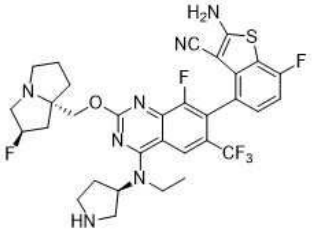
[3248]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 374 |  | LCMS m/z [M+1]: 625.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.53 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 6.93 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.86-5.89 (m, 1H), 5.45 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.37-4.43 (m, 2H), 3.62-3.66 (m, 1H), 3.36-3.57 (m, 5H), 3.07-3.23 (m, 2H), 1.96-2.44 (m, 6H). |
| 375 |  | LCMS m/z [M+1]: 617.2<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$): δ 9.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.56 (dd, J= 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.75-4.83 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.94-4.01 (m, 2H), 3.68 (t, J= 6 Hz, 2H), 3.25-3.29 (m, 1 H), 2.30-2.35 (m, 2 H), 2.10-2.29 (m, 10 H). |
| 376 |  | LCMS m/z [M+1]: 688.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 5.63 (s, 0.5H), 5.51 (s, 0.5H), 4.50-4.65 (m, 3H), 4.02 -4.04 (m, 1H), 3.85-3.87 (m, 3H), 3.42-3.45 (m, 3H), 3.22-3.25 (m, 4H), 2.17-2.81 (m, 10H). |
| 377 |  | LCMS m/z [M+1]: 612.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.83 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.16-5.25 (m, 1H), 4.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.77-4.02 (m, 4H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.34-3.45 (m, 6H), 2.28-2.68 (m, 7H), 2.10-2.21 (m, 1H). |

[3249]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 378 |  | LCMS m/z [M+1]: 676.3<br><br>1H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.23 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.66-4.80 (m, 3H), 3.82-4.16 (m, 6H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 2.56 -2.79 (m, 2H), 2.30-2.51 (m, 3H), 2.11-2.24 (m, 1H), 1.55-1.65 (m, 3H), 1.41-1.52 (m, 3H). |
| 379 |  | LCMS m/z [M+1]: 628.3<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.15 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57(d, J = 50.8 Hz, 1H), 5.21-5.32 (m, 1H), 4.66-4.79 (m, 2H), 3.64-4.04 (m, 6H), 3.45-3.54 (m, 5H), 2.10-2.73(m, 8H). |
| 380 |  | LCMS m/z [M+1]: 688.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.51 (s, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 5.56 (s, 0.5H), 5.43 (s, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 3H), 4.21 (s, 1H), 3.67-3.74 (m, 3H), 3.47-3.50 (m, 3H), 3.41-3.43 (m, 4H), 2.05-2.59 (m, 10H). |
| 381 |  | LCMS m/z [M+1]: 688.1<br><br>$^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.22 (s, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 5.65 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 5.17 (d, 1H), 4.65-4.82 (m, 2H), 3.99 (d, 4H), 3.62-3.74 (m, 2H), 3.49-3.54 (m, 2H), 2.43-2.75 (m, 5H), 2.31-2.41 (m, 2H), 1.94-2.25 (m, 6H). |

[3250]

| 화합물 번호 | 구조 | 분석 데이터 |
|---|---|---|
| 382 |  | LCMS m/z [M+1]: 676.2 |

[3251]

[3252] **생물학적 실시예 1: SPR에 의한 RAS 리간드에 대한 화합물의 결합 친화도의 결정**

[3253] RAS 리간드에 대한 본 개시내용의 화합물의 친화도는 Biacore S200(GE Healthcare Life Sciences) 기기를 사용하는 표면 플라스몬 공명(SPR) 결합 분석을 사용하여 평가되었다. SPR 결합 분석은 다음 시약 및 프로토콜을 사용하였다:

[3254] *완충액 준비*: 0.5L를 만들기 위하여 20mM Hepes, 150mM NaCl, 5mM $MgCl_2$, 1mM TCEP, 0.05% P20 및 5μM 뉴클레오타이드에 대해서 필요한 양의 스톡을 첨가한다. pH를 7.4로 조정한 다음, 0.2μm 셀룰로스 아세테이트 멤브레인을 통해 1.05xFilter의 부피를 최대 475mL까지 되게 한다. DMSO 무함유 완충액 1.05배로 일정 부피의 완충액을 제거하고 따로 보관한다. 적절한 부피의 DMSO를 첨가하여 최종 농도 5% DMSO로 완충시킨다.

