(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0142508
(43) 공개일자 2024년09월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7028826
(22) 출원일자(국제) 2023년01월26일
심사청구일자 2024년08월27일
(85) 번역문제출일자 2024년08월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/061372
(87) 국제공개번호 WO 2023/147418
국제공개일자 2023년08월03일
(30) 우선권주장
63/304,093 2022년01월28일 미국(US)
(뒷면에 계속)

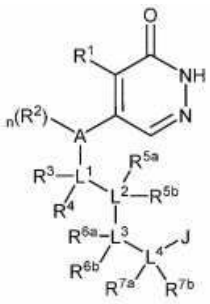
(71) 출원인
길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
찬드라세카르, 자야라만
미국 98052 워싱턴 레드먼드 노스이스트 115쓰 코트 17203
장, 조나 제이.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 169 항

(54) 발명의 명칭 **PARP7 저해제**

(57) 요 약

[화학식 (I)]



화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께, 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 이를 이용한 암 치료 방법이 본원에 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)

(72) 발명자
커리, 케빈 에스.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
홀름보, 스티븐 디.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
야콥센, 제시 엠.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
쿠클라, 데이비드 엘.
미국 61548 일리노이 저먼타운 힐스 위스퍼링 오크스 드라이브 242
리, 승 에이치,
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
모아자미, 야사민
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
파텔, 리나 비.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
폴, 토마스 제이.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
페로, 스테판
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
살보, 패트릭 제이.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
트라이버그, 제니퍼 에이.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
위버, 히스 에이.
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내

(30) 우선권주장
63/378,647 2022년10월06일 미국(US)
63/385,303 2022년11월29일 미국(US)

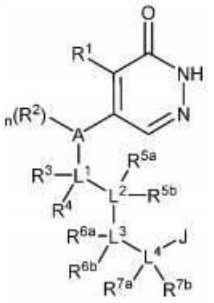
명 세 서

청구범위

청구항 1

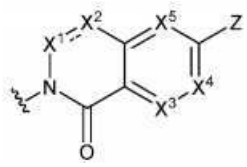
화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체:

[화학식 (I)]



상기 식에서,

J는



이고;

X^1은 N, C=O, C-R^{10} 또는 C-$(R^{10})_2$이며;

X^2는 N, N-R^{11}, C-R^{12} 또는 C-$(R^{12})_2$이고;

X^3는 N 또는 C-R^{13}이며;

X^4는 N 또는 C-R^{13}이고;

X^5는 N 또는 C-R^{13}이며;

A는

C, O, N,

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 3원 내지 10원 사이클로알킬; 또는

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 4원 내지 11원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

A가 O인 경우, n은 0이고; A가 N인 경우, n은 1이며; A가 C인 경우, n은 1 또는 2이고;

A가 N인 경우, n은 0 또는 1이며, L^1은 C 또는 N-R^{17}이고, L^2, L^3 및 L^4는 각각 C이며;

L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 C, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 NH이고;

L^3 및 L^4는 각각 C이거나;

L^1 및 L^2는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클

로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 12원 헤테로아릴은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이거나;

L^1 및 L^3는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 12원 헤테로아릴은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이거나;

L^2 및 L^3는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 12원 헤테로아릴은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이거나;

L^3 및 L^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 12원 헤테로아릴은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이거나;

L^2 및 L^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 12원 헤테로아릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이며;

R^1은 H, 할로, CH_3, CH_2CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{14}, -SF_5, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{15}, N(R^{17})C(O)O-R^{15}, N(R^7)S(O)$_2$(R^{15}), N(R^{17})C(O)-N(R^{17})(R^{18}), S(O)$_2$$R^{15}$, S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$), S(O)(NH)$R^{17}$, S(O)($NR^{17}$)$NR^{18}$,

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴; 또는

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

R^2는 H, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐 또는 C_{2-9} 알키닐로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐 및 알키닐은 하나 이상의 R^{10}으로 임의로 치환되고;

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로, H, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐 - 여기서, 임의의 알킬, 알케닐 및 알키닐은 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환됨 -, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{3-12} 사이클로알킬, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 4원 내지 11원 헤테로사이클릴 또는 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되거나;

R^2 및 R^3는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하며;

여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이거나;

R^3 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이거나;

R^2 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며;

R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 독립적으로, H, 할로, NO_2, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{16}, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{16}, N(R^{17})C(O)O-R^{14}, N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16}), -N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18}), S(O)$_2$$R^{16}$, $-SF_5$, S(O)$_2$N(R^{17})(R^{18}), S(O)(NH)R^{17}, S(O)(NR^{17})NR^{18},

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{1-9} 알킬;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{2-9} 알키닐;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{2-9} 알케닐;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 5원 내지 12원 헤테로아릴;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 4원 내지 12원 헤테로사이클릴; 또는

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{3-12} 사이클로알킬로부터 선택되거나;

R^{5a} 및 R^{5b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하거나;

R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하거나;

R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12

원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며;

Z는 H, -CN, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, -O(C_{1-9} 알킬), -O(C_{2-6} 알케닐), -O(C_{2-6} 알키닐), -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -OC(O)(C_{1-9} 알킬), -OC(O)(C_{2-6} 알케닐), -OC(O)(C_{2-6} 알케닐), -OC(O)(C_{2-6} 알키닐), -OC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -OC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -OC(O)(C_{6-10} 아릴), -OC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -OC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-NH_2$, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{2-6} 알케닐), -NH(C_{2-6} 알키닐), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알케닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알키닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{1-8} 할로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{6-10} 아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)(C_{1-9} 알킬), -C(O)(C_{2-6} 알케닐), -C(O)(C_{2-6} 알키닐), -C(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)(C_{6-10} 아릴), -C(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)O(C_{1-9} 알킬), -C(O)O(C_{2-6} 알케닐), -C(O)O(C_{2-6} 알키닐), -C(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)O(C_{6-10} 아릴), -C(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_{1-9} 알킬), -C(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -C(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -C(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)NH(C_{6-10} 아릴), -C(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -C(O)N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -C(O)N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -C(O)N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)NH(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -SH, -S(C_{1-9} 알킬), -S(C_{2-6} 알케닐), -S(C_{2-6} 알키닐), -S(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(C_{1-8} 할로알킬), -S(C_{6-10} 아릴), -S(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHS(O)(C_{1-9} 알킬), -N(C_{1-9} 알킬)S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(C_{2-6} 알케닐), -S(O)(C_{2-6} 알키닐), -S(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)(C_{6-10} 아릴), -S(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알케닐), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알키닐), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬) 또는 -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$로부터 선택되며;_여기서, R^{15}의 임의의 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, C_{1-9} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, -OH, $-NH_2$, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬),

-NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -$S(O)_2$(C_{1-9} 알킬), -$S(O)_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -$S(O)_2$(C_{1-8} 할로알킬), -$S(O)_2$(C_{6-10} 아릴), -$S(O)_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -$S(O)_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -$S(O)_2$NH(C_{1-9} 알킬), -$S(O)_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴) 또는 -O(C_{1-9} 알킬),

하나 이상의 R^{13}으로 치환된 5원 내지 12원 헤테로아릴;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴; 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{3-12} 사이클로알킬; 하나 이상의 R^{15}으로 치환된 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로 임의로 치환되고;

여기서, 임의의 5원 내지 12원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴, C_{3-12} 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{15}으로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이고, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며;

R^{10}은 H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{16}, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{16}, N(R^{17})C(O)O-R^{14}, N(R^{17})S$(O)_2$(R^{16}), -N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18}), S$(O)_2R^{16}$, $-SF_5$, S$(O)_2$N(R^{17})(R^{18}), S(O)(NH)R^{17}, S(O)(NR^{17})NR^{18}, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고;

R^{11}은 H, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐, C_{3-12} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 선택되며,

여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고;

R^{12}는 H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{16}, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{16}, N(R^{17})C(O)O-R^{14}, N(R^{17})S$(O)_2$(R^{16}), -N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18}), S$(O)_2R^{16}$, S$(O)_2$N(R^{17})(R^{18}), S(O)(NH)R^{17}, S(O)(NR^{17})NR^{18}, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐, C_{3-12} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고;

R^{13}은 H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{16}, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{16}, N(R^{17})C(O)O-R^{14}, N(R^{17})S$(O)_2$(R^{16}), -N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18}), $-SF_5$, S$(O)_2R^{16}$, S$(O)_2$N(R^{17})(R^{18}), S(O)(NH)R^{17}, S(O)(NR^{17})NR^{18}, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐, C_{3-12} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고;

R^{15}은 H, C=O, 하이드록시, 할로, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클릴, -O(C_{1-9} 알킬), -O(C_{2-6}

알케닐), -O(C_{2-6} 알키닐), -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -OC(O)(C_{1-9} 알킬), -OC(O)(C_{2-6} 알케닐), -OC(O)(C_{2-6} 알케닐), -OC(O)(C_{2-6} 알키닐), -OC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -OC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -OC(O)(C_{6-10} 아릴), -OC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -OC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NH_2, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{2-6} 알케닐), -NH(C_{2-6} 알키닐), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알케닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알키닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{1-8} 할로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{6-10} 아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)(C_{1-9} 알킬), -C(O)(C_{2-6} 알케닐), -C(O)(C_{2-6} 알키닐), -C(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)(C_{6-10} 아릴), -C(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)O(C_{1-9} 알킬), -C(O)O(C_{2-6} 알케닐), -C(O)O(C_{2-6} 알키닐), -C(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)O(C_{6-10} 아릴), -C(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_{1-9} 알킬), -C(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -C(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -C(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)NH(C_{6-10} 아릴), -C(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -C(O)N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -C(O)N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -C(O)N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)NH(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -SH, -S(C_{1-9} 알킬), -S(C_{2-6} 알케닐), -S(C_{2-6} 알키닐), -S(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(C_{1-8} 할로알킬), -S(C_{6-10} 아릴), -S(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHS(O)(C_{1-9} 알킬), -N(C_{1-9} 알킬)S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(C_{2-6} 알케닐), -S(O)(C_{2-6} 알키닐), -S(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)(C_{6-10} 아릴), -S(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알케닐), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알키닐), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬) 또는 -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$로부터 독립적으로 선택되며; 여기서, R^{15}의 임의의 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, C_{1-9} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴),

-O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴) 또는 -O(C_{1-9} 알킬)로 임의로 치환되고;

R^{16}은 H, C=O, 할로, $-NO_2$, -CN, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클릴, -OH, -O(C_{1-9} 알킬), -O(C_{2-6} 알케닐), -O(C_{2-6} 알키닐), -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-NH_2$, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{2-6} 알케닐), -NH(C_{2-6} 알키닐), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알케닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알키닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{1-8} 할로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{6-10} 아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)(C_{1-9} 알킬), -C(O)(C_{2-6} 알케닐), -C(O)(C_{2-6} 알키닐), -C(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)(C_{6-10} 아릴), -C(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)O(C_{1-9} 알킬), -C(O)O(C_{2-6} 알케닐), -C(O)O(C_{2-6} 알키닐), -C(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)O(C_{6-10} 아릴), -C(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_{1-9} 알킬), -C(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -C(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -C(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)NH(C_{6-10} 아릴), -C(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -C(O)N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -C(O)N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)NH(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -SH, -S(C_{1-9} 알킬), -S(C_{2-6} 알케닐), -S(C_{2-6} 알키닐), -S(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(C_{1-8} 할로알킬), -S(C_{6-10} 아릴), -S(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHS(O)(C_{1-9} 알킬), -N(C_{1-9} 알킬)S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{3-9} 사이클로알킬), -S(O)(N C_{1-9} 알킬)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{6-10} 아릴), -S(O)(NH)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)(C_{2-6} 알케닐), -S(O)(C_{2-6} 알키닐), -S(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)(C_{6-10} 아릴), -S(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알케닐), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알키닐), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬) 또는 -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$로부터 독립적으로 선택되며;

여기서 임의의 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, C_{1-9} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, -OH, $-NH_2$, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원

내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), $S(O)_2$(C_{1-9} 알킬), $-S(O)_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), $-S(O)_2$(C_{1-8} 할로알킬), $-S(O)_2$(C_{6-10} 아릴), $-S(O)_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), $-S(O)_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-S(O)_2NH$(C_{1-9} 알킬), $-S(O)_2N$(C_{1-9} 알킬)$_2$, -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴) 또는 -O(C_{1-9} 알킬)로 임의로 치환되고;

R^{17} 및 R^{18}은 독립적으로 H, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, L^1 및 L^2는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, L^2 및 L^3는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, L^3 및 L^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^1으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형인 화합물.

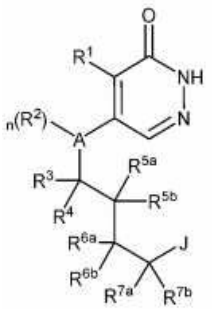
청구항 5

제1항에 있어서, L^2 및 L^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형인 화합물.

청구항 6

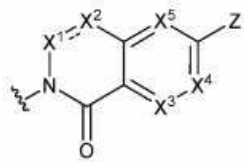
제1항에 있어서, 화학식 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체:

[화학식 (Ia)]



상기 식에서,

J는



이고;

X^1은 N, C=O, C-R^{10} 또는 C-$(R^{10})_2$이며;

X^2는 N, N-R^{11}, C-R^{12} 또는 C-$(R^{12})_2$이고;

X^3는 N 또는 C-R^{13}이며;

X^4는 N 또는 C-R^{13}이고;

X^5는 N 또는 C-R^{13}이며;

A는

C, O, N,

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 3원 내지 10원 사이클로알킬; 또는

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 4원 내지 11원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

A가 O인 경우, n은 0이고; A가 N인 경우, n은 1이며; A가 C인 경우, n은 1 또는 2이고;

R^1은 H, 할로, CH_3, CH_2CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{14}, -SF_5, C(O)-N$(R^{17})(R^{18})$, N$(R^{17})(R^{18})$, N(R^{17})C(O)-R^{15}, N(R^{17})C(O)O-R^{15}, N(R^7)S(O)$_2(R^{15})$, N(R^{17})C(O)-N$(R^{17})(R^{18})$, S(O)$_2R^{15}$, S(O)$_2$N$(R^{17})(R^{18})$, S(O)(NH)R^{17}, S(O)$(NR^{17})NR^{18}$,

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴; 또는

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클릴로부터 선택되며;

R^2는 H, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐 또는 C_{2-9} 알키닐로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐 및 알키닐은 하나 이상의 R^{10}으로 임의로 치환되고;

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로, H, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐 - 여기서, 임의의 알킬, 알케닐 및 알키닐은 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환됨 -, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{3-12} 사이클로알킬, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 4원 내지 11원 헤테로사이클릴 또는 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되거나;

R^2 및 R^3는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하며;

여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이거나;

R^3 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며;

R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 독립적으로, H, 할로, NO_2, CN, $O-R^{14}$, $C(O)-R^{16}$, $C(O)-N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})C(O)-R^{16}$, $N(R^{17})C(O)O-R^{14}$, $N(R^{17})S(O)_2(R^{16})$, $-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})$, $S(O)_2R^{16}$, $-SF_5$, $S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$, $S(O)(NH)R^{17}$, $S(O)(NR^{17})NR^{18}$,

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{1-9} 알킬;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{2-9} 알키닐;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{2-9} 알케닐;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 5원 내지 12원 헤테로아릴;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 4원 내지 12원 헤테로사이클릴; 또는

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{3-12} 사이클로알킬로부터 선택되거나;

R^{5a} 및 R^{5b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하거나;

R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하거나;

R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며;

Z는 -CN, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, -O(C_{1-9} 알킬), -O(C_{2-6} 알케닐), -O(C_{2-6} 알키닐), -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -OC(O)(C_{1-9} 알킬), -OC(O)(C_{2-6} 알케닐), -OC(O)(C_{2-6} 알케닐), -OC(O)(C_{2-6} 알키닐), -OC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -OC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -OC(O)(C_{6-10} 아릴), -OC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -OC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NH_2, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{2-6} 알케닐), -NH(C_{2-6} 알키닐), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알케닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알키닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{1-8} 할로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{6-10} 아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)(C_{1-9} 알킬), -C(O)(C_{2-6} 알케닐), -C(O)(C_{2-6} 알키닐), -C(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)(C_{6-10} 아릴), -C(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)O(C_{1-9} 알킬), -C(O)O(C_{2-6} 알케닐), -C(O)O(C_{2-6} 알키닐), -C(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)O(C_{6-10} 아릴), -C(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_{1-9} 알킬), -C(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -C(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -C(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)NH(C_{6-10} 아릴), -C(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -C(O)N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -C(O)N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -C(O)N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)NH(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -SH, -S(C_{1-9} 알킬), -S(C_{2-6} 알케닐), -S(C_{2-6} 알키닐), -S(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(C_{1-8} 할로알킬), -S(C_{6-10} 아릴), -S(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHS(O)(C_{1-9} 알킬), -N(C_{1-9} 알킬)S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(C_{2-6} 알케닐), -S(O)(C_{2-6} 알키닐), -S(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)(C_{6-10} 아릴), -S(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알케닐), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알키닐), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬) 또는 -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$로부터 선택되며; 여기서, R^{15}의 임의의 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, C_{1-9} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알

킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴) 또는 -O(C_{1-9} 알킬),

하나 이상의 R^{13}으로 치환된 5원 내지 12원 헤테로아릴;

하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴; 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{3-12} 사이클로알킬; 하나 이상의 R^{15}으로 치환된 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로 임의로 치환되고;

여기서, 임의의 5원 내지 12원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴, C_{3-12} 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{15}으로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이고, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며;

R^{10}은 H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{16}, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{16}, N(R^{17})C(O)O-R^{14}, N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16}), -N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18}), S(O)$_2R^{16}$, $-SF_5$, S(O)$_2$N(R^{17})(R^{18}), S(O)(NH)R^{17}, S(O)(NR^{17})NR^{18}, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고;

R^{11}은 H, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐, C_{3-12} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 선택되며,

여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고;

R^{12}는 H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{16}, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{16}, N(R^{17})C(O)O-R^{14}, N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16}), -N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18}), S(O)$_2R^{16}$, S(O)$_2$N(R^{17})(R^{18}), S(O)(NH)R^{17}, S(O)(NR^{17})NR^{18}, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐, C_{3-12} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고;

R^{13}은 H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{16}, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{16}, N(R^{17})C(O)O-R^{14}, N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16}), -N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18}), $-SF_5$, S(O)$_2R^{16}$, S(O)$_2$N(R^{17})(R^{18}), S(O)(NH)R^{17}, S(O)(NR^{17})NR^{18}, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐, C_{3-12} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고;

R^{15}은 H, C=O, 하이드록시, 할로, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클릴, -O(C_{1-9} 알킬), -O(C_{2-6} 알케닐), -O(C_{2-6} 알키닐), -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -OC(O)(C_{1-9} 알킬), -OC(O)(C_{2-6} 알케닐), -OC(O)(C_{2-6} 알케닐),

-OC(O)(C_{2-6} 알키닐), -OC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -OC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -OC(O)(C_{6-10} 아릴), -OC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -OC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NH_2, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{2-6} 알케닐), -NH(C_{2-6} 알키닐), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알케닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알키닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{1-8} 할로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{6-10} 아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)(C_{1-9} 알킬), -C(O)(C_{2-6} 알케닐), -C(O)(C_{2-6} 알키닐), -C(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)(C_{6-10} 아릴), -C(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)O(C_{1-9} 알킬), -C(O)O(C_{2-6} 알케닐), -C(O)O(C_{2-6} 알키닐), -C(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)O(C_{6-10} 아릴), -C(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_{1-9} 알킬), -C(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -C(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -C(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)NH(C_{6-10} 아릴), -C(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -C(O)N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -C(O)N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -C(O)N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)NH(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -SH, -S(C_{1-9} 알킬), -S(C_{2-6} 알케닐), -S(C_{2-6} 알키닐), -S(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(C_{1-8} 할로알킬), -S(C_{6-10} 아릴), -S(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHS(O)(C_{1-9} 알킬), -N(C_{1-9} 알킬)S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(C_{2-6} 알케닐), -S(O)(C_{2-6} 알키닐), -S(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)(C_{6-10} 아릴), -S(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알케닐), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알키닐), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬) 또는 -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$로부터 독립적으로 선택되며; 여기서, R^{15}의 임의의 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, C_{1-9} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴) 또는 -O(C_{1-9} 알킬)로 임의로 치환되고;

R^{16}은 H, C=O, 할로, $-NO_2$, -CN, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클릴, -OH, $-O(C_{1-9}$ 알킬), $-O(C_{2-6}$ 알케닐), $-O(C_{2-6}$ 알키닐), $-O(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-O(C_{1-8}$ 할로알킬), $-O(C_{6-10}$ 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ 알킬), $-NH(C_{2-6}$ 알케닐), $-NH(C_{2-6}$ 알키닐), $-NH(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-NH(C_{1-8}$ 할로알킬), $-NH(C_{6-10}$ 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-N(C_{1-9}$ 알킬$)_2$, $-N(C_{3-15}$ 사이클로알킬$)_2$, $-N(C_{2-6}$ 알케닐$)_2$, $-N(C_{2-6}$ 알키닐$)_2$, $-N(C_{3-15}$ 사이클로알킬$)_2$, $-N(C_{1-8}$ 할로알킬$)_2$, $-N(C_{6-10}$ 아릴$)_2$, -N(5원 내지 12원 헤테로아릴$)_2$, -N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴$)_2$, $-N(C_{1-9}$ 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), $-N(C_{1-9}$ 알킬)(C_{2-6} 알케닐), $-N(C_{1-9}$ 알킬)(C_{2-6} 알키닐), $-N(C_{1-9}$ 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), $-N(C_{1-9}$ 알킬)(C_{1-8} 할로알킬), $-N(C_{1-9}$ 알킬)(C_{6-10} 아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-C(O)(C_{1-9}$ 알킬), $-C(O)(C_{2-6}$ 알케닐), $-C(O)(C_{2-6}$ 알키닐), $-C(O)(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-C(O)(C_{1-8}$ 할로알킬), $-C(O)(C_{6-10}$ 아릴), -C(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-C(O)O(C_{1-9}$ 알킬), $-C(O)O(C_{2-6}$ 알케닐), $-C(O)O(C_{2-6}$ 알키닐), $-C(O)O(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-C(O)O(C_{1-8}$ 할로알킬), $-C(O)O(C_{6-10}$ 아릴), -C(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ 알킬), $-C(O)NH(C_{2-6}$ 알케닐), $-C(O)NH(C_{2-6}$ 알키닐), $-C(O)NH(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-C(O)NH(C_{1-8}$ 할로알킬), $-C(O)NH(C_{6-10}$ 아릴), -C(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-C(O)N(C_{1-9}$ 알킬$)_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ 사이클로알킬$)_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ 알케닐$)_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ 알키닐$)_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ 사이클로알킬$)_2$, $-C(O)N(C_{1-8}$ 할로알킬$)_2$, $-C(O)N(C_{6-10}$ 아릴$)_2$, -C(O)N(5원 내지 12원 헤테로아릴$)_2$, -C(O)N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴$)_2$, $-NHC(O)(C_{1-9}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{2-6}$ 알케닐), $-NHC(O)(C_{2-6}$ 알키닐), $-NHC(O)(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-NHC(O)(C_{1-8}$ 할로알킬), $-NHC(O)(C_{6-10}$ 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-NHC(O)O(C_{1-9}$ 알킬), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ 알케닐), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ 알키닐), $-NHC(O)O(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-NHC(O)O(C_{1-8}$ 할로알킬), $-NHC(O)O(C_{6-10}$ 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-NHC(O)NH(C_{1-9}$ 알킬), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ 알케닐), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ 알키닐), $-NHC(O)NH(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-NHC(O)NH(C_{1-8}$ 할로알킬), $-NHC(O)NH(C_{6-10}$ 아릴), -NHC(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -SH, $-S(C_{1-9}$ 알킬), $-S(C_{2-6}$ 알케닐), $-S(C_{2-6}$ 알키닐), $-S(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-S(C_{1-8}$ 할로알킬), $-S(C_{6-10}$ 아릴), -S(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-NHS(O)(C_{1-9}$ 알킬), $-N(C_{1-9}$ 알킬)$S(O)(C_{1-9}$ 알킬), $-S(O)N(C_{1-9}$ 알킬$)_2$, $-S(O)(C_{1-9}$ 알킬), $-S(O)(NH)(C_{1-9}$ 알킬), $-S(O)(NH)(C_{3-9}$ 사이클로알킬), $-S(O)(N\ C_{1-9}$ 알킬)(C_{1-9} 알킬), $-S(O)(NH)(C_{6-10}$ 아릴), -S(O)(NH)(5원 내지 12원 헤테로아릴), $-S(O)(C_{2-6}$ 알케닐), $-S(O)(C_{2-6}$ 알키닐), $-S(O)(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-S(O)(C_{1-8}$ 할로알킬), $-S(O)(C_{6-10}$ 아릴), -S(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-S(O)_2(C_{1-9}$ 알킬), $-S(O)_2(C_{2-6}$ 알케닐), $-S(O)_2(C_{2-6}$ 알키닐), $-S(O)_2(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-S(O)_2(C_{1-8}$ 할로알킬), $-S(O)_2(C_{6-10}$ 아릴), $-S(O)_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), $-S(O)_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-S(O)_2NH(C_{1-9}$ 알킬) 또는 $-S(O)_2N(C_{1-9}$ 알킬$)_2$로부터 독립적으로 선택되며;

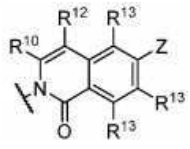
여기서 임의의 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, C_{1-9} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ 알킬), $-NH(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-NH(C_{1-8}$ 할로알킬), $-NH(C_{6-10}$ 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-N(C_{1-9}$ 알킬$)_2$, $-N(C_{3-15}$ 사이클로알킬$)_2$, $-NHC(O)(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-NHC(O)(C_{1-8}$ 할로알킬), $-NHC(O)(C_{6-10}$ 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-NHC(O)O(C_{1-9}$ 알킬), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ 알키닐), $-NHC(O)O(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-NHC(O)O(C_{1-8}$ 할로알킬), $-NHC(O)O(C_{6-10}$ 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-NHC(O)NH(C_{1-9}$ 알킬), $-S(O)(NH)(C_{1-9}$ 알킬), $S(O)_2(C_{1-9}$ 알킬), $-S(O)_2(C_{3-15}$ 사이클

로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴) 또는 -O(C_{1-9} 알킬)로 임의로 치환되고;

R^{17} 및 R^{18}은 독립적으로 H, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환된다.

청구항 7

제1항 또는 제6항에 있어서, J는



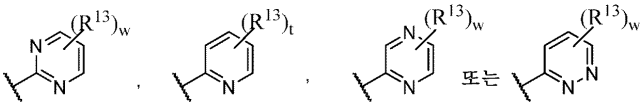
인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 8

제7항에 있어서, Z는 하나 이상의 R^{13}으로 임의로 독립적으로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 9

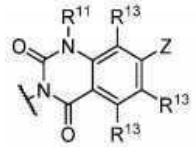
제8항에 있어서, Z는



로부터 선택되며; 여기서, w는 0 내지 3이고, t는 0 내지 4이며, R^{13}은 Z 상의 임의의 치환가능한 위치에 결합되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 10

제1항 또는 제6항에 있어서, J는



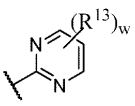
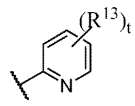
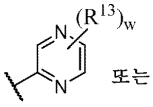
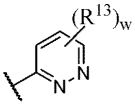
인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 11

제10항에 있어서, Z는 하나 이상의 R^{13}으로 임의로 독립적으로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 12

제10항에 있어서, Z는

 ,  ,  또는  로부터 선택되고; 여기서, w는 0 내지 3이며; t는 0 내지 4이고, R^{13}은 Z 상의 임의의 치환가능한 위치에 결합되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 13

제7항에 있어서, w는 1 내지 2이고; t는 1 내지 3인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 14

제13항에 있어서, R^{13}은 H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{16}, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{16}, N(R^{17})C(O)O-R^{14}, N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16}), -N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18}), -SF_5, S(O)$_2$$R^{16}$, S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$), S(O)(NH)$R^{17}$, S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐 및 C_{2-9} 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 하나 이상의 R^{13}으로 임의로 치환되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 15

제14항에 있어서, R^{13}은 H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3, N(R^{17})(R^{18}), CN, O-R^{14} 및 C(O)-R^{16}으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 16

제15항에 있어서, R^{2}는 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 17

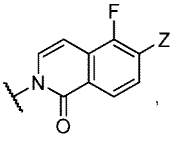
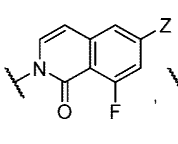
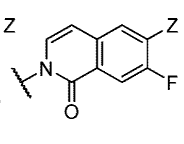
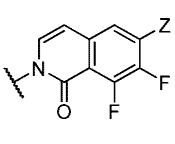
제16항에 있어서, R^{3}는 H이고, R^{4}는 C_{1-9} 알킬, C_{3-15} 사이클로알킬, 4원 내지 12원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 12원 헤테로아릴이며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 하나 이상의 R^{13}으로 임의로 치환되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 18

제17항에 있어서, R^{4}는 메틸 또는 에틸인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 19

제18항에 있어서, J는

 ,  ,  및  로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 20

제17항에 있어서, A는 NH인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 21

제20항에 있어서, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 22

제19항에 있어서, A는 CH_2인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 23

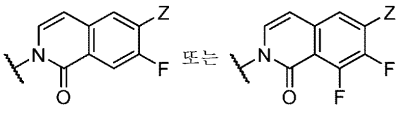
제22항에 있어서, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 24

제19항에 있어서, A는 NH이고, R^4는 메틸 또는 에틸인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 25

제24항에 있어서, J는



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 26

제25항에 있어서, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 27

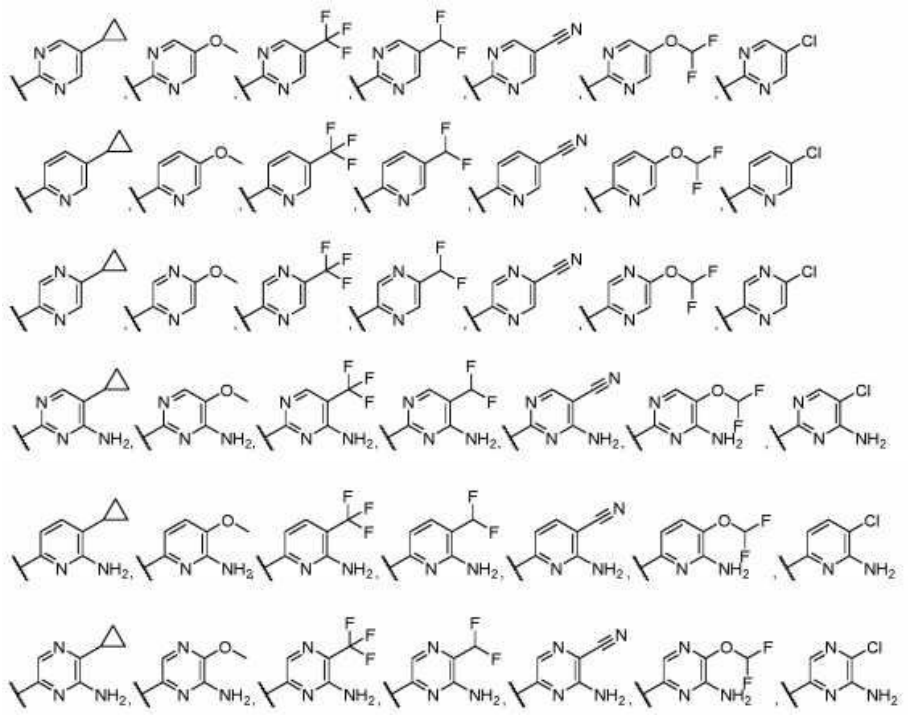
제26항에 있어서, R^1은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3 및 $C(O)-R^{14}$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 28

제27항에 있어서, R^1은 CF_3인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 29

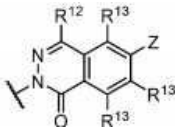
제28항에 있어서, Z는



로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 30

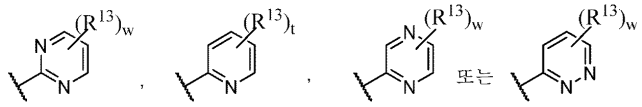
제1항 또는 제6항에 있어서, J는



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 호변이성질체인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 31

제30항에 있어서, Z는



로부터 선택되며; 여기서, w는 0 내지 3이고, t는 0 내지 4이며, R^{13}은 Z 상의 임의의 치환가능한 위치에 결합되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 32

제31항에 있어서, w는 1 내지 2이고, t는 1 내지 3이며, R^{13}은 Z 상의 임의의 치환가능한 위치에 결합되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 33

제32항에 있어서, R^{13}은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{16}, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{16}, N(R^{17})C(O)O-R^{14}, N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16}), -N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18}), $-SF_5$, S(O)$_2$$R^{16}$, S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$), S(O)(NH)$R^{17}$, S(O)($NR^{17}$)$NR^{18}$, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐 및 C_{3-15} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 하나 이상의 R^{10}으로 임의로 치환되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 34

제33항에 있어서, R^{13}은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, N(R^{17})(R^{18}), CN, O-R^{14} 및 C(O)-R^{16}으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 35

제34항에 있어서, R^2는 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 36

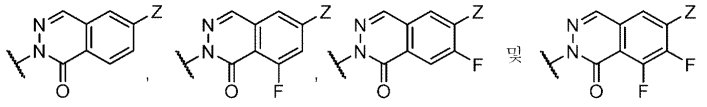
제35항에 있어서, R^3는 H이고, R^4는 C_{1-9} 알킬 또는 C_{3-15} 사이클로알킬이며, 여기서 임의의 알킬 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{13}으로 임의로 치환되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 37

제36항에 있어서, R^4는 메틸 또는 에틸인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 38

제37항에 있어서, J는



로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 39

제38항에 있어서, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 40

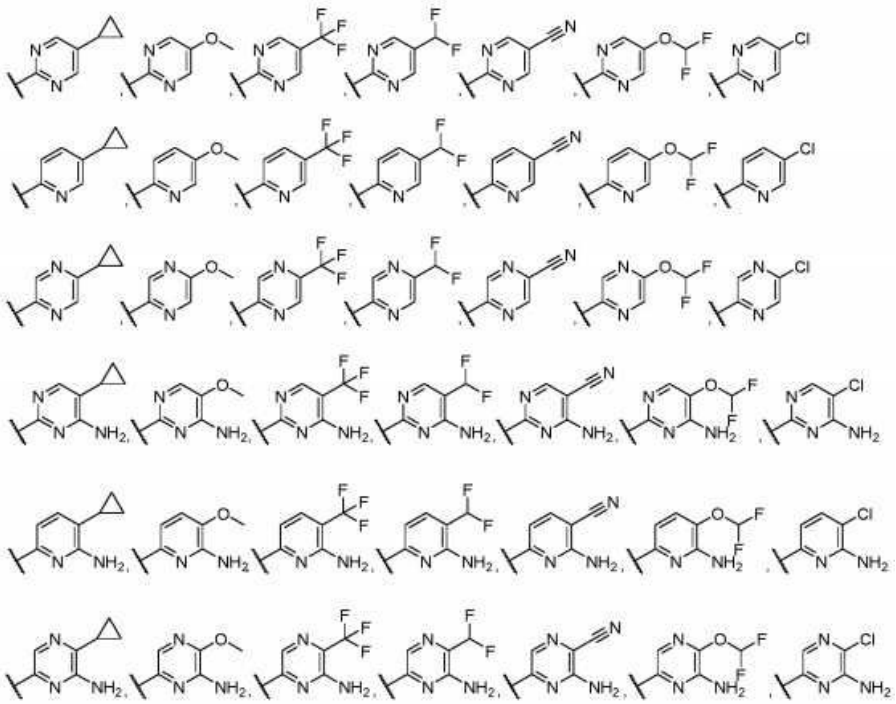
제39항에 있어서, R^1은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3 또는 C(O)-R^{14}인 화합물.