[3255] *칩 준비*: 5% DMSO 완충액으로 2배 프라이밍한다. 시스템을 하루 종일 대기 상태로 흐르게 한다.

[3256] *샘플 제조*: 스크리닝될 최고 화합물 농도의 100% DMSO에 20배 화합물 용액을 만든다(최종 100μM 화합물의 경우

2mM). DMSO 없는 적절한 양의 1.05배 완충액을 첨가하여 5% DMSO를 제공하고 피펫팅으로 혼합한다. 샘플을 18,000×g 5분 25℃에서 원심분리한다. 필요한 농도에 대해서 최고 농도로부터 5% DMSO 실행 완충액으로 적절한 연속 희석을 행한다. DMSO가 없는 완충액을 사용하여 5.8% DMSO 및 4.5% DMSO 용매 교정 용액을 준비한다. 200 μL 4.5%, 500 μL 5.8% 및 400 μL 4.5%, 300 μL 5.8%를 혼합하여 두 번 더 용매 보정을 행한다.

[3257] *Avi-태그부착 단백질의 포착*: 단백질 스톡을 얼음 위에서 해동시키고, 일회용 크기로 분취하고, 향후 사용을 위해 -80℃에서 냉동시킨다. 단백질(avi-KRAS WT, avi-KRAS-G12D, avi-KRAS-G12V, 또는 avi-RhoA)을 20 μg/mL로 적절하게 희석하여 5% DMSO 버퍼에서 시작한다. 12초의 접촉 시간에 10 μL/min으로 수동 주입한다. 원하는 수준의 포착된 단백질을 달성하기 위해 흐름 및 또는 접촉 시간을 조정한다. 원하는 수준의 단백질이 포착되면, 신호를 안정화하기 위해 10분 동안 흐르게 한다.

[3258] *일반적 결합 수준 스크리닝 방법*: 바인딩 스크린 폴더의 Fragment/LMW 하위폴더에서 LMW 스크린 주형을 선택한다. 30 μL/min 고성능 주입, 60초 접촉 및 해리 시간, 캐리오버 제어, 각 주입마다 50% DMSO로 추가 세척. 15회의 시동 사이클을 거쳐 조건 조정한다. 화합물 샘플 전후의 대조군 샘플. GppNHp 로딩된 KRAS의 경우, 대조군은 20 μM Raf1 RBD 도메인이다. 실행 완충액과 일치하도록 이 샘플을 최종 5% DMSO로 조정한다. 이 과정은 실험당 단일 칩을 사용하여 25℃의 온도에서 수행된다.

[3259] *결합 친화도 결정*: 결합 수준 스크린으로부터 선택된 화합물은 결합 친화도($K_D$)를 결정하기 위해 용량 반응에서 평가된다. 화합물의 연속 희석액을 준비하고 60초의 접촉 및 해리 시간과 함께 30 μL/min의 유속을 사용하여 센서 칩 위에 주입한다. 센서그램을 이중 참조한 후, 각 농도에서 화합물 결합의 총 수준을 계산한다. 정상 상태 결합 친화도는 BIAevaluation 소프트웨어를 사용하여 제한된 Rmax와 1:1 상호작용을 가정하는 Langmuir 결합 모델로 계산된다.

[3260] **생물학적 실시예 2: RAS-효과기 결합 HTRF 방해 검정**

[3261] 단백질:단백질 상호작용(PPI) 균질 시간 분해 형광(HTRF) 검정을 사용하여 KRAS 단백질 및 효과기(RAF1 또는 PIK3CA) 결합 파괴에서 본 개시내용의 화합물의 유효성을 결정하였다.