청구항 41

제40항에 있어서, R^1은 CF_3인 화합물.

청구항 42

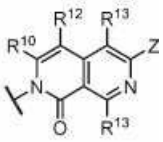
제41항에 있어서, Z는



로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 43

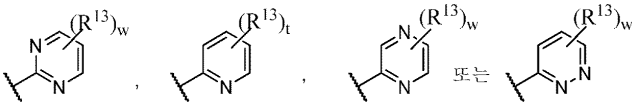
제1항 또는 제6항에 있어서, J는



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 44

제43항에 있어서, Z는



로부터 선택되며; 여기서, w는 0 내지 3이고, t는 0 내지 4이며, R^{13}은 Z 상의 임의의 치환가능한 위치에 결합되는 화합물.

청구항 45

제44항에 있어서, w는 1 내지 2이고, t는 1 내지 3이며, R^{13}은 Z 상의 임의의 치환가능한 위치에 결합되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 46

제44항에 있어서, R^{13}은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, $O\text{-}R^{14}$, $C(O)\text{-}R^{16}$, $C(O)\text{-}N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})C(O)\text{-}R^{16}$, $N(R^{17})C(O)O\text{-}R^{14}$, $N(R^{17})S(O)_2(R^{16})$, $-N(R^{17})C(O)\text{-}N(R^{18})(R^{18})$, $-SF_5$,

$S(O)_2R^{16}$, $S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$, $S(O)(NH)R^{17}$, $S(O)(NR^{17})NR^{18}$, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐 및 C_{3-15} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{10}으로 임의로 치환되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 47

제46항에 있어서, R^{13}은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, $N(R^{17})(R^{18})$, CN, O-R^{14} 및 C(O)-R^{16}으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 48

제47항에 있어서, R^2는 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 49

제48항에 있어서, R^3는 H이고, R^4는 C_{1-9} 알킬 또는 C_{3-15} 사이클로알킬이며, 여기서 임의의 알킬 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{13}으로 임의로 치환되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 50

제49항에 있어서, R^4는 메틸인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 51

제50항에 있어서, A는 NH인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 52

제48항에 있어서, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 53

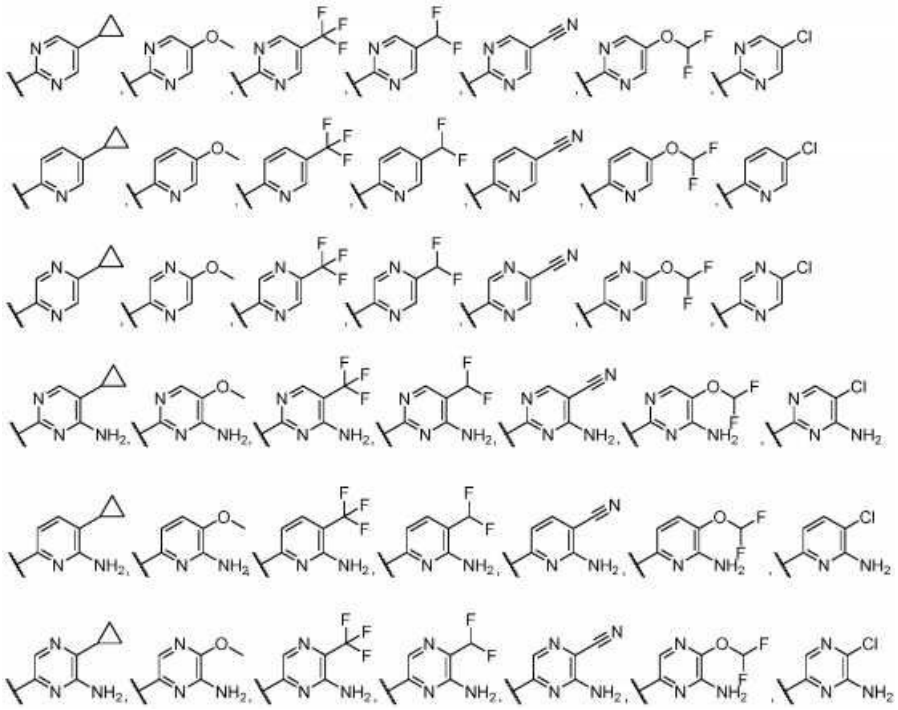
제48항에 있어서, R^1은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3 및 C(O)-R^{14}으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 54

제53항에 있어서, R^1은 CF_3인 화합물.

청구항 55

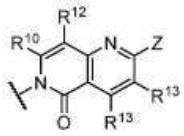
제54항에 있어서, Z는



로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 56

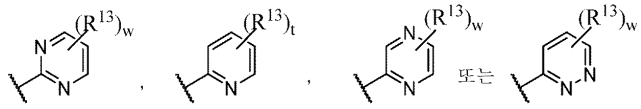
제1항에 있어서, J는



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 57

제56항에 있어서, Z는



로부터 선택되며; 여기서, w는 0 내지 3이고; t는 0 내지 4이며, R^{13}은 Z 상의 임의의 치환가능한 위치에 결합되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 58

제57항에 있어서, w는 1 내지 2이고, t는 1 내지 3이며, R^{13}은 Z 상의 임의의 치환가능한 위치에 결합되는 화합물.

청구항 59

제58항에 있어서, R^{13}은 H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{16},

$C(O)-N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})C(O)-R^{16}$, $N(R^{17})C(O)O-R^{14}$, $N(R^{17})S(O)_2(R^{16})$, $-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})$, $-SF_5$, $S(O)_2R^{16}$, $S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$, $S(O)(NH)R^{17}$, $S(O)(NR^{17})NR^{18}$, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐 및 C_{2-9} 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{10}으로 임의로 치환되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 60

제59항에 있어서, R^{13}은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, $N(R^{17})(R^{18})$, CN, $O-R^{14}$ 및 $C(O)-R^{16}$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 61

제60항에 있어서, R^2는 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 62

제60항에 있어서, R^3는 H이고, R^4는 C_{1-9} 알킬 또는 C_{3-15} 사이클로알킬이며, 여기서 임의의 알킬 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{13}으로 임의로 치환되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 63

제62항에 있어서, R^4는 메틸 또는 에틸인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 64

제63항에 있어서, A는 NH인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 65

제64항에 있어서, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 66

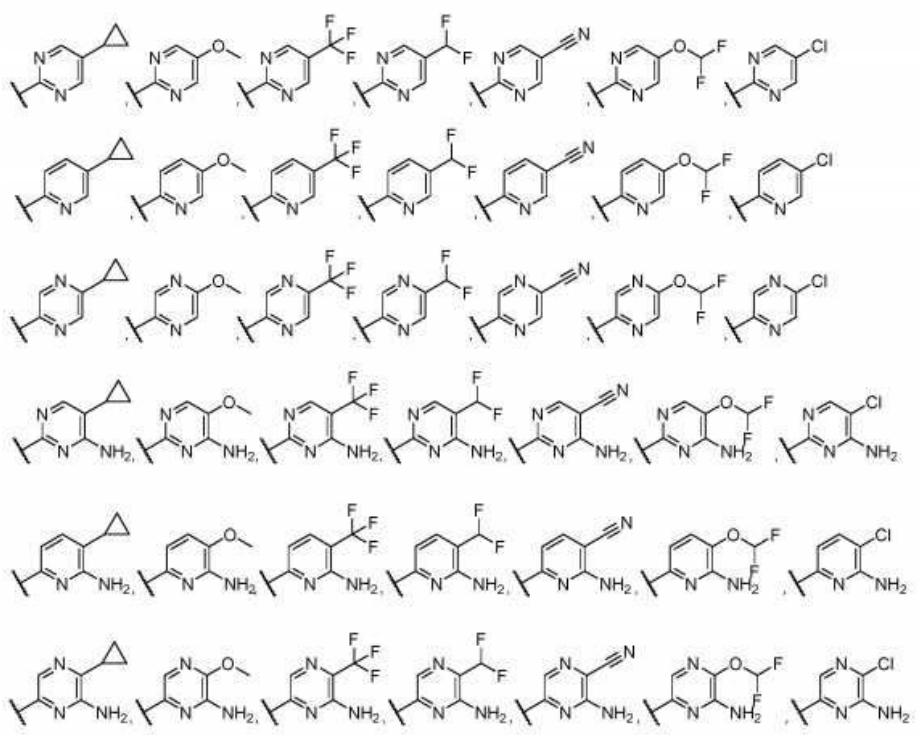
제65항에 있어서, R^1은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3 및 $C(O)-R^{14}$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 67

제66항에 있어서, R^1은 CF_3인 화합물.

청구항 68

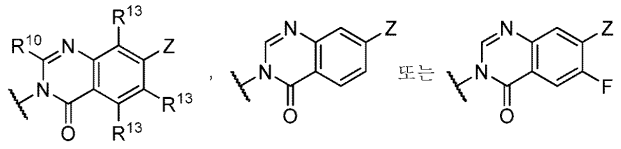
제66항에 있어서, Z는



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 69

제1항 또는 제6항에 있어서, J는



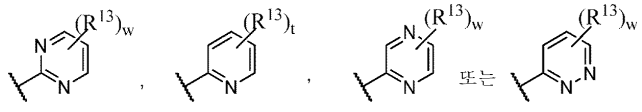
인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 70

제69항에 있어서, Z는 하나 이상의 R^{13}으로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 71

제70항에 있어서, Z는



로부터 선택되며; 여기서, w는 0 내지 3이고; t는 0 내지 4이며, R^{13}은 Z 상의 임의의 치환가능한 위치에 결합되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 72

제71항에 있어서, w는 1 내지 2이고, t는 1 내지 3이며, R^{13}은 Z 상의 임의의 치환가능한 위치에 결합되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 73

제72항에 있어서, R^{13}은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, $O-R^{14}$, $C(O)-R^{16}$, $C(O)-N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})C(O)-R^{16}$, $N(R^{17})C(O)O-R^{14}$, $N(R^{17})S(O)_2(R^{16})$, $-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})$, $-SF_5$, $S(O)_2R^{16}$, $S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$, $S(O)(NH)R^{17}$, $S(O)(NR^{17})NR^{18}$, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐 및 C_{2-9} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{10}으로 임의로 치환되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 74

제73항에 있어서, R^{13}은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, $N(R^{17})(R^{18})$, CN, $O-R^{14}$ 및 $C(O)-R^{16}$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 75

제74항에 있어서, R^2는 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 76

제74항에 있어서, R^3는 H이고, R^4는 C_{1-9} 알킬 또는 C_{3-15} 사이클로알킬이며, 여기서 임의의 알킬 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{13}으로 임의로 치환되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 77

제76항에 있어서, R^4는 메틸 또는 에틸인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 78

제76항에 있어서, A는 NH인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 79

제76항에 있어서, A는 CH_2인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 80

제79항에 있어서, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 81

제80항에 있어서, R^1은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3 및 $C(O)-R^{14}$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는

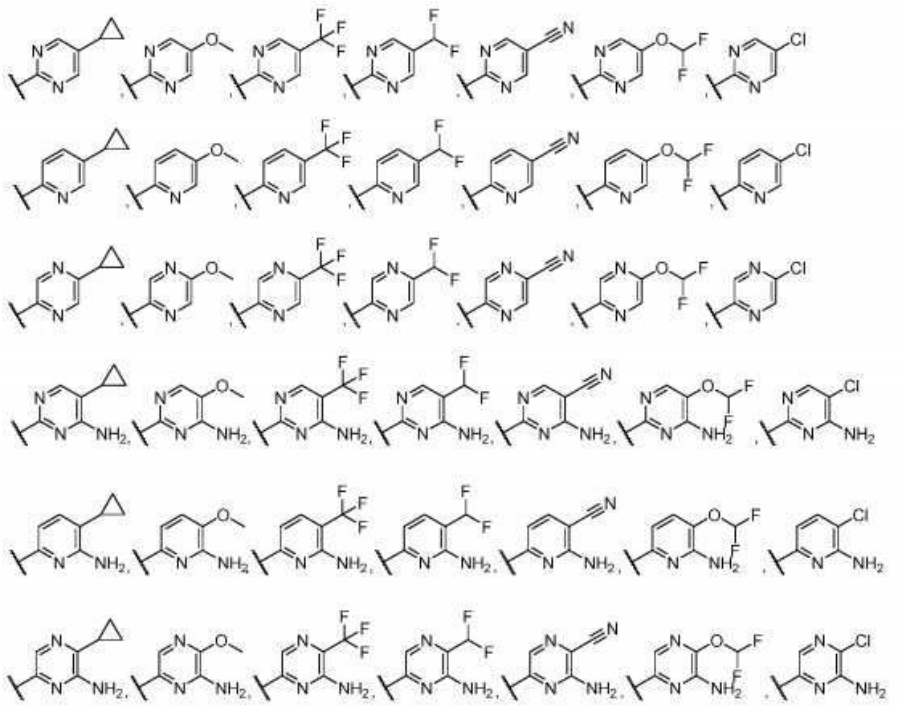
이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 82

제81항에 있어서, R^1은 CF_3인 화합물.

청구항 83

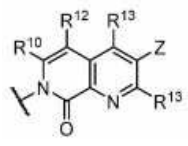
제82항에 있어서, Z는



로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 84

제1항 또는 제6항에 있어서, J는



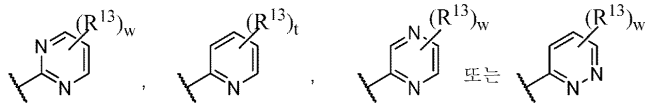
인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 85

제84항에 있어서, Z는 하나 이상의 R^{13}으로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 86

제85항에 있어서, Z는



로부터 선택되며; 여기서, w는 0 내지 3이고; t는 0

내지 4이며, R^{13}은 Z 상의 임의의 치환가능한 위치에 결합되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 87

제86항에 있어서, w는 1 내지 2이고, t는 1 내지 3이며, R^{13}은 Z 상의 임의의 치환가능한 위치에 결합되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 88

제87항에 있어서, R^{13}은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, $O\text{-}R^{14}$, $C(O)\text{-}R^{16}$, $C(O)\text{-}N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})C(O)\text{-}R^{16}$, $N(R^{17})C(O)O\text{-}R^{14}$, $N(R^{17})S(O)_2(R^{16})$, $-N(R^{17})C(O)\text{-}N(R^{18})(R^{18})$, $-SF_5$, $S(O)_2R^{16}$, $S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$, $S(O)(NH)R^{17}$, $S(O)(NR^{17})NR^{18}$, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐 및 C_{2-9} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{10}으로 임의로 치환되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 89

제88항에 있어서, R^{13}은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, $N(R^{17})(R^{18})$, CN, $O\text{-}R^{14}$ 및 $C(O)\text{-}R^{16}$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 90

제89항에 있어서, R^2는 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 91

제90항에 있어서, R^3는 H이고, R^4는 C_{1-9} 알킬 또는 C_{3-15} 사이클로알킬이며, 여기서 임의의 알킬 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{13}으로 임의로 치환되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 92

제91항에 있어서, R^4는 메틸 또는 에틸인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 93

제92항에 있어서, A는 NH인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 94

제92항에 있어서, A는 CH_2인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 95

제94항에 있어서, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입

체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 96

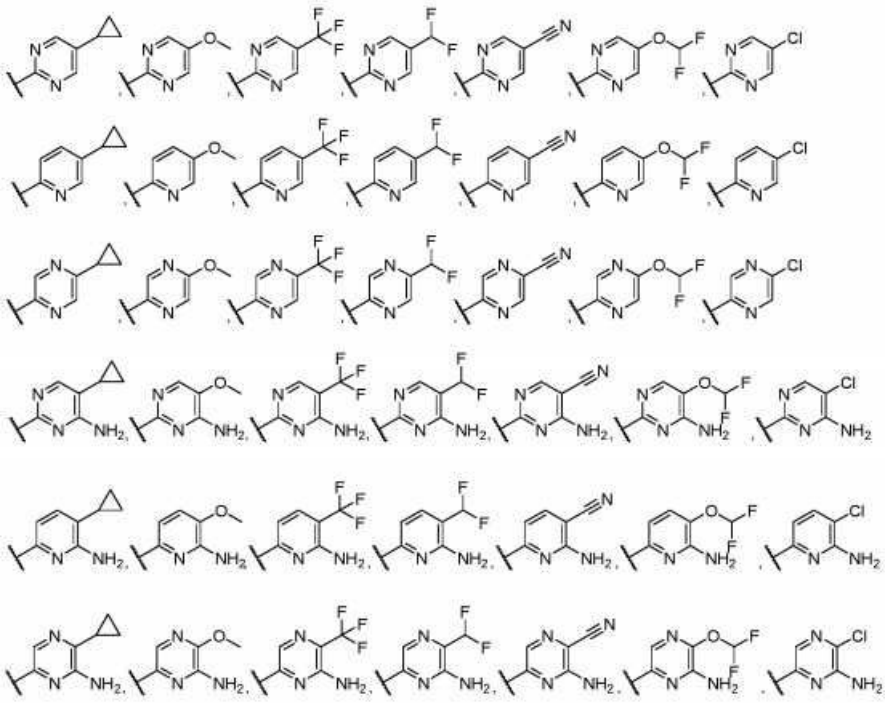
제95항에 있어서, R^1은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3 및 C(O)-R^{14}으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 97

제96항에 있어서, R^1은 CF_3인 화합물.

청구항 98

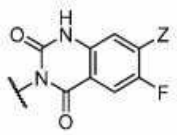
제97항에 있어서, Z는



로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 99

제1항 또는 제6항에 있어서, J는



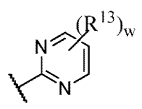
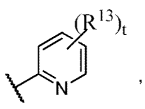
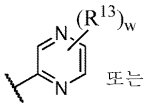
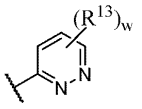
인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 100

제99항에 있어서, Z는 하나 이상의 R^{13}으로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 101

제100항에 있어서, Z는


,

,

또는

로부터 선택되며; 여기서, w는 0 내지 3이고; t는 0 내지 4이며, R^{13}은 Z 상의 임의의 치환가능한 위치에 결합되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 102

제101항에 있어서, w는 1 내지 2이고, t는 1 내지 3이며, R^{13}은 Z 상의 임의의 치환가능한 위치에 결합되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 103

제102항에 있어서, R^{13}은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{16}, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{16}, N(R^{17})C(O)O-R^{14}, N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16}), -N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18}), -SF_5, S(O)$_2$$R^{16}$, S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$), S(O)(NH)$R^{17}$, S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐 및 C_{2-9} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{10}으로 임의로 치환되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 104

제103항에 있어서, R^{13}은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, N(R^{17})(R^{18}), CN, O-R^{14} 및 C(O)-R^{16}으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 105

제104항에 있어서, R^2는 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 106

제105항에 있어서, R^3는 H이고, R^4는 C_{1-9} 알킬 또는 C_{3-15} 사이클로알킬이며, 여기서 임의의 알킬 또는 사이클로알킬은 하나 이상의 R^{13}으로 임의로 치환되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 107

제106항에 있어서, R^4는 메틸 또는 에틸인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 108

제107항에 있어서, A는 NH인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 109

제99항에 있어서, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 110

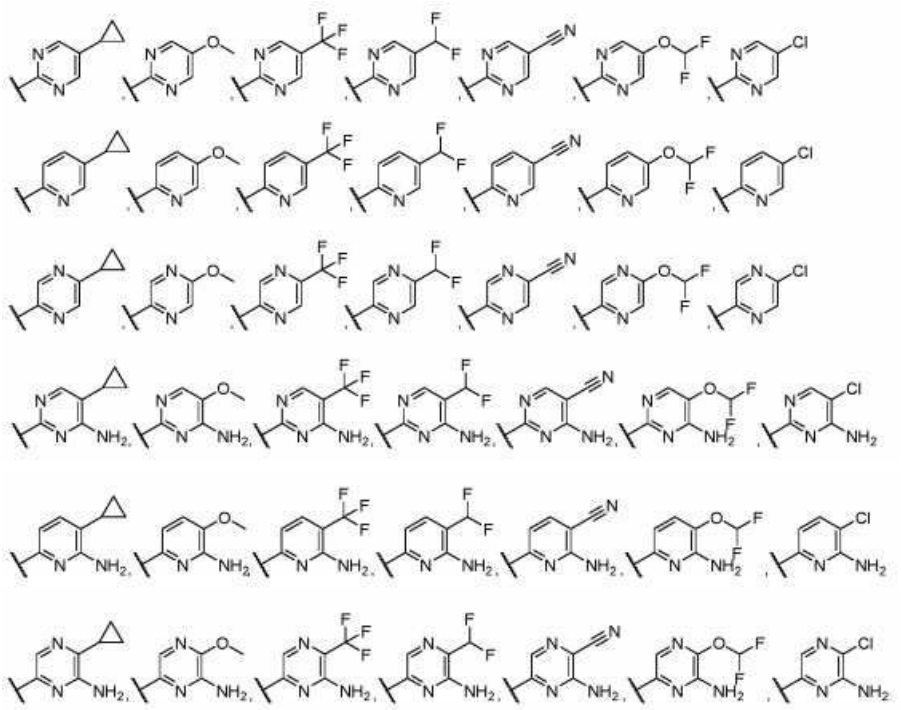
제109항에 있어서, R^1은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3 및 $C(O)-R^{14}$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 111

제110항에 있어서, R^1은 CF_3인 화합물.

청구항 112

제111항에 있어서, Z는



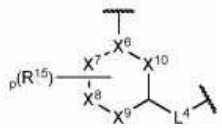
로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 113

제1항에 있어서, L^1 및 L^3는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 6원 사이클로알킬 또는 6원 헤테로사이클릴을 형성하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 114

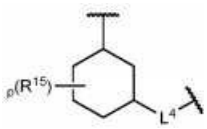
제113항에 있어서, L^1 및 L^3는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,



로 나타내는 구조를 형성하며, 여기서 X^6, X^7, X^8, X^9 및 X^{10}은 독립적으로 CH_2, CHR^{15}, C=O, NR^{17}, S, SO, SO_2 또는 O이고, p는 0 내지 10의 정수인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 115

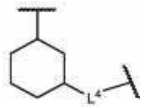
제114항에 있어서, L^1 및 L^3는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,



로 나타내는 구조를 형성하며, 여기서 p는 0 내지 10의 정수인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 116

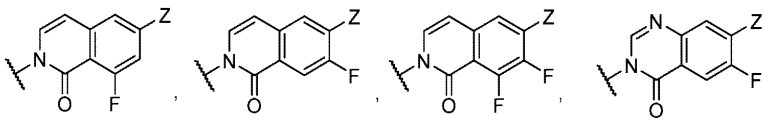
제114항에 있어서, L^1 및 L^3는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께,



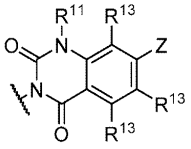
로 나타내는 구조를 형성하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 117

제113항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, J는



및



로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 118

제117항에 있어서, A는 NH인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 119

제118항에 있어서, R^1은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3 및 $C(O)-R^{14}$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 120

제119항에 있어서, R^1은 CF_3인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 121

제120항에 있어서, L^4는 C인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 122

제121항에 있어서, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체

이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 123

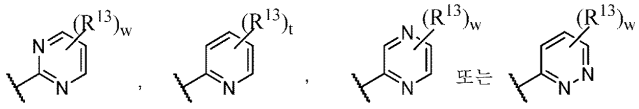
제121항에 있어서, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 CH_3인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 124

제121항에 있어서, R^{7a}는 CH_3이고, R^{7b}는 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 125

제122항에 있어서, Z는



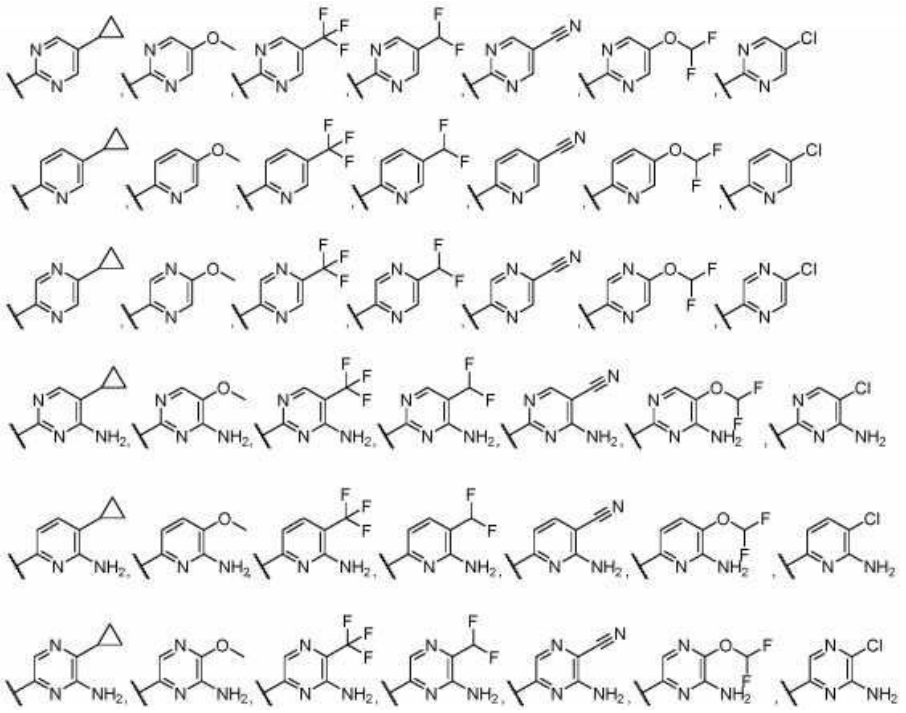
로부터 선택되며; 여기서, w는 0 내지 3이고; t는 0 내지 4이며, R^{13}은 Z 상의 임의의 치환가능한 위치에 결합되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 126

제125항에 있어서, w는 1 내지 2이고; t는 1 내지 3인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 127

제126항에 있어서, Z는



로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 128

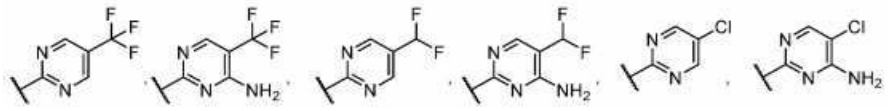
제127항에 있어서, R^{13}은 H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, $O-R^{14}$, $C(O)-R^{16}$, $C(O)-N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})C(O)-R^{16}$, $N(R^{17})C(O)O-R^{14}$, $N(R^{17})S(O)_2(R^{16})$, $-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})$, $-SF_5$, $S(O)_2R^{16}$, $S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$, $S(O)(NH)R^{17}$, $S(O)(NR^{17})NR^{18}$, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐 및 C_{2-9} 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 하나 이상의 R^{13}으로 임의로 치환되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 129

제128항에 있어서, R^{13}은 H, 할로, NH_2, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3, CN, $O-R^{14}$ 및 $C(O)-R^{16}$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 130

제129항에 있어서, Z는



로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 131

제117항에 있어서, A는 O인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 132

제131항에 있어서, R^1은 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3 및 $C(O)-R^{14}$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 133

제132항에 있어서, R^1은 CF_3인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 134

제133항에 있어서, L^4는 C인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 135

제134항에 있어서, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 136

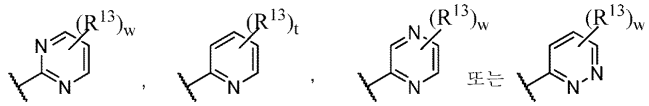
제134항에 있어서, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 CH_3인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 137

제134항에 있어서, R^{7a}는 CH_3이고, R^{7b}는 H인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 138

제134항에 있어서, Z는



로부터 선택되며; 여기서, w는 0 내지 3이고; t는 0 내지 4이며, R^{13}은 Z 상의 임의의 치환가능한 위치에 결합되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 139

제138항에 있어서, w는 1 내지 2이고; t는 1 내지 3인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 140

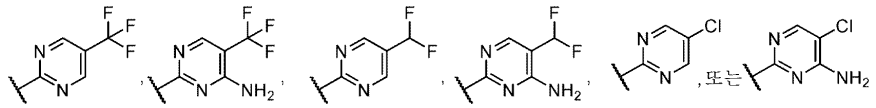
제139항에 있어서, R^{13}은 H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, $O\text{-}R^{14}$, $C(O)\text{-}R^{16}$, $C(O)\text{-}N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})C(O)\text{-}R^{16}$, $N(R^{17})C(O)O\text{-}R^{14}$, $N(R^{17})S(O)_2(R^{16})$, $-N(R^{17})C(O)\text{-}N(R^{18})(R^{18})$, $-SF_5$, $S(O)_2R^{16}$, $S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$, $S(O)(NH)R^{17}$, $S(O)(NR^{17})NR^{18}$, $C_{1\text{-}9}$ 알킬, $C_{2\text{-}9}$ 알케닐 및 $C_{2\text{-}9}$ 알키닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 하나 이상의 R^{13}으로 임의로 치환되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 141

제140항에 있어서, R^{13}은 H, 할로, NH_2, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, $OCHF_2$, OCF_3, CN, $O\text{-}R^{14}$ 및 $C(O)\text{-}R^{16}$으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