[3262] HTRF 검정은 다음 시약과 단백질을 사용하였다: 375nM Avi-KRAS G12D/Q25A(1-169) GppNHp/3xFLAG-PI3KCA(157-299); 100nM Avi-KRAS G12D(1-169) GppNHp/RAF1 RBD-3xFLAG(52-151); 35nM Avi-PI3K RBD CA-3xFLAG; 검정 완충액: 50mM Tris pH 7.5, 100mM NaCl, 5mM $MgCl_2$, 0.1% BSA, 0.01% Tween, 1mM TCEP, 10% DMSO; 비드 완충액: 50mM Tris pH 7.5, 0.01% Tween 20; 검정 부피: 20 μL(384웰 플레이트-낮은 부피 형식); 및 화합물 적정: 100 내지 0.02 μM, 3배 희석계열.

[3263] HTRF 검정은 다음 프로토콜을 사용하였다:

[3264] 화합물을 다음 용량 반응 설정으로 Echo(모델 555)를 사용하여 검정 플레이트(384-웰, Grenier Bione #784075)에 분배하였다: 200nL 최종 부피, 10-점 희석 계열로서 100 μM로 적정. 단백질 혼합물을 검정 완충액에 준비하고, 플레이트에 웰당 10 μL로 분배한 다음, 실온에서 700 rpm으로 진탕하면서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 시약 혼합물을 준비하고, 플레이트에 웰당 10 μL로 분배한 다음, 실온에서 700 rpm으로 진탕하면서 1시간 동안 인큐베이션하였다.

[3265] 플레이트는 다음 설정을 사용하여 Envision 플레이트 리더 상에서 분석하였다: 여기 320nM, 대역폭 75nM; 방출 615nM, 대역폭 85nM, 이득 100%, 플래시 100, 지연 60 μs. 데이터는 활성 백분율로 보고되었고, DMSO는 100%였다. 데이터는 Prism 8을 사용하여 플로팅하고 분석하였다. 본 명세서에 기재된 선택된 화합물의 SPR Kd, 생화학적 Raf1-KRAS G12D-GppNHP 및 PI3KCA-KRAS G12D/Q25A-GppNHp 방해 검정 $IC_{50}$은 표 10에 나타낸다.

[3266] **생물학적 실시예 3. 세포-기반 pERK HTRF 검정**

[3267] pERK 검정(Perkin Elmer)을 사용하여 세포에서 KRAS G12D 단백질/효과기 신호전달을 방해하는 화합물의 효과를 결정하였다.

[3268] 제1일에, 세포(GP2d)를 80 μl 완전 성장 배지(DMEM, 10% FBS)에 $3\times10^4$개 세포/웰로 96-웰 플레이트에 파종하였다.

[3269] 제2일에, 세포를 0.25% DMSO에서 화합물로 처리하였다. 소프 플레이트는 최종 검정 농도의 5-배로 배지에 희석된 화합물로 생성되었다. 화합물을 1 μM에서 시작하여, 농도 간 반 로그 희석을 사용하여 9-점 농도 곡선에서

실행하였다. 20 μL를 세포 플레이트에 옮겼다(웰의 최종 부피는 100 μL였다). 배지를 흡인하고 모든 웰(웰당 50 μl)에 용해 완충액을 1배 보충한 키트를 첨가함으로써 60분 인큐베이션 후에 플레이트를 수거하였다. 이어서, 플레이트를 플레이트 진탕기에 놓고, 850 rpm으로 추가의 30분 동안 인큐베이션하였다.

[3270] 항체 혼합물 용액은, 검출 완충액이 공급된 키트에서 분취된 d2 및 Eu 크립테이트 항체를 1:20으로 희석시킴으로써 제조하고, 희석된 항체 용액(1:1 v:v)을 혼합한다. 이어서, 384-웰 검출 플레이트(Perkin Elmer; 6008230)에 이 용액 4 μL를 첨가한다.

[3271] 샘플을 위아래로 피펫팅하여 균질화한 후 96-웰 세포 배양 플레이트로부터 항체 용액이 포함된 HTRF 384웰 검출 플레이트의 두 웰로 옮겼다(세포 용해물 16 μL). 플레이트를 원심분리하고(1분 동안 524g), 실온에서 4 내지 24시간 동안 인큐베이션하였다. 최대 신호는 4시간 인큐베이션 시간 후에 도달하고 24시간의 기간에 걸쳐서 안정적으로 유지된다. 따라서 인큐베이션 4 내지 24시간 사이에 판독을 행할 수 있다. 플레이트를 재차 원심분리하고(1분 동안 524*g*), 이어서 다음 설정을 사용하여 EnVision 플레이트 리더에서 분석하였다: 여기 320nm, 대역폭 75nm; 방출 615nm, 대역폭 85nm; 이득; 100%; 플래시; 100; 지연 60 μs.