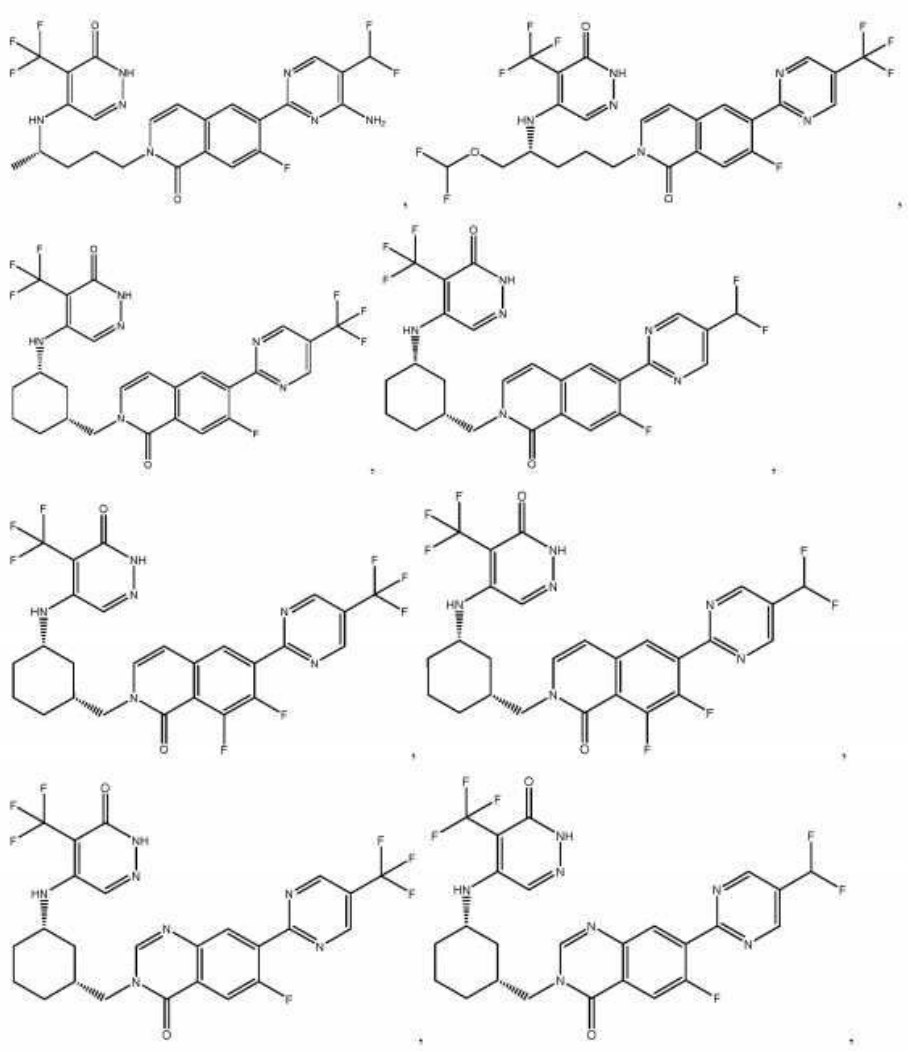
청구항 142

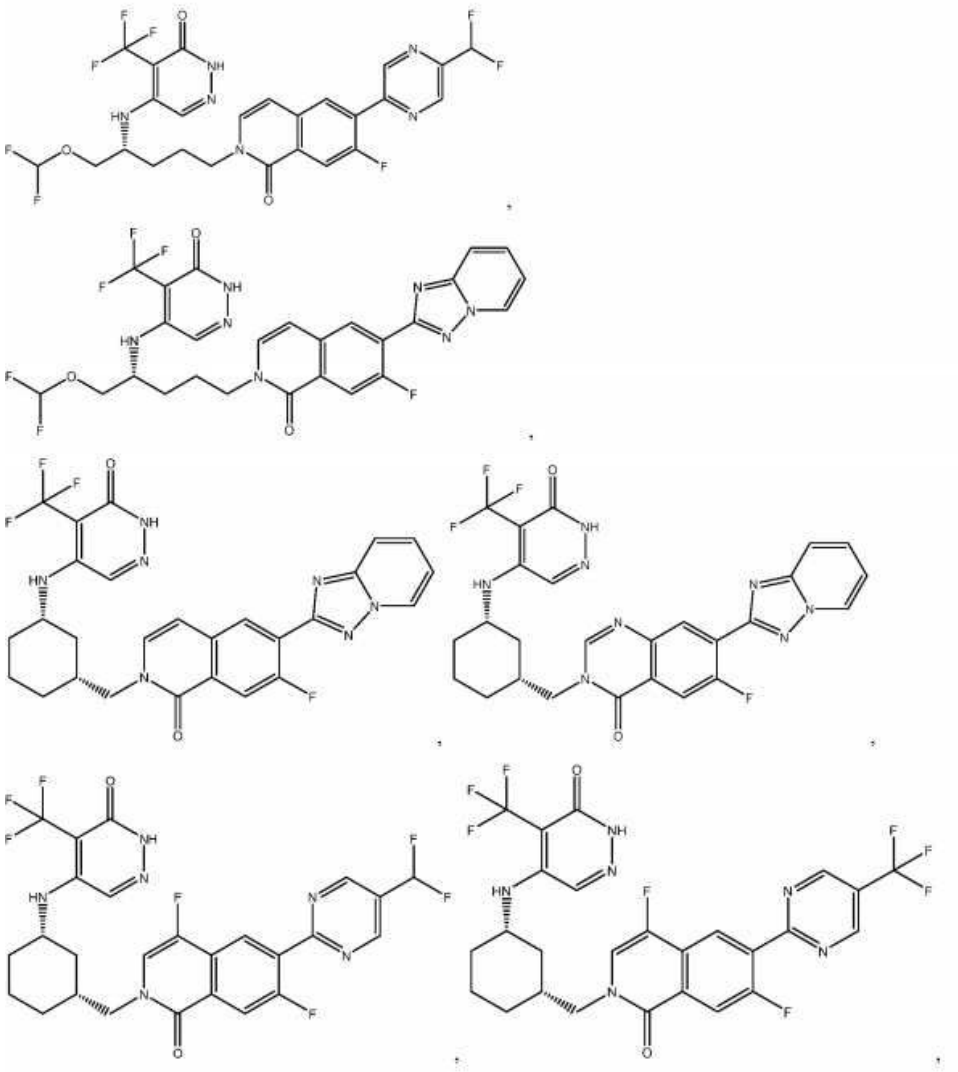
제141항에 있어서, Z는

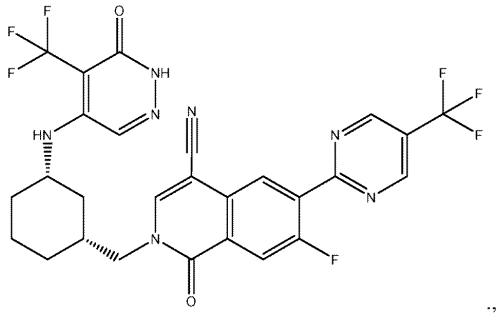
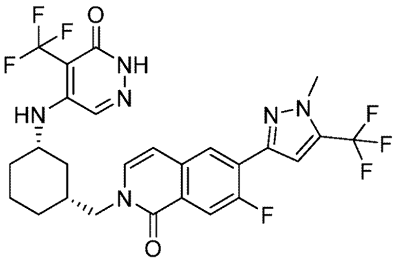
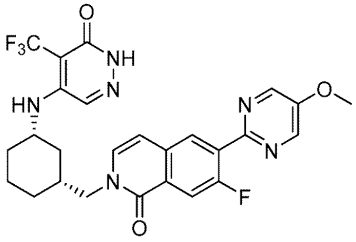
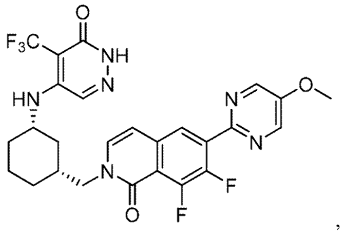
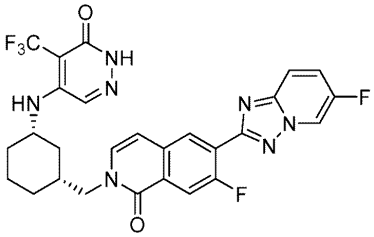
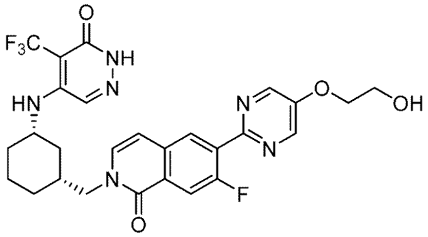
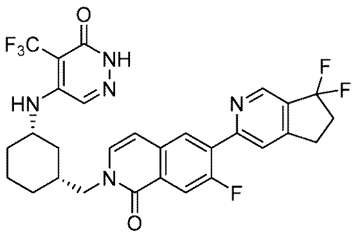
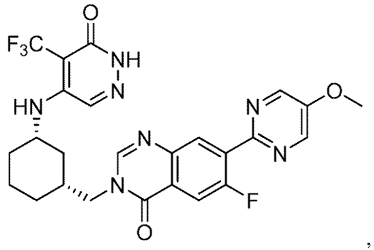
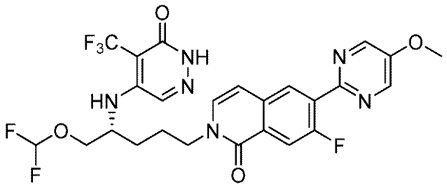


인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 143



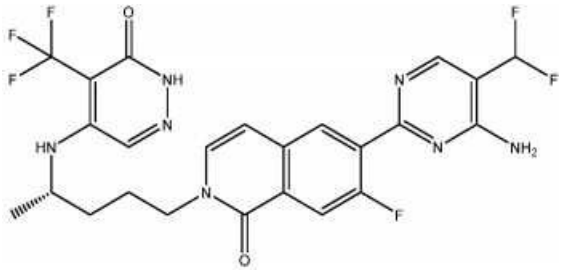



,

,

,

,

,

,

,

, 및


로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

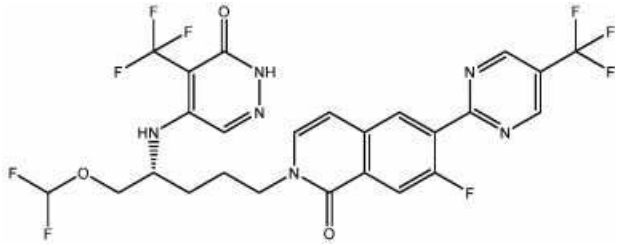
청구항 144

제143항에 있어서,


인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 145

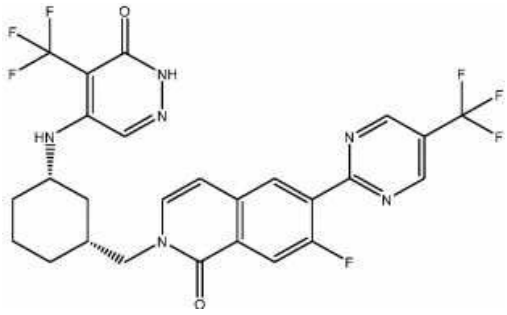
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 146

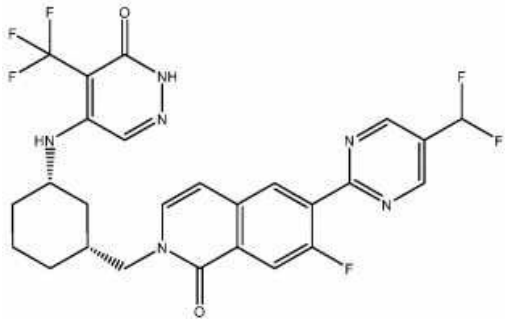
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 147

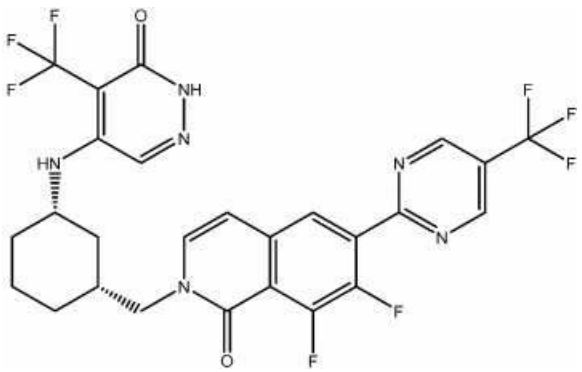
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 148

제143항에 있어서,

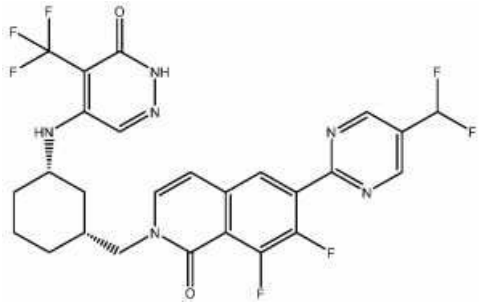


인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이

성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 149

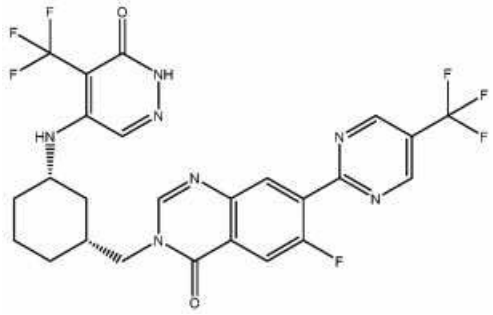
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 150

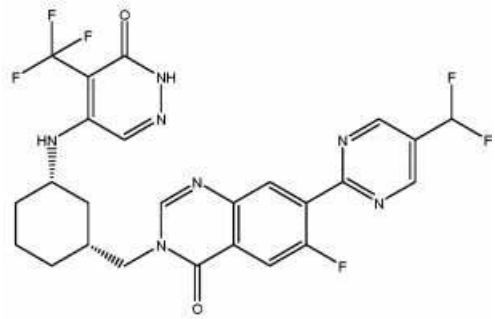
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 151

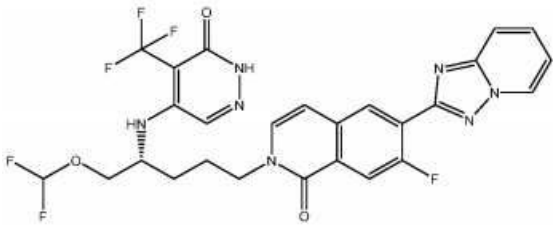
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 152

제143항에 있어서,

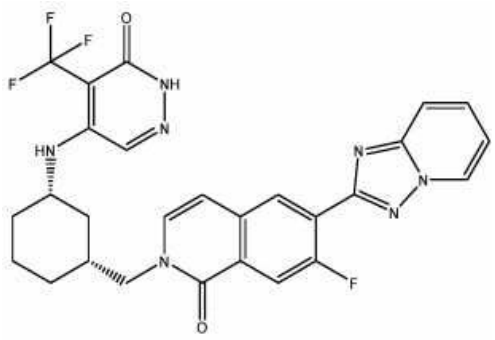


인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성

질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 153

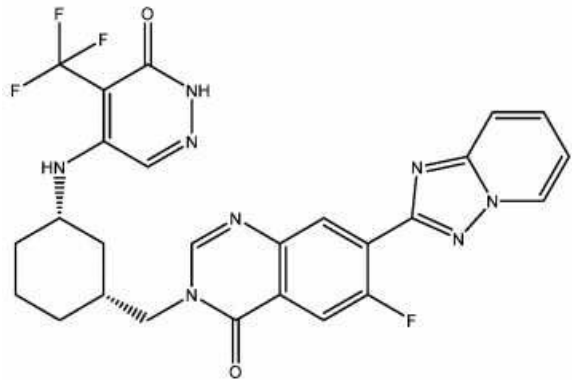
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 154

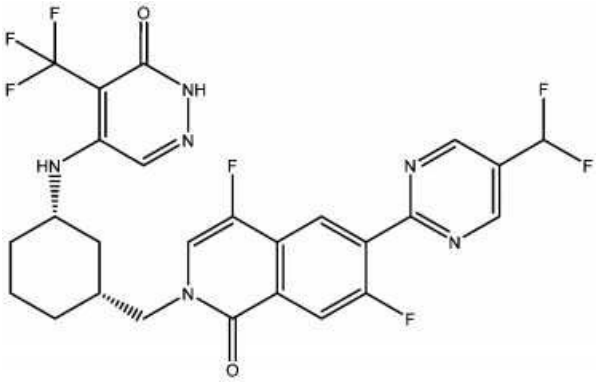
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 155

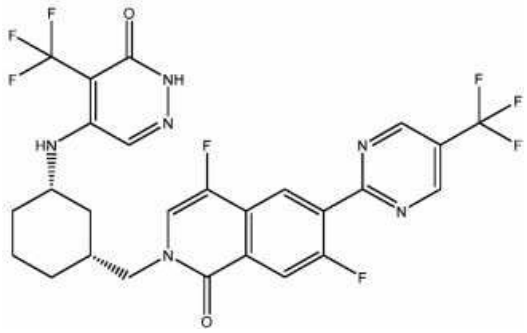
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 156

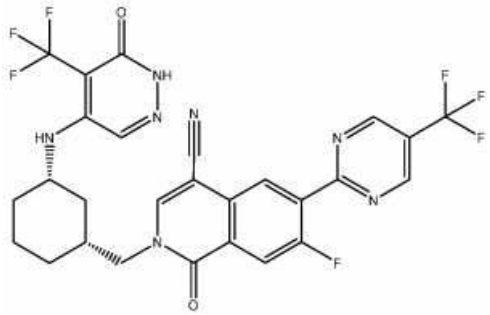
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 157

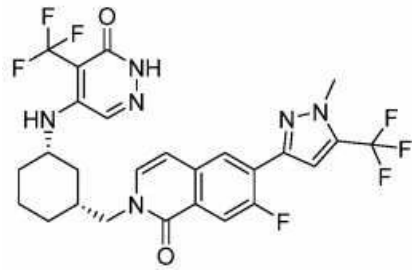
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 158

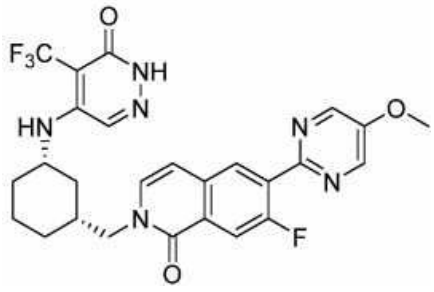
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

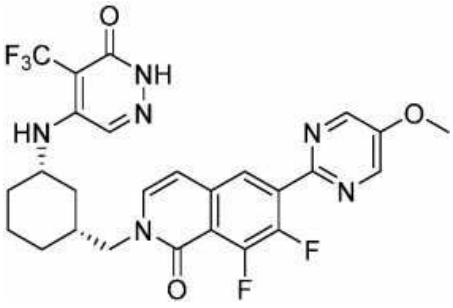
청구항 159

제143항에 있어서, 인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.



청구항 160

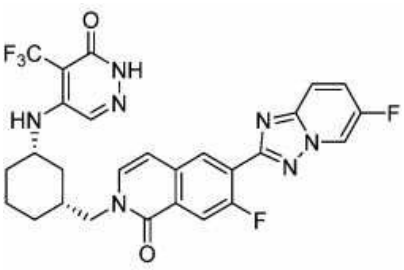
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 161

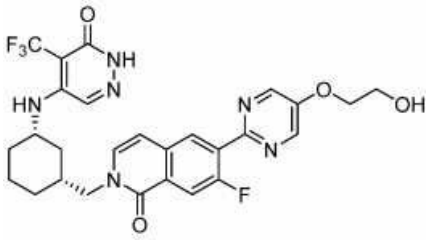
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 162

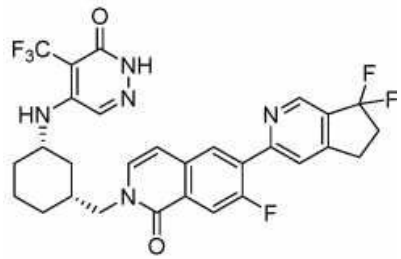
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 163

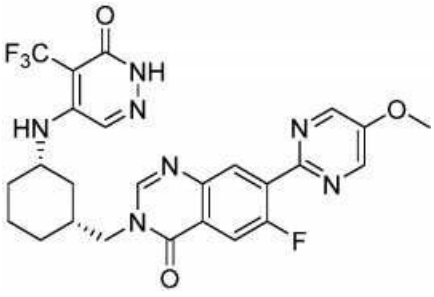
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 164

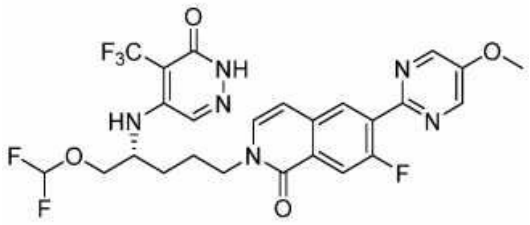
제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 165

제143항에 있어서,



인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체.

청구항 166

제1항 내지 제164항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 167

암 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제164항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 호변이성질체, 또는 제165항의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법.

청구항 168

제1항 내지 제157항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 169

암 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제157항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 호변이성질체, 또는 제158항의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암 치료 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 1월 28일자로 출원된 미국 가출원 제63/304,493호, 2022년 10월 6일자로 출원된 미국 가출원 제63/378,647호 및 2022년 11월 29일자로 출원된 미국 가출원 제63/385,303호의 우선권을 주장하며, 이들은 모든 목적을 위해 전체적으로 본원에 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 아데노신 다이포스페이트(ADP)-리보실화는 바이러스, 박테리아 및 진핵생물에서 발견되는 잘 보존된 번역 후 변

형이다. 이는 표적 분자의 N-, O- 또는 S-글리코시드 결합을 통해 니코틴아미드 아데닌 다이뉴클레오티드(NAD+)에서 기질로 ADPr을 전달하는 ART 단백질 수퍼패밀리의 구성원에 의해 촉진된다. ART의 서브세트 중 하나는 폴리(아데노신 다이포스페이트-리보스) 폴리머라제(PARP)로, 유전자 F 발현, 단백질 분해 및 다양한 세포 스트레스 반응을 포함한 기본적인 세포 과정을 조절하는 17개의 알려진 효소 패밀리의 구성원이다(문헌[M.S. Cohen, P. Chang, Insights into the biogenesis, function, and regulation of ADP-ribosylation. Nat. Chem Biol 14, 236-243 (2018)]). 스트레스 하에서 생존하는 암세포의 능력은 기본적인 암 메커니즘이며, 신규한 치료법에 대한 새로운 접근법이다.

[0004] 특히 관심이 있는 것은, CCCH형 아연 핑거 도메인 함유 단백질인 2,3,7,8-테트라클로로다이벤조-p-다이옥신(TCDD) 유도성 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제(TIPARP)이다 (문헌[Proc. Nat. Acad. Sci. 114 (10) 2681-2686 (2017)]). TIPARP는 PARP7과 ARTD14로도 불린다. PARP7은 특정 아릴 탄화수소 수용체(AHR) 전사 표적의 음성 조절인자의 역할을 한다. AHR은 결국 담배 연기를 포함한 다수의 기질에 의해 활성화된다. PARP7 저해제는 핵산에 대한 I형 인터페론(IFN) 신호전달 반응을 복원하고, CT26 종양 보유 면역적격 BALB/c 마우스 모델에서 종양 퇴행을 유발하는 것으로 나타났다. (문헌[Gozgit, et al., Cancer Cell 39, 1214-1226 (2021)]).