[3272] 표 10은 생물학적 실시예 1 내지 3에 기재된 검정을 사용하여 선택된 화합물에 대해서 생물학적 특성규명 데이터를 포함한다. KRAS G12D 결합 친화도의 경우: A: $K_D \leq 0.1\ \mu M$; B: $0.1\ \mu M < K_D \leq 1\ \mu M$; C: $1\ \mu M < K_D \leq 10\ \mu M$; D: $10\ \mu M < K_D \leq 30\ \mu M$. Raf1-KRAS G12D-GppNHP 및 PI3KCA-KRAS G12D/Q25A-GppNHp 방해 검정의 경우: A: $IC_{50} \leq 0.1\ \mu M$; B: $0.1\ \mu M < IC_{50} \leq 1\ \mu M$; C: $1\ \mu M < IC_{50} \leq 10\ \mu M$; D: $10\ \mu M < IC_{50} \leq 30\ \mu M$. GP2d pERK HTRF 검정의 경우: A: $IC_{50} \leq 0.1\ \mu M$; B: $0.1\ \mu M < IC_{50} \leq 1\ \mu M$; C: $IC_{50} > 1\ \mu M$. 표 내의 공백은 화합물이 표시된 검정에서 테스트되지 않았음을 나타낸다.

*표 10*

**본 개시내용의 선택된 화합물의 생물학적 특성규명.**

| 화합물 번호 | GDP KRAS G12D 결합 친화도 | GppNHp KRAS G12D 결합 친화도 | Raf1-GppNHp-KRAS G12D 방해 | PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A 방해 | pERK-Gp2D-1 시간 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | C | D | D | D | |
| 5 | C | D | D | D | |
| 46 | C | D | D | D | |
| 47 | C | D | D | D | |
| 49 | A | C | C | C | |
| 53 | A | C | D | D | |
| 54 | B | C | C | C | |
| 55 | A | C | C | C | |
| 56 | B | D | D | D | |
| 59 | | C | D | D | |
| 60 | | D | D | D | |
| 61 | | C | C | C | |
| 62 | | D | D | D | |
| 63 | | D | D | D | |
| 64 | | | D | D | |
| 65 | | | D | D | |
| 66 | | | D | D | |
| 67 | | | D | D | |

[3273]

[3274]

| 화합물 번호 | GDP KRAS G12D 결합 친화도 | GppNHp KRAS G12D 결합 친화도 | Raf1-GppNHp-KRAS G12D 방해 | PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A 방해 | pERK-Gp2D-1 시간 |
|---|---|---|---|---|---|
| 68 | | | D | D | |
| 69 | | | D | D | |
| 70 | | | C | D | |
| 71 | | | D | D | |
| 73 | | | C | D | |
| 74 | | D | D | D | |
| 75 | | | C | D | |
| 76 | | | D | D | |
| 77 | | B | C | C | |
| 78 | | | D | D | |
| 80 | | | D | D | |
| 81 | | | D | D | |
| 82 | | | C | C | |
| 83 | | | C | C | |
| 84 | | | D | D | |
| 85 | | | D | D | |
| 86 | | | D | D | |
| 87 | | | D | D | |
| 88 | | | D | D | |
| 89 | | B | C | C | |
| 90 | | | D | D | |
| 91 | | | C | C | |
| 92 | | | D | D | |
| 93 | | | D | D | |
| 94 | | | D | D | |
| 95 | | | D | D | |

[3275]

| 화합물 번호 | GDP KRAS G12D 결합 친화도 | GppNHp KRAS G12D 결합 친화도 | Raf1-GppNHp-KRAS G12D 방해 | PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A 방해 | pERK-Gp2D-1 시간 |
|---|---|---|---|---|---|
| 96 | | | D | D | |
| 97 | | | C | D | |
| 98 | | | C | C | |
| 99 | | | C | D | |
| 100 | | | D | D | |
| 101 | | | D | D | |
| 102 | | | D | D | |
| 103 | | | D | D | |
| 104 | | | D | D | |
| 105 | | | D | D | |
| 106 | | | C | C | |
| 107 | | | D | D | |
| 108 | | | D | D | |
| 109 | | | D | D | |
| 112 | | | C | C | |
| 113 | | | B | C | |
| 114 | | | C | C | |
| 115 | | | C | C | |
| 116 | | | C | C | |
| 119 | | | C | C | |
| 120 | A | A | B | B | C |
| 122 | | | C | C | |
| 123 | | | C | C | |
| 124 | | | D | D | |
| 125 | | | D | D | |
| 126 | | | C | C | C |

[3276]

| 화합물 번호 | GDP KRAS G12D 결합 친화도 | GppNHp KRAS G12D 결합 친화도 | Raf1-GppNHp-KRAS G12D 방해 | PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A 방해 | pERK-Gp2D-1 시간 |
|---|---|---|---|---|---|
| 127 | | | B | C | C |
| 128 | | | D | D | |
| 129 | | | B | C | C |
| 130 | | | C | C | |
| 131 | | | D | D | |
| 132 | | | C | C | |
| 133 | | | B | C | C |
| 134 | | | C | D | |
| 135 | | | C | C | |
| 136 | | | D | D | |
| 137 | | | C | D | |
| 140 | | | C | D | |
| 141 | | | D | D | |
| 143 | | | D | D | |
| 144 | | | D | D | |
| 145 | | | D | D | |
| 146 | | | C | D | |
| 147 | | | D | D | |
| 148 | | | C | C | |
| 149 | | | C | C | |
| 150 | | | D | D | |
| 151 | | | C | D | |
| 152 | | | D | D | |
| 153 | | | C | D | |
| 154 | | | D | D | |
| 155 | | | D | C | |

[3277]

| 화합물 번호 | GDP KRAS G12D 결합 친화도 | GppNHp KRAS G12D 결합 친화도 | Raf1-GppNHp-KRAS G12D 방해 | PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A 방해 | pERK-Gp2D-1 시간 |
|---|---|---|---|---|---|
| 156 | | | D | D | |
| 157 | A | A | B | B | B |
| 158 | A | A | B | B | A |
| 159 | | | B | D | |
| 160 | | | D | D | |
| 161 | | | C | C | |
| 162 | | | D | D | |
| 163 | | | D | D | |
| 164 | | | D | D | |
| 165 | | | D | D | |
| 166 | | | D | D | |
| 167 | | | D | | |
| 168 | | | D | | |
| 169 | | | D | | |
| 170 | | | D | D | |
| 171 | | | C | | |
| 172 | | | D | | |
| 173 | | | C | | |
| 174 | | | C | | C |
| 175 | | | D | C | |
| 176 | | | D | D | |
| 177 | | | D | D | |
| 178 | | | D | D | |
| 179 | | | C | D | |
| 180 | | | D | D | |
| 181 | | | C | C | |

[3278]

| 화합물 번호 | GDP KRAS G12D 결합 친화도 | GppNHp KRAS G12D 결합 친화도 | Raf1-GppNHp-KRAS G12D 방해 | PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A 방해 | pERK-Gp2D-1 시간 |
|---|---|---|---|---|---|
| 182 | | | C | D | |
| 183 | | | D | D | |
| 184 | | | B | C | C |
| 185 | | | B | B | B |
| 186 | | | D | D | |
| 187 | | | B | C | C |
| 188 | | | B | C | C |
| 189 | | | C | C | |
| 190 | | | C | C | |
| 191 | | | C | C | |
| 192 | | | C | C | |
| 193 | | | D | | |
| 194 | | | C | | |
| 196 | | | D | D | |
| 197 | | | D | D | |
| 198 | | | C | C | |
| 199 | | | B | C | C |
| 201 | | | D | D | |
| 202 | | | B | C | |
| 203 | | | D | D | |
| 204 | | | D | D | |
| 205 | | | D | D | |
| 206 | | | B | C | |
| 207 | | | B | C | A |
| 208 | | | D | D | |
| 209 | | | B | C | |