[0005] 현재 승인된 PARP7 저해 약품은 존재하지 않는다. 따라서, 포유동물, 특히 인간에게 약제로서 투여하는 데 적합한 특성을 갖는 PARP7 저해 화합물을 제공하는 것이 유용할 것이다.

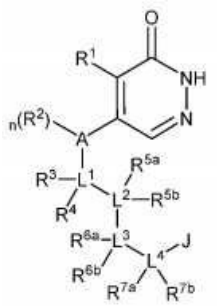
[0006] 따라서, 암 치료를 위한 개선된 PARP7 저해제가 필요하다.

발명의 내용

[0007] PARP7 저해제로서 유용한 화합물과 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 본 발명의 일부 화합물은 이를 필요로 하는 대상을 치료하기 위해, 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께 약제학적 조성물에 사용될 수 있다.

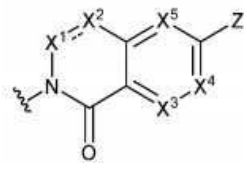
[0008] 본 발명의 일 실시 형태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체가 제공된다:

[0009] [화학식 (I)]

[0010] 

[0011] 상기 식에서,

[0012] J는

[0013]  이고;

[0014] X^1은 N, C=O, C-R^{10} 또는 C-$(R^{10})_2$이며;

[0015] X^2는 N, N-R^{11}, C-R^{12} 또는 C-$(R^{12})_2$이고;

[0016] X^3는 N 또는 C-R^{13}이며;

[0017] X^4는 N 또는 C-R^{13}이고;

[0018] X^5는 N 또는 C-R^{13}이며;

[0019] **A는**

[0020] C, O, N,

[0021] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 3원 내지 10원 사이클로알킬; 또는

[0022] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 4원 내지 11원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0023] A가 O인 경우, n은 0이고; A가 N인 경우, n은 1이며; A가 C인 경우, n은 1 또는 2이고;

[0024] A가 N인 경우, n은 0 또는 1이며, L^1은 C 또는 N-R^{17}이고, L^2, L^3 및 L^4는 각각 C이며;

[0025] L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 C, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 NH이고;

[0026] L^3 및 L^4는 각각 C이거나;

[0027] **L^1 및 L^2는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께**, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 12원 헤테로아릴은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이거나;

[0028] **L^1 및 L^3는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께**, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 12원 헤테로아릴은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이거나;

[0029] **L^2 및 L^3는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께**, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 12원 헤테로아릴은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이거나;

[0030] **L^3 및 L^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께**, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 12원 헤테로아릴은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이거나;

[0031] **L^2 및 L^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께**, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며, C_{6-10} 아릴 또는 5원 내지 12원 헤테로아릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이고;

[0032] R^1은 H, 할로, CH_3, CH_2CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{14}, -SF_5, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{15}, N(R^{17})C(O)O-R^{15}, N(R^7)S(O)$_2$(R^{15}), N(R^{17})C(O)-N(R^{17})(R^{18}), S(O)$_2$$R^{15}$, S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$), S(O)(NH)$R^{17}$, S(O)($NR^{17}$)$NR^{18}$,

[0033] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬;

[0034] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬;

[0035] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴;

[0036] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴; 또는

[0037] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0038] R^2는 H, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐 또는 C_{2-9} 알키닐로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐 및 알키닐은 하나 이상의 R^{10}으로 임의로 치환되고;

[0039] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로, H, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐 - 여기서, 임의의 알킬, 알케닐 및 알키닐은 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환됨 -, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{3-12} 사이클로알킬, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 4원 내지 11원 헤테로사이클릴 또는 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되거나;

[0040] R^2 및 R^3는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하며;

[0041] 여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이거나;

[0042] R^3 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이거나;

[0043] R^2 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며;

[0044] R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 독립적으로, H, 할로, NO_2, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{16}, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{16}, N(R^{17})C(O)O-R^{14}, N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16}), -N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18}), S(O)$_2$$R^{16}$, -$SF_5$, S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$), S(O)(NH)$R^{17}$, S(O)($NR^{17}$)$NR^{18}$,

[0045] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{1-9} 알킬;

[0046] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{2-9} 알키닐;

[0047] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{2-9} 알케닐;

[0048] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 5원 내지 12원 헤테로아릴;

[0049] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴;

[0050] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 4원 내지 12원 헤테로사이클릴; 또는

[0051] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{3-12} 사이클로알킬로부터 선택되거나;

[0052] **R^{5a} 및 R^{5b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께**, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하거나;

[0053] **R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께**, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하거나;

[0054] **R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께**, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며;

[0055] **Z는** H, -CN, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, -O(C_{1-9} 알킬), -O(C_{2-6} 알케닐), -O(C_{2-6} 알키닐), -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -OC(O)(C_{1-9} 알킬), -OC(O)(C_{2-6} 알케닐), -OC(O)(C_{2-6} 알케닐), -OC(O)(C_{2-6} 알키닐), -OC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -OC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -OC(O)(C_{6-10} 아릴), -OC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -OC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-NH_2$, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{2-6} 알케닐), -NH(C_{2-6} 알키닐), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알케닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알키닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{1-8} 할로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{6-10} 아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)(C_{1-9} 알킬), -C(O)(C_{2-6} 알케닐), -C(O)(C_{2-6} 알키닐), -C(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)(C_{6-10} 아릴), -C(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)O(C_{1-9} 알킬), -C(O)O(C_{2-6} 알케닐), -C(O)O(C_{2-6} 알키닐), -C(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)O(C_{6-10} 아릴), -C(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_{1-9} 알킬), -C(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -C(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -C(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)NH(C_{6-10} 아릴), -C(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -C(O)N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -C(O)N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -C(O)N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)NH(C_{6-10} 아릴),

-NHC(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -SH, -S(C_{1-9} 알킬), -S(C_{2-6} 알케닐), -S(C_{2-6} 알키닐), -S(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(C_{1-8} 할로알킬), -S(C_{6-10} 아릴), -S(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHS(O)(C_{1-9} 알킬), -N(C_{1-9} 알킬)S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(C_{2-6} 알케닐), -S(O)(C_{2-6} 알키닐), -S(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)(C_{6-10} 아릴), -S(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알케닐), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알키닐), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬) 또는 -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$로부터 선택되며;_여기서, R^{15}의 임의의 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, C_{1-9} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴) 또는 -O(C_{1-9} 알킬),

[0056] 하나 이상의 R^{13}으로 치환된 5원 내지 12원 헤테로아릴;

[0057] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴; 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{3-12} 사이클로알킬; 하나 이상의 R^{15}으로 치환된 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로 임의로 치환되고;

[0058] 여기서, 임의의 5원 내지 12원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴, C_{3-12} 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{15}으로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이고, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며;

[0059] **R^{10}은** H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{16}, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{16}, N(R^{17})C(O)O-R^{14}, N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16}), -N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18}), S(O)$_2$$R^{16}$, -$SF_5$, S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$), S(O)(NH)$R^{17}$, S(O)($NR^{17}$)$NR^{18}$, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고;

[0060] **R^{11}은** H, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐, C_{3-12} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고;

[0061] **R^{12}는** H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{16}, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{16}, N(R^{17})C(O)O-R^{14}, N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16}), -N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18}), S(O)$_2$$R^{16}$,

$S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$, $S(O)(NH)R^{17}$, $S(O)(NR^{17})NR^{18}$, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐, C_{3-12} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고;

[0062] R^{13}은 H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, $O-R^{14}$, $C(O)-R^{16}$, $C(O)-N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})C(O)-R^{16}$, $N(R^{17})C(O)O-R^{14}$, $N(R^{17})S(O)_2(R^{16})$, $-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})$, $-SF_5$, $S(O)_2R^{16}$, $S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$, $S(O)(NH)R^{17}$, $S(O)(NR^{17})NR^{18}$, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐, C_{3-12} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고;

[0063] R^{15}은 H, C=O, 하이드록시, 할로, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클릴, $-O(C_{1-9}$ 알킬), $-O(C_{2-6}$ 알케닐), $-O(C_{2-6}$ 알키닐), $-O(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-O(C_{1-8}$ 할로알킬), $-O(C_{6-10}$ 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-OC(O)(C_{1-9}$ 알킬), $-OC(O)(C_{2-6}$ 알케닐), $-OC(O)(C_{2-6}$ 알케닐), $-OC(O)(C_{2-6}$ 알키닐), $-OC(O)(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-OC(O)(C_{1-8}$ 할로알킬), $-OC(O)(C_{6-10}$ 아릴), -OC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -OC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ 알킬), $-NH(C_{2-6}$ 알케닐), $-NH(C_{2-6}$ 알키닐), $-NH(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-NH(C_{1-8}$ 할로알킬), $-NH(C_{6-10}$ 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-N(C_{1-9}$ 알킬)$_2$, $-N(C_{3-15}$ 사이클로알킬)$_2$, $-N(C_{2-6}$ 알케닐)$_2$, $-N(C_{2-6}$ 알키닐)$_2$, $-N(C_{3-15}$ 사이클로알킬)$_2$, $-N(C_{1-8}$ 할로알킬)$_2$, $-N(C_{6-10}$ 아릴)$_2$, -N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, $-N(C_{1-9}$ 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), $-N(C_{1-9}$ 알킬)(C_{2-6} 알케닐), $-N(C_{1-9}$ 알킬)(C_{2-6} 알키닐), $-N(C_{1-9}$ 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), $-N(C_{1-9}$ 알킬)(C_{1-8} 할로알킬), $-N(C_{1-9}$ 알킬)(C_{6-10} 아릴), $-N(C_{1-9}$ 알킬)(5원 내지 12원 헤테로아릴), $-N(C_{1-9}$ 알킬)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-C(O)(C_{1-9}$ 알킬), $-C(O)(C_{2-6}$ 알케닐), $-C(O)(C_{2-6}$ 알키닐), $-C(O)(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-C(O)(C_{1-8}$ 할로알킬), $-C(O)(C_{6-10}$ 아릴), -C(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-C(O)O(C_{1-9}$ 알킬), $-C(O)O(C_{2-6}$ 알케닐), $-C(O)O(C_{2-6}$ 알키닐), $-C(O)O(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-C(O)O(C_{1-8}$ 할로알킬), $-C(O)O(C_{6-10}$ 아릴), -C(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ 알킬), $-C(O)NH(C_{2-6}$ 알케닐), $-C(O)NH(C_{2-6}$ 알키닐), $-C(O)NH(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-C(O)NH(C_{1-8}$ 할로알킬), $-C(O)NH(C_{6-10}$ 아릴), -C(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-C(O)N(C_{1-9}$ 알킬)$_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ 사이클로알킬)$_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ 알케닐)$_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ 알키닐)$_2$, $-C(O)N(C_{1-8}$ 할로알킬)$_2$, $-C(O)N(C_{6-10}$ 아릴)$_2$, -C(O)N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -C(O)N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, $-NHC(O)(C_{1-9}$ 알킬), $-NHC(O)(C_{2-6}$ 알케닐), $-NHC(O)(C_{2-6}$ 알키닐), $-NHC(O)(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-NHC(O)(C_{1-8}$ 할로알킬), $-NHC(O)(C_{6-10}$ 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-NHC(O)O(C_{1-9}$ 알킬), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ 알케닐), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ 알키닐), $-NHC(O)O(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-NHC(O)O(C_{1-8}$ 할로알킬), $-NHC(O)O(C_{6-10}$ 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-NHC(O)NH(C_{1-9}$ 알킬), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ 알케닐), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ 알키닐), $-NHC(O)NH(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-NHC(O)NH(C_{1-8}$ 할로알킬), $-NHC(O)NH(C_{6-10}$ 아릴), -NHC(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -SH, $-S(C_{1-9}$ 알킬), $-S(C_{2-6}$ 알케닐), $-S(C_{2-6}$ 알키닐), $-S(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-S(C_{1-8}$ 할로알킬), $-S(C_{6-10}$ 아릴), -S(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-NHS(O)(C_{1-9}$ 알킬), $-N(C_{1-9}$ 알킬)$S(O)(C_{1-9}$ 알킬), $-S(O)N(C_{1-9}$ 알킬)$_2$, $-S(O)(C_{1-9}$ 알킬), $-S(O)(NH)(C_{1-9}$ 알킬), $-S(O)(C_{2-6}$ 알케닐), $-S(O)(C_{2-6}$ 알키닐),

-S(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)(C_{6-10} 아릴), -S(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -$S(O)_2$(C_{1-9} 알킬), -$S(O)_2$(C_{2-6} 알케닐), -$S(O)_2$(C_{2-6} 알키닐), -$S(O)_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -$S(O)_2$(C_{1-8} 할로알킬), -$S(O)_2$(C_{6-10} 아릴), -$S(O)_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -$S(O)_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -$S(O)_2NH$(C_{1-9} 알킬) 또는 -$S(O)_2N$(C_{1-9} 알킬)$_2$로부터 독립적으로 선택되며;_여기서, R^{15}의 임의의 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, C_{1-9} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -$S(O)_2$(C_{1-9} 알킬), -$S(O)_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -$S(O)_2$(C_{1-8} 할로알킬), -$S(O)_2$(C_{6-10} 아릴), -$S(O)_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -$S(O)_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -$S(O)_2NH$(C_{1-9} 알킬), -$S(O)_2N$(C_{1-9} 알킬)$_2$, -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴) 또는 -O(C_{1-9} 알킬)로 임의로 치환되고;

[0064] R^{16}은 H, C=O, 할로, -NO_2, -CN, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클릴, -OH, -O(C_{1-9} 알킬), -O(C_{2-6} 알케닐), -O(C_{2-6} 알키닐), -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NH_2, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{2-6} 알케닐), -NH(C_{2-6} 알키닐), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알케닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알키닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{1-8} 할로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{6-10} 아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)(C_{1-9} 알킬), -C(O)(C_{2-6} 알케닐), -C(O)(C_{2-6} 알키닐), -C(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)(C_{6-10} 아릴), -C(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)O(C_{1-9} 알킬), -C(O)O(C_{2-6} 알케닐), -C(O)O(C_{2-6} 알키닐), -C(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)O(C_{6-10} 아릴), -C(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -$C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_{1-9} 알킬), -C(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -C(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -C(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)NH(C_{6-10} 아릴), -C(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -C(O)N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -C(O)N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)NH(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -SH, -S(C_{1-9} 알킬), -S(C_{2-6} 알케닐), -S(C_{2-6} 알키닐), -S(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(C_{1-8} 할로알킬), -S(C_{6-10} 아릴), -S(5원 내지 12원 헤테로

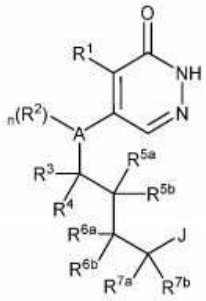
아릴), -S(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHS(O)(C_{1-9} 알킬), -N(C_{1-9} 알킬)S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{3-9} 사이클로알킬), -S(O)(N C_{1-9} 알킬)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{6-10} 아릴), -S(O)(NH)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)(C_{2-6} 알케닐), -S(O)(C_{2-6} 알키닐), -S(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)(C_{6-10} 아릴), -S(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알케닐), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알키닐), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬) 또는 -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$로부터 독립적으로 선택되며;

[0065] 여기서 임의의 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, C_{1-9} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, -OH, -NH$_2$, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴) 또는 -O(C_{1-9} 알킬)로 임의로 치환되고;

[0066] **R^{17} 및 R^{18}은 독립적으로** H, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환된다.

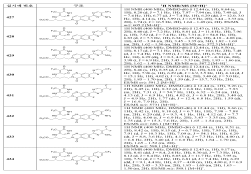
[0067] 본 발명의 일 실시 형태에서, 화학식 (Ia)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체가 제공된다:

[0068] [화학식 (Ia)]

[0069] 

[0070] 상기 식에서,

[0071] J는

[0072]  이고;

[0073] X^1은 N, C=O, C-R^{10} 또는 C-(R^{10})$_2$이며;

[0074] X^2는 N, N-R^{11}, C-R^{12} 또는 C-(R^{12})$_2$이고;

[0075] X^3는 N 또는 C-R^{13}이며;

[0076] X^4는 N 또는 C-R^{13}이고;

[0077] X^5는 N 또는 C-R^{13}이며;

[0078] **A는**

[0079] C, O, N,

[0080] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 3원 내지 10원 사이클로알킬; 또는

[0081] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 4원 내지 11원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0082] A가 O인 경우, n은 0이고; A가 N인 경우, n은 1이며; A가 C인 경우, n은 1 또는 2이고;

[0083] **R^1은** H, 할로, CH_3, CH_2CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{14}, -SF_5, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{15}, N(R^{17})C(O)O-R^{15}, N(R^7)S(O)$_2$(R^{15}), N(R^{17})C(O)-N(R^{17})(R^{18}), S(O)$_2$$R^{15}$, S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$), S(O)(NH)$R^{17}$, S(O)($NR^{17}$)$NR^{18}$,

[0084] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{1-5} 알킬;

[0085] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬;

[0086] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴;

[0087] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴; 또는

[0088] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 4원 내지 7원 헤테로사이클릴로부터 선택되며;

[0089] **R^2는** H, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐 또는 C_{2-9} 알키닐로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐 및 알키닐은 하나 이상의 R^{10}으로 임의로 치환되고;

[0090] **R^3 및 R^4는 각각 독립적으로,** H, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐 - 여기서, 임의의 알킬, 알케닐 및 알키닐은 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환됨 -, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{3-12} 사이클로알킬, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 4원 내지 11원 헤테로사이클릴 또는 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되거나;

[0091] **R^2 및 R^3는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께**, 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하며;

[0092] 여기서, 4원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이거나;

[0093] **R^3 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께**, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고; 여기서, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭,

스피로사이클릭 또는 가교형이며;

[0094] R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 독립적으로, H, 할로, NO_2, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{16}, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{16}, N(R^{17})C(O)O-R^{14}, N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16}), -N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18}), S(O)$_2$$R^{16}$, $-SF_5$, S(O)$_2$N(R^{17})(R^{18}), S(O)(NH)R^{17}, S(O)(NR^{17})NR^{18},

[0095] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{1-9} 알킬;

[0096] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{2-9} 알키닐;

[0097] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{2-9} 알케닐;

[0098] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 5원 내지 12원 헤테로아릴;

[0099] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴;

[0100] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 4원 내지 12원 헤테로사이클릴; 또는

[0101] 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{3-12} 사이클로알킬로부터 선택되거나;

[0102] R^{5a} 및 R^{5b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하거나;

[0103] R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하거나;

[0104] R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며;

[0105] Z는 -CN, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-8} 할로알킬, -O(C_{1-9} 알킬), -O(C_{2-6} 알케닐), -O(C_{2-6} 알키닐), -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -OC(O)(C_{1-9} 알킬), -OC(O)(C_{2-6} 알케닐), -OC(O)(C_{2-6} 알케닐), -OC(O)(C_{2-6} 알키닐), -OC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -OC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -OC(O)(C_{6-10} 아릴), -OC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -OC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-NH_2$, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{2-6} 알케닐), -NH(C_{2-6} 알키닐), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알케닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알키닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{1-8} 할로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{6-10} 아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)(C_{1-9} 알킬), -C(O)(C_{2-6} 알케닐), -C(O)(C_{2-6} 알키닐), -C(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)(C_{6-10} 아릴), -C(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)O(C_{1-9} 알킬), -C(O)O(C_{2-6} 알케닐), -C(O)O(C_{2-6} 알키닐), -C(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)O(C_{6-10} 아릴), -C(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_{1-9} 알킬), -C(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -C(O)NH(C_{2-6} 알키

닐), -C(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)NH(C_{6-10} 아릴), -C(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -C(O)N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -C(O)N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -C(O)N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)NH(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -SH, -S(C_{1-9} 알킬), -S(C_{2-6} 알케닐), -S(C_{2-6} 알키닐), -S(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(C_{1-8} 할로알킬), -S(C_{6-10} 아릴), -S(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHS(O)(C_{1-9} 알킬), -N(C_{1-9} 알킬)S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(C_{2-6} 알케닐), -S(O)(C_{2-6} 알키닐), -S(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)(C_{6-10} 아릴), -S(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알케닐), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알키닐), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬) 또는 -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$로부터 선택되며; 여기서, R^{15}의 임의의 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, C_{1-9} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴) 또는 -O(C_{1-9} 알킬), 하나 이상의 R^{13}으로 치환된 5원 내지 12원 헤테로아릴; 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴; 하나 이상의 R^{15}으로 임의로 치환된 C_{3-12} 사이클로알킬; 하나 이상의 R^{15}으로 치환된 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로 임의로 치환되고;

[0106] 여기서, 임의의 5원 내지 12원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴, C_{3-12} 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{15}으로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이고, 3원 내지 12원 사이클로알킬 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 R^{15}으로 치환된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교형이며;

[0107] **R^{10}은** H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, O-R^{14}, C(O)-R^{16}, C(O)-N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})(R^{18}), N(R^{17})C(O)-R^{16}, N(R^{17})C(O)O-R^{14}, N(R^{17})S(O)$_2$(R^{16}), -N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18}), S(O)$_2$$R^{16}$, -$SF_5$, S(O)$_2$N($R^{17}$)($R^{18}$), S(O)(NH)$R^{17}$, S(O)(N$R^{17}$)N$R^{18}$, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케

닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고;

[0108] R^{11}은 H, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐, C_{3-12} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 6원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 선택되며,

[0109] 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고;

[0110] R^{12}는 H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, $O-R^{14}$, $C(O)-R^{16}$, $C(O)-N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})C(O)-R^{16}$, $N(R^{17})C(O)O-R^{14}$, $N(R^{17})S(O)_2(R^{16})$, $-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})$, $S(O)_2R^{16}$, $S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$, $S(O)(NH)R^{17}$, $S(O)(NR^{17})NR^{18}$, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐, C_{3-12} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 선택되며,

[0111] 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고;

[0112] R^{13}은 H, 할로, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, NO_2, CN, $O-R^{14}$, $C(O)-R^{16}$, $C(O)-N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})(R^{18})$, $N(R^{17})C(O)-R^{16}$, $N(R^{17})C(O)O-R^{14}$, $N(R^{17})S(O)_2(R^{16})$, $-N(R^{17})C(O)-N(R^{18})(R^{18})$, $-SF_5$, $S(O)_2R^{16}$, $S(O)_2N(R^{17})(R^{18})$, $S(O)(NH)R^{17}$, $S(O)(NR^{17})NR^{18}$, C_{1-9} 알킬, C_{2-9} 알케닐, C_{2-9} 알키닐, C_{3-12} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며,

[0113] 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환되고;

[0114] R^{15}은 H, C=O, 하이드록시, 할로, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클릴, $-O(C_{1-9}$ 알킬), $-O(C_{2-6}$ 알케닐), $-O(C_{2-6}$ 알키닐), $-O(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-O(C_{1-8}$ 할로알킬), $-O(C_{6-10}$ 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-OC(O)(C_{1-9}$ 알킬), $-OC(O)(C_{2-6}$ 알케닐), $-OC(O)(C_{2-6}$ 알케닐), $-OC(O)(C_{2-6}$ 알키닐), $-OC(O)(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-OC(O)(C_{1-8}$ 할로알킬), $-OC(O)(C_{6-10}$ 아릴), -OC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -OC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ 알킬), $-NH(C_{2-6}$ 알케닐), $-NH(C_{2-6}$ 알키닐), $-NH(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-NH(C_{1-8}$ 할로알킬), $-NH(C_{6-10}$ 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-N(C_{1-9}$ 알킬)$_2$, $-N(C_{3-15}$ 사이클로알킬)$_2$, $-N(C_{2-6}$ 알케닐)$_2$, $-N(C_{2-6}$ 알키닐)$_2$, $-N(C_{3-15}$ 사이클로알킬)$_2$, $-N(C_{1-8}$ 할로알킬)$_2$, $-N(C_{6-10}$ 아릴)$_2$, -N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, $-N(C_{1-9}$ 알킬)$(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-N(C_{1-9}$ 알킬)$(C_{2-6}$ 알케닐), $-N(C_{1-9}$ 알킬)$(C_{2-6}$ 알키닐), $-N(C_{1-9}$ 알킬)$(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-N(C_{1-9}$ 알킬)$(C_{1-8}$ 할로알킬), $-N(C_{1-9}$ 알킬)$(C_{6-10}$ 아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-C(O)(C_{1-9}$ 알킬), $-C(O)(C_{2-6}$ 알케닐), $-C(O)(C_{2-6}$ 알키닐), $-C(O)(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-C(O)(C_{1-8}$ 할로알킬), $-C(O)(C_{6-10}$ 아릴), -C(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-C(O)O(C_{1-9}$ 알킬), $-C(O)O(C_{2-6}$ 알케닐), $-C(O)O(C_{2-6}$ 알키닐), $-C(O)O(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-C(O)O(C_{1-8}$ 할로알킬), $-C(O)O(C_{6-10}$ 아릴), -C(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ 알킬), $-C(O)NH(C_{2-6}$ 알케닐), $-C(O)NH(C_{2-6}$ 알키닐), $-C(O)NH(C_{3-15}$ 사이클로알킬), $-C(O)NH(C_{1-8}$ 할로알킬), $-C(O)NH(C_{6-10}$ 아릴), -C(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), $-C(O)N(C_{1-9}$ 알킬)$_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ 사이클로알킬)$_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ 알케닐)$_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ 알키닐)$_2$, $-C(O)N(C_{1-8}$ 할로알킬)$_2$, $-C(O)N(C_{6-10}$ 아릴)$_2$, -C(O)N(5원 내

지 12원 헤테로아릴)$_2$, -C(O)N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)NH(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -SH, -S(C_{1-9} 알킬), -S(C_{2-6} 알케닐), -S(C_{2-6} 알키닐), -S(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(C_{1-8} 할로알킬), -S(C_{6-10} 아릴), -S(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHS(O)(C_{1-9} 알킬), -N(C_{1-9} 알킬)S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(C_{2-6} 알케닐), -S(O)(C_{2-6} 알키닐), -S(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)(C_{6-10} 아릴), -S(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알케닐), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알키닐), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬) 또는 -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$로부터 독립적으로 선택되며; 여기서, R^{15}의 임의의 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, C_{1-9} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, -OH, -NH$_2$, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴) 또는 -O(C_{1-9} 알킬)로 임의로 치환되고;

[0115] R^{16}은 H, C=O, 할로, -NO$_2$, -CN, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴, 4원 내지 12원 헤테로사이클릴, -OH, -O(C_{1-9} 알킬), -O(C_{2-6} 알케닐), -O(C_{2-6} 알키닐), -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NH$_2$, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{2-6} 알케닐), -NH(C_{2-6} 알키닐), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알케닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{2-6} 알키닐), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{3-15} 사이클로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{1-8} 할로알킬), -N(C_{1-9} 알킬)(C_{6-10} 아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -N(C_{1-9} 알킬)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)(C_{1-9} 알킬), -C(O)(C_{2-6} 알케닐), -C(O)(C_{2-6} 알키닐), -C(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)(C_{6-10} 아릴), -C(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)O(C_{1-9} 알킬), -C(O)O(C_{2-6} 알케닐), -C(O)O(C_{2-6} 알키닐), -C(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)O(C_{6-10} 아릴), -C(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -C(O)NH$_2$, -C(O)NH(C_{1-9} 알킬), -C(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -C(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -C(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -C(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -C(O)NH(C_{6-10} 아릴), -C(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -C(O)NH(4원 내지 12원

헤테로사이클릴), -C(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알케닐)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} 알키닐)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{1-8} 할로알킬)$_2$, -C(O)N(C_{6-10} 아릴)$_2$, -C(O)N(5원 내지 12원 헤테로아릴)$_2$, -C(O)N(4원 내지 12원 헤테로사이클릴)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알케닐), -NHC(O)NH(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)NH(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)NH(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -SH, -S(C_{1-9} 알킬), -S(C_{2-6} 알케닐), -S(C_{2-6} 알키닐), -S(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(C_{1-8} 할로알킬), -S(C_{6-10} 아릴), -S(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHS(O)(C_{1-9} 알킬), -N(C_{1-9} 알킬)S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -S(O)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{3-9} 사이클로알킬), -S(O)(N C_{1-9} 알킬)(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{6-10} 아릴), -S(O)(NH)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)(C_{2-6} 알케닐), -S(O)(C_{2-6} 알키닐), -S(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)(C_{6-10} 아릴), -S(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알케닐), -S(O)$_2$(C_{2-6} 알키닐), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬) 또는 -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$로부터 독립적으로 선택되며;

[0116] 여기서 임의의 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 할로, C_{1-9} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, -OH, -NH$_2$, -NH(C_{1-9} 알킬), -NH(C_{3-15} 사이클로알킬), -NH(C_{1-8} 할로알킬), -NH(C_{6-10} 아릴), -NH(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NH(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -N(C_{3-15} 사이클로알킬)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)O(C_{1-9} 알킬), -NHC(O)O(C_{2-6} 알키닐), -NHC(O)O(C_{3-15} 사이클로알킬), -NHC(O)O(C_{1-8} 할로알킬), -NHC(O)O(C_{6-10} 아릴), -NHC(O)O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -NHC(O)O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -NHC(O)NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)(NH)(C_{1-9} 알킬), S(O)$_2$(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$(C_{3-15} 사이클로알킬), -S(O)$_2$(C_{1-8} 할로알킬), -S(O)$_2$(C_{6-10} 아릴), -S(O)$_2$(5원 내지 12원 헤테로아릴), -S(O)$_2$(4원 내지 12원 헤테로사이클릴), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} 알킬), -S(O)$_2$N(C_{1-9} 알킬)$_2$, -O(C_{3-15} 사이클로알킬), -O(C_{1-8} 할로알킬), -O(C_{6-10} 아릴), -O(5원 내지 12원 헤테로아릴), -O(4원 내지 12원 헤테로사이클릴) 또는 -O(C_{1-9} 알킬)로 임의로 치환되고;

[0117] **R^{17} 및 R^{18}은 독립적으로** H, C_{1-9} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 12원 헤테로아릴 또는 4원 내지 12원 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^{16}으로 임의로 치환된다.

[0118] 또한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체 이성질체, 입체 이성질체 혼합물 또는 중수소화 유사체를 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0119] 추가로, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 암 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상의 암을 치료하는 방법이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0120] I. **정의**

[0121] 하기 설명은 예시적인 방법, 파라미터 등을 설명한다. 하지만, 이러한 설명은 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니라, 예시적인 실시 형태의 설명으로 제공된다는 점을 이해해야 한다.

[0122] 하기 설명은 예시적인 방법, 파라미터 등을 설명한다. 하지만, 이러한 설명은 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니라, 예시적인 실시 형태의 설명으로 제공된다는 점을 이해해야 한다.

[0123] 2개의 문자 또는 기호 사이에 있지 않은 대시("-")는 치환기에 대한 부착점을 나타내는 데 사용된다. 예를 들어, $-C(O)NH_2$는 탄소 원자를 통해 부착된다. 화학기의 앞 또는 뒤에 있는 대시는 편의상 제공되는 것으로, 화학기는 이의 통상의 의미를 상실하지 않는 한 하나 이상의 대시를 포함하거나 포함하지 않는 형태로 도시될 수 있다. 구조에서 선을 통과하여 그려진 물결선은 기의 부착점을 나타낸다. 화학적으로 또는 구조적으로 요구되지 않는 한, 화학기가 기재되거나 명명된 순서에 의해 방향성이 지시되거나 암시되지 않는다.

[0124] 물결선()은 부착점을 나타낸다.

[0125] 접두사 "C_{u-v}"는, 뒤따르는 기가 u개 내지 v개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타낸다. 예를 들어, "C_{1-6} 알킬"은, 알킬기가 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 나타낸다.

[0126] 본원의 값 또는 파라미터에서 "약"에 대한 언급은 해당 값 또는 파라미터 자체에 대한 실시 형태를 포함(및 설명)한다. 특정 실시 형태에서, 용어 "약"은 명시된 양 ± 10%를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 용어 "약"은 명시된 양 ± 5%를 포함한다. 특정한 다른 실시 형태에서, 용어 "약"은 명시된 양 ± 1%를 포함한다. 또한, 용어 "X에 대한"은 "X"의 설명을 포함한다. 또한, 단수 형태("a" 및 "the")는 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 복수의 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "화합물"에 대한 언급은 복수의 이러한 화합물을 포함하고, "분석"에 대한 언급은 당업자에게 알려진 하나 이상의 분석 및 이의 등가물에 대한 언급을 포함한다.

[0127] "알킬"은 비분지형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬을 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 알킬은 1개 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_{1-20} 알킬), 1개 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_{1-8} 알킬), 1개 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_{1-6} 알킬), 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_{1-4} 알킬)를 갖는다. 알킬기의 예에는, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 아이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실 및 3-메틸펜틸이 포함된다. 특정 탄소 수를 갖는 알킬 잔기가 화학명으로 명명되거나 분자식으로 식별되는 경우, 해당 탄소 수를 갖는 모든 위치 이성질체가 포함될 수 있다; 따라서, 예를 들어, "부틸"은 n-부틸(즉, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-부틸(즉, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 아이소부틸(즉, $-CH_2CH(CH_3)_2$) 및 tert-부틸(즉, $-C(CH_3)_3$)을 포함하고; "프로필"은 n-프로필(즉, $-(CH_2)_2CH_3$) 및 아이소프로필(즉, $-CH(CH_3)_2$)을 포함한다.

[0128] "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하며, 2개 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_{2-20} 알케닐), 2개 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_{2-8} 알케닐), 2개 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_{2-6} 알케닐), 또는 2개 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_{2-4} 알케닐)를 갖는 알킬기를 나타낸다. 알케닐기의 예에는, 에테닐, 프로페닐, 부타디에닐(1,2-부타디에닐 및 1,3-부타디에닐 포함)이 포함된다.

[0129] "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하며, 2개 내지 20개의 탄소 원자(즉, C_{2-20} 알키닐), 2개 내지 8개의 탄소 원자(즉, C_{2-8} 알키닐), 2개 내지 6개의 탄소 원자(즉, C_{2-6} 알키닐), 또는 2개 내지 4개의 탄소 원자(즉, C_{2-4} 알키닐)를 갖는 알킬기를 나타낸다. "알키닐"이라는 용어는 또한, 하나의 삼중 결합과 하나의 이중 결합을 갖는 기를 포함한다.

[0130] "알콕시"는 "알킬-O-" 기를 나타낸다. 알콕시기의 예에는, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥속시 및 1,2-다이메틸부톡시가 포함된다.

[0131] "할로알콕시"는 하나 이상의 수소 원자가 할로겐으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알콕시기를 나타낸다.

[0132] "알킬티오"는 "알킬-S-" 기를 나타낸다.

[0133] "아미노"는 $-NR^yR^y$ 기를 나타내며, 여기서 각각의 R^y는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬 또는 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 이들은 각각 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0134] "아릴"은 단일 고리(예를 들어, 모노사이클릭)를 갖거나 융합계를 포함한 다중 고리(예를 들어, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭)를 갖는 방향족 카르보사이클릭 기를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 아릴은 6개 내지

20개의 고리 탄소 원자(즉, C_{6-20} 아릴), 6개 내지 12개의 탄소 고리 원자(즉, C_{6-12} 아릴), 또는 6개 내지 10개의 탄소 고리 원자(즉, C_{6-10} 아릴)를 갖는다. 아릴기의 예에는, 페닐, 나프틸, 플루오레닐 및 안트릴이 포함된다. 하지만, 아릴은 하기 정의된 헤테로아릴을 포함하거나 어떠한 방식으로든 이와 중첩되지 않는다. 하나 이상의 아릴기가 헤테로아릴과 융합되는 경우, 생성된 고리계는 헤테로아릴이다. 하나 이상의 아릴기가 헤테로사이클릴과 융합되는 경우, 생성된 고리계는 헤테로사이클릴이다.