[3279]

| 화합물 번호 | GDP KRAS G12D 결합 친화도 | GppNHp KRAS G12D 결합 친화도 | Raf1-GppNHp-KRAS G12D 방해 | PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A 방해 | pERK-Gp2D-1 시간 |
|---|---|---|---|---|---|
| 210 | | | C | D | |
| 211 | | | C | D | |
| 212 | | | B | C | |
| 214 | | | B | D | |
| 215 | | | C | D | |
| 216 | | | C | C | |
| 217 | | | C | C | |
| 219 | A | A | A | B | A |
| 220 | | | B | B | A |
| 221 | A | C | C | C | B |
| 222 | | | C | D | |
| 223 | | | B | B | A |
| 224 | | | D | D | |
| 225 | | | C | D | |
| 226 | | | B | B | A |
| 227 | | | C | C | |
| 228 | | | C | C | |
| 229 | | | D | D | |
| 230 | | | C | C | |
| 231 | | | C | C | |
| 232 | | | B | D | A |
| 233 | | | C | C | |
| 234 | | | C | C | |
| 235 | | | C | D | |
| 236 | | | B | B | C |
| 237 | | | B | C | |

[3280]

| 화합물 번호 | GDP KRAS G12D 결합 친화도 | GppNHp KRAS G12D 결합 친화도 | Raf1-GppNHp-KRAS G12D 방해 | PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A 방해 | pERK-Gp2D-1 시간 |
|---|---|---|---|---|---|
| 238 | | | C | C | |
| 239 | | | C | C | |
| 240 | | | C | C | |
| 241 | A | A | B | B | A |
| 242 | | | D | D | |
| 243 | | | D | D | |
| 245 | A | A | A | A | A |
| 246 | A | C | C | C | |
| 247 | | | B | B | C |
| 248 | A | A | A | B | C |
| 249 | A | C | C | D | |
| 250 | | | B | B | |
| 251 | | | B | C | A |
| 252 | | | B | B | A |
| 253 | | | C | C | |
| 255 | A | A | A | B | A |
| 256 | | | B | B | A |
| 258 | | | B | B | A |
| 260 | A | A | A | B | A |
| 261 | | | B | B | A |
| 263 | | | C | C | |
| 264 | | | B | B | C |
| 265 | | | B | C | |
| 266 | | | B | C | |
| 268 | | | C | C | |
| 270 | | | C | D | |

[3281]

| 화합물 번호 | GDP KRAS G12D 결합 친화도 | GppNHp KRAS G12D 결합 친화도 | Raf1-GppNHp-KRAS G12D 방해 | PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A 방해 | pERK-Gp2D-1 시간 |
|---|---|---|---|---|---|
| 271 | | | B | C | |
| 272 | | | B | C | |
| 273 | | | C | C | |
| 274 | | | B | B | B |
| 275 | | | C | C | A |
| 276 | | | B | C | C |
| 277 | | | C | C | |
| 278 | | | C | C | |
| 279 | | | D | C | |
| 280 | | | C | C | |
| 281 | | | D | D | |
| 282 | | | C | C | |
| 283 | | | B | B | B |
| 284 | | | B | B | |
| 285 | | | B | B | A |
| 286 | | | B | B | |
| 287 | | | C | C | |
| 288 | | | B | C | |
| 289 | A | B | B | B | |
| 290 | A | B | B | B | A |
| 291 | C | D | D | D | |
| 292 | | | C | C | |
| 293 | | | B | B | B |
| 294 | | | B | C | |
| 295 | | | C | C | |
| 296 | | | B | C | A |

[3282]

| 화합물 번호 | GDP KRAS G12D 결합 친화도 | GppNHp KRAS G12D 결합 친화도 | Raf1-GppNHp-KRAS G12D 방해 | PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A 방해 | pERK-Gp2D-1 시간 |
|---|---|---|---|---|---|
| 297 | | | B | C | B |
| 299 | | | B | B | A |
| 300 | | | B | B | B |
| 301 | A | A | B | B | A |
| 302 | | | C | C | |
| 304 | | | C | C | C |
| 307 | | | B | C | |
| 308 | | | B | C | |
| 309 | | | C | C | B |
| 311 | | | B | D | A |
| 312 | | | C | D | B |
| 313 | | | B | C | A |
| 314 | | | B | C | B |
| 315 | | | C | D | B |
| 316 | | | C | C | B |
| 318 | | | C | D | B |
| 319 | | | B | B | A |
| 320 | | | B | B | A |
| 322 | | | B | C | B |
| 323 | | | A | B | A |
| 324 | | | C | C | B |
| 325 | | | C | C | C |
| 326 | | | C | C | C |
| 327 | | | B | C | C |
| 328 | | | C | C | C |
| 329 | | | D | D | C |

[3283]

| 화합물 번호 | GDP KRAS G12D 결합 친화도 | GppNHp KRAS G12D 결합 친화도 | Raf1-GppNHp-KRAS G12D 방해 | PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A 방해 | pERK-Gp2D-1 시간 |
|---|---|---|---|---|---|
| 330 | | | A | B | A |
| 331 | | | D | D | C |
| 332 | | | B | C | B |
| 333 | | | C | C | C |
| 334 | | | C | C | C |
| 335 | | | B | B | C |
| 336 | | | B | C | B |
| 337 | | | A | B | A |
| 339 | | | D | D | C |
| 340 | | | C | C | B |
| 341 | | | D | D | C |
| 342 | | | D | D | C |
| 343 | | | D | D | C |
| 344 | | | B | B | B |
| 345 | | | B | B | B |
| 346 | | | D | D | C |
| 347 | | | B | B | A |
| 348 | | | C | C | C |
| 349 | | | C | C | C |
| 350 | | | B | B | A |
| 351 | | | B | B | B |
| 352 | | | C | C | B |
| 353 | | | B | B | A |
| 354 | | | B | B | B |
| 355 | | | B | C | A |
| 356 | | | C | C | B |

| 화합물 번호 | GDP KRAS G12D 결합 친화도 | GppNHp KRAS G12D 결합 친화도 | Raf1-GppNHp-KRAS G12D 방해 | PI3KCA-GppNHp-KRAS G12D/Q25A 방해 | pERK-Gp2D-1 시간 |
|---|---|---|---|---|---|
| 357 | | | C | C | B |
| 358 | | | B | C | A |
| 359 | | | B | B | A |
| 360 | | | A | B | A |
| 361 | | | B | B | B |
| 362 | | | D | D | |
| 363 | | | B | B | A |
| 364 | | | A | B | A |
| 365 | | | B | B | B |
| 366 | | | A | A | A |
| 367 | | | C | C | B |
| 368 | | | B | B | A |
| 369 | | | B | C | |
| 370 | | | B | B | A |
| 371 | | | B | B | A |
| 372 | | | C | C | B |
| 373 | | | C | C | C |
| 374 | | | C | D | C |
| 375 | | | D | D | |
| 376 | | | B | B | A |
| 377 | | | B | B | B |
| 378 | | | A | B | A |
| 379 | | | B | B | A |

[3284]

[3285] 전술한 내용으로부터 특정 구현예가 예시되고 설명되었지만, 이에 대한 다양한 수정이 이루어질 수 있고 본 명세서에서 고려된다는 것이 이해되어야 한다. 또한, 본 발명이 명세서 내에 제공된 특정 예에 의해 제한되는 것은 의도되지 않는다. 본 발명은 전술한 명세서를 참조하여 설명되었지만, 본 명세서의 바람직한 실시형태의 설명 및 예시는 제한적인 의미로 해석되는 것을 의미하지 않는다. 또한, 본 발명의 모든 측면은 다양한 조건 및 변수에 따라 달라지는 본 명세서에 제시된 특정 묘사, 구성 또는 상대적 비율에 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 본 발명의 실시형태의 형태 및 세부사항에 대한 다양한 변형이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 발명은 그러한 수정, 변경 및 등가물도 포함해야 하는 것이 상정된다. 다음의 청구범위는 본 발명의 범위를 정의하고, 이들 청구범위 및 그 등가물 범위 내의 방법 및 구조가 이에 의해 포괄되도록 의도된다.