[0135] "시아노"는 기 -CN을 나타낸다.

[0136] "케토"는 기 C=O를 나타낸다.

[0137] "카르바모일"은 $-O-C(O)NR^yR^z$ 기를 나타내는 "O-카르바모일" 기와, $-NR^yC(O)OR^z$ 기를 나타내는 "N-카르바모일" 기 둘 모두를 나타내며, 여기서 R^y와 R^z는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 할로알킬 또는 헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택되고, 이들은 각각 임의로 치환될 수 있다.

[0138] "카르복실"은 -C(O)OH를 나타낸다.

[0139] "에스테르"는 -OC(O)R과 -C(O)OR(여기서, R은 치환기임) 둘 모두를 나타내며, 이들은 각각 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0140] "사이클로알킬"은 단일 고리 또는 다중 고리(융합된, 가교된 및 스피로 고리계 포함)를 갖는 포화 또는 부분 불포화 사이클릭 알킬기를 나타낸다. 용어 "사이클로알킬"은 사이클로알케닐기(즉, 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 환상 기)를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 사이클로알킬은 3개 내지 20개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-20} 사이클로알킬), 3개 내지 12개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-12} 사이클로알킬), 3개 내지 10개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-10} 사이클로알킬), 3개 내지 8개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-8} 사이클로알킬), 또는 3개 내지 6개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-6} 사이클로알킬)를 갖는다. 사이클로알킬기의 예에는, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실이 포함된다.

[0141] "할로겐" 또는 "할로"에는, 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도가 포함된다. "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로겐으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 비분지형 또는 분지형 알킬기를 나타낸다. 예를 들어, 잔기가 2개 이상의 할로겐으로 치환된 경우에, 이는 부착된 할로겐 부분의 수에 상응하는 접두사를 사용하여 지칭될 수 있다. 다이할로알킬 및 트라이할로알킬은 2개("다이") 또는 3개("트라이")의 할로기로 치환된 알킬을 나타내며, 여기서 할로기는 동일한 할로겐일 수 있지만 반드시 그러한 것은 아니다. 할로알킬의 예에는, 다이플루오로메틸($-CHF_2$)과 트라이플루오로메틸($-CF_3$)이 포함된다.

[0142] "헤테로알킬"은 탄소 원자(및 임의의 회합된 수소 원자) 중 하나 이상이 각각 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자 기로 대체된 알킬기를 나타낸다. "헤테로알킬"이라는 용어는, 탄소와 헤테로원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 포화 사슬을 포함한다. 예로서, 1개, 2개 또는 3개의 탄소 원자는 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자 기로 대체될 수 있다. 헤테로원자기에는, 비제한적으로, -NR-, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ 등이 포함되며, 여기서 R은 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고, 이들은 각각 임의로 치환될 수 있다. 헤테로알킬기의 예에는, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-NRCH_3$ 및 $-CH_2NRCH_3$가 포함되며, 여기서 R은 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로알킬 또는 헤테로아릴이고, 이들은 각각 임의로 치환될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 헤테로알킬은 1개 내지 10개의 탄소 원자, 1개 내지 8개의 탄소 원자, 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자와; 1개 내지 3개의 헤테로원자, 1개 내지 2개의 헤테로원자, 또는 1개의 헤테로원자를 포함한다.

[0143] "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 단일 고리, 다중 고리 또는 다중 융합 고리를 갖는 방향족기를 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 헤테로아릴은 1개 내지 20개의 고리 탄소 원자(즉, C_{1-20} 헤테로아릴), 3개 내지 12개의 고리 탄소 원자(즉, C_{3-12} 헤테로아릴), 또는 3개 내지 8개의 탄소 고리 원자(즉, C_{3-8} 헤테로아릴)와; 질소, 산소 및 황로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 5개의 헤테로원자, 1개 내지 4개의 헤테로원자, 1개 내지 3개의 고리 헤테로원자, 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자, 또는 1개의 고리 헤테로원자를 포함한다. 헤테로아릴기의 예에는, 피리미디닐, 퓨리닐, 피리딜, 피리다지닐, 벤조티아졸릴 및 피라졸릴이 포함된다. 융합된 헤테로아릴 고리의 예에는, 비제한적으로, 벤조[d]티

아졸릴, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 벤조[b]티오페닐, 인다졸릴, 벤조[d]이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐 및 이미다조[1,5-a]피리디닐이 포함되며, 여기서 헤테로아릴은 융합계의 어느 하나의 고리를 통해 결합될 수 있다. 단일 또는 다중 융합 고리를 가지며 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 임의의 방향족 고리는, 분자의 나머지 부분에 대한(즉, 융합된 고리 중 어느 하나를 통한) 부착에 관계없이, 헤테로아릴로 간주된다. 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같은 아릴을 포함하거나 이와 중첩되지 않는다.

[0144] "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 포화 또는 불포화 환상 알킬기를 지칭한다. 용어 "헤테로사이클릴"은 헤테로사이클로알케닐기(즉, 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 헤테로사이클릴기), 바이사이클릭 헤테로사이클릴기, 가교 헤테로사이클릴기, 융합된 헤테로사이클릴기 및 스피로 헤테로사이클릴기를 포함한다. 헤테로사이클릴은 단일 고리일 수 있거나, 융합되거나, 가교되거나 스피로일 수 있는 다중 고리일 수 있다. 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 임의의 비방향족 고리는, 부착에 관계없이(즉, 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 결합될 수 있음), 헤테로사이클릴로 간주된다. 나아가, 헤테로사이클릴이라는 용어는, 분자의 나머지 부분에 대한 부착에 관계없이, 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합될 수 있는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 임의의 비방향족 고리를 포함하는 것으로 의도된다. 본 명세서에 사용되는 헤테로사이클릴은 2개 내지 20개의 고리 원자(즉, 4원 내지 20원 헤테로사이클릴), 2개 내지 고리 원자(즉, 4원 내지 12원 헤테로사이클릴), 4개 내지 10개의 고리 원자(즉, 4원 내지 10원 헤테로사이클릴), 4개 내지 8개의 고리 원자(즉, 4원 내지 8원 헤테로사이클릴), 또는 4개 내지 6개의 고리 원자(즉, 4원 내지 6원 헤테로사이클릴)와; 질소, 황 또는 산소로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 5개의 고리 헤테로원자, 1개 내지 4개의 고리 헤테로원자, 1개 내지 3개의 고리 헤테로원자, 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자, 또는 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 헤테로사이클릴은 하나 이상의 C=O 및/또는 thiC=O 기를 포함할 수 있다. 헤테로사이클릴기의 예에는, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥세타닐, 다이옥솔라닐, 아제티디닐, 아제티디닐, 모르폴리닐, 티오모폴리닐, 4원 내지 7원 술탐, 4원 내지 7원 사이클릭 카르바메이트, 4원 내지 7원 사이클릭 카르보네이트, 4원 내지 7원 사이클릭 설파이드 및 모르폴리닐이 포함된다. 본 명세서에 사용되는 용어 "가교된 헤테로사이클릴"은 헤테로사이클릴의 2개의 비인접 원자에서, 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 1개 이상(예를 들어, 1개 또는 2개)의 4원 내지 10원 환상 부분과 연결된 4원 내지 10원 환상 부분을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다. 본 명세서에 사용되는 가교된 헤테로사이클릴은 바이사이클릭 고리계와 트라이사이클릭 고리계를 포함한다. 또한 본 명세서에 사용되는 용어 "스피로-헤테로사이클릴"은 3원 내지 10원 헤테로사이클릴이 하나 이상의 추가의 고리를 갖는 고리계를 지칭하고, 하나 이상의 추가의 고리는 3원 내지 10원 사이클로알킬 또는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴이며, 하나 이상의 추가의 고리의 단일 원자는 또한 3원 내지 10원 헤테로사이클릴의 원자이다. 스피로-헤테로사이클릴 고리의 예는 바이사이클릭 및 트라이사이클릭 고리계, 예컨대 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노나닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥타닐 및 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵타닐을 포함한다. 융합된 헤테로사이클릴 고리의 예는 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀리닐, 1-C=O-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀리닐, 1-C=O-1,2-다이하이드로아이소퀴놀리닐, 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[2,3-c]피리디닐, 인돌리닐 및 아이소인돌리닐을 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 여기서 헤테로사이클릴은 융합계의 어느 고리를 통해서나 결합될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바이사이클릭 헤테로사이클릴기는 2개의 지점에서 또 다른 사이클릭기에 부착된 헤테로사이클릴기이며, 여기서 다른 사이클릭기는 그 자체가 헤테로사이클릭기 또는 카르보사이클릭기일 수 있다.

[0145] 본 명세서에 사용되는 "질소 또는 황 함유 헤테로사이클릴"이라는 용어는, 고리 구조 내에 적어도 하나의 질소 원자 또는 적어도 하나의 황 원자, 또는 질소 원자와 황 원자 둘 모두를 함유하는 헤테로사이클릴 부분을 의미한다. 질소, 황 또는 이들의 조합에 더하여, 산소를 포함하는 다른 헤테로원자가 존재할 수 있음을 이해해야 한다. 질소 또는 황 함유 헤테로사이클릴의 예에는, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사졸리디논, 1,2-다이티올릴, 피페리디닐, 피페라지닐 등이 포함된다.

[0146] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 기를 나타낸다. "하이드록시알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 하이드록실로 대체된 상기 정의된 바와 같은 비분지형 또는 분지형 알킬기를 나타낸다.

[0147] "니트로"는 $-NO_2$ 기를 나타낸다.

[0148] "설포닐"은 $-S(O)_2R$ 기를 나타내며, 여기서 R은 치환기 또는 정의된 기이다.

[0149] "알킬설포닐"은 $-S(O)_2R$ 기를 나타내며, 여기서 R은 치환기 또는 정의된 기이다.

[0150] "알킬설피닐"은 -S(O)R 기를 나타내며, 여기서 R은 치환기 또는 정의된 기이다.

[0151] "티오시아네이트"는 -SCN을 나타낸다.

[0152] "티올"은 -SR 기를 나타내며, 여기서 R은 치환기 또는 정의된 기이다.

[0153] "ThiC=O" 또는 "티온"은 기 (=S) 또는 (S)를 나타낸다.

[0154] 통상적으로 사용되는 특정한 대체 화학명이 사용될 수 있다. 예를 들어, 2가 "알킬" 기, 2가 "아릴" 기 등과 같은 2가 기는 또한, 각각, "알킬렌" 기 또는 "알킬레닐" 기, "아릴렌" 기 또는 "아릴레닐" 기로 지칭될 수 있다. 또한, 명시적으로 달리 지시되지 않는 한, 기들의 조합이 하나의 부분, 예를 들어 아릴알킬로 본 명세서에서 지칭되는 경우, 마지막에 언급된 기는 해당 부분이 분자의 나머지 부분에 부착되는 원자를 함유한다.

[0155] 용어 "임의의" 또는 "임의로"는 후속으로 설명된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있다는 것, 그리고 설명이 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 그것이 일어나지 않은 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 또한, 용어 "임의로 치환된"은 지정된 원자 또는 기 상의 어느 하나 이상의 수소 원자가 수소 이외의 부분에 의해 대체될 수 있거나 대체되지 않을 수 있다는 것을 나타낸다. "임의로 치환된"은 치환되지 않는 경우에서 가능한 최대 치환 수까지일 수 있으며, 각각의 발생은 독립적이다. "치환된"이라는 용어가 사용되는 경우, 해당 치환은 표시된 치환기의 치환 가능한 수소 원자에서 이루어져야 한다. 임의의 치환은 (필수) 치환과 동일하거나 상이할 수 있다.

[0156] 부분이 "임의로 치환"되고, 임의의 "알킬", "알케닐", "알키닐", "할로알킬", "사이클로알킬", "아릴" 또는 "헤테로아릴"과 같은 일반 용어로 언급되는 경우, 일반 용어는 구체적으로 언급된 선행 용어, 예컨대 (C_{1-3} 알킬), (C_{4-6} 알킬), -O(C_{1-4} 알킬), (C_{3-10} 사이클로알킬), O-(C_{3-10} 사이클로알킬) 등을 나타낼 수 있다. 예를 들어, "임의의 아릴"에는, "아릴"과 "-O(아릴)" 뿐 아니라, 페닐 또는 나프틸 등과 같은 아릴의 예도 포함된다. 또한, "임의의 헤테로사이클릴"이라는 용어는 "헤테로사이클릴"과 O-(헤테로사이클릴)이라는 용어뿐 아니라, 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리노, 피페리디닐 등과 같은 헤테로사이클릴의 예도 포함한다. 동일한 방식으로, "임의의 헤테로아릴"이라는 용어는 "헤테로아릴" 및 "O-(헤테로아릴)"이라는 용어뿐 아니라, 피리딘 등과 같은 특정 헤테로아릴도 포함한다.

[0157] 화합물 중 일부는 호변이성질체로 존재한다. 호변이성질체들은 서로 평형 상태로 존재한다. 예를 들어, 아미드 함유 화합물은 이미드산 호변이성질체와 평형 상태로 존재할 수 있다. 어떠한 호변이성질체가 제시되어 있는지에 관계없이, 호변이성질체 사이의 평형 특성에 관계없이, 당업자는 해당 화합물이 아미드 호변이성질체와 이미드산 호변이성질체를 모두 포함한다는 것을 이해한다. 따라서, 아미드 함유 화합물은 이의 이미드산 호변이성질체를 포함하는 것으로 이해된다. 마찬가지로, 이미드산 함유 화합물은 이의 아미드 호변이성질체를 포함하는 것으로 이해된다.

[0158] 본원에 제시된 임의의 화학식 또는 구조는 또한 화합물의 표지되지 않은 형태뿐 아니라, 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 것을 제외하고, 본원에 제공된 화학식으로 도시된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예에는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대, 비제한적으로, ^{2}H(중수소, D), ^{3}H(삼중수소), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl 및 ^{125}I가 포함된다. 본 발명의 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 ^{3}H, ^{13}C, 및 ^{14}C와 같은 방사성 동위원소가 혼입되는 이들. 상기 동위원소 표지 화합물은 대사 연구, 반응 속도론 연구, 약물 또는 기질의 조직 분포 분석을 비롯한 검출 또는 이미징 기법, 예컨대 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography, PET) 또는 단광자 방출 컴퓨터 단층촬영(single-photon emission computed tomography, SPECT)에, 또는 환자의 방사성 치료에 유용할 수 있다.

[0159] 본 발명은 또한, 탄소 원자에 부착된 1개 내지 n개의 수소 원자가 중수소로 대체된 화학식 (I)의 화합물의 "중수소화된 유사체"를 포함하며, 여기서 n은 분자 내 수소의 수이다. 이러한 화합물은 대사작용에 대해 증가된 내성을 나타낼 수 있기 때문에, 포유동물, 예를 들어 인간에게의 투여 시, 화학식 (I)의 임의의 화합물의 반감기를 증가시키는 데 유용하다. 예를 들어, 문헌[Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)]을 참조한다. 이러한 화합물은 예를 들어 하나 이상의 수소가 중수소로 대체되었던 출발 물질을 이용하여 당업계에 잘 알려진 수단을 통해 합성된다.

[0160] 본 발명의 중수소 표지된 또는 치환된 치료용 화합물은 분포, 대사 및 배출(ADME)과 관련하여 개선된 DMPK(약물대사 및 약물동태) 특성을 나타낼 수 있다. 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 비롯된 특정 치료적 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기, 감소된 투약 요건, 및/또는 치료 지수의

개선을 제공할 수 있다. ^{18}F 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 유용할 수 있다. 본 발명의 동위원소 표지 화합물 및 이의 전구약물은 일반적으로 동위원소 비표지 시약 대신에 용이하게 입수가능한 동위원소 표지 시약을 사용함으로써 반응 도식에 또는 아래에 기재된 실시예와 제조예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다. 이와 관련하여 중수소는 화학식 I의 화합물 내의 치환기로 간주되는 것으로 이해된다.

[0161] 이러한 더 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는 동위원소 농축 인자에 의해 정의될 수 있다. 본 발명의 화합물에서, 특정 동위원소로서 구체적으로 지정되지 않은 임의의 원자는 해당 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 위치가 "H" 또는 "수소"로 구체적으로 지정될 때, 해당 위치는 수소를 이의 천연 존재비 동위원소 조성으로 갖는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명의 화합물에서, 중수소(D)로 구체적으로 지정된 임의의 원자는 중수소를 나타내는 것을 의미한다.

[0162] 많은 경우에, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실기 또는 이와 유사한 기의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0163] 본원에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 호변이성질체 형태, 다형체 및 전구약물이 또한 제공된다. "약제학적으로 허용가능한" 또는 "생리학적으로 허용가능한"은, 수의학적 또는 인간 약제학적 용도에 적합한 약제학적 조성물을 제조하는 데 유용한 화합물, 염, 조성물, 투여 형태 및 다른 물질을 지칭한다.

[0164] 소정의 화합물의 "약제학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는, 소정의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 나타낸다. "약제학적으로 허용가능한 염" 또는 "생리학적으로 허용가능한 염"에는, 예를 들어 무기 산을 갖는 염과 유기 산을 갖는 염이 포함된다. 또한, 본원에 기재된 화합물이 산부가염으로 얻어지는 경우, 유리 염기는 산 염의 용액을 염기성으로 만드는 방식으로 얻을 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기인 경우, 부가 염, 특히 약제학적으로 허용 가능한 부가 염은, 염기 화합물로부터 산 부가 염을 제조하는 통상적인 절차에 따라, 유리 염기를 적절한 유기 용매에 용해시키고, 이러한 용액을 산으로 처리하는 방식으로 제조될 수 있다. 당업자는 비독성의 약제학적으로 허용가능한 부가 염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 다양한 합성 방법을 이해할 것이다. 약제학적으로 허용 가능한 산 부가 염은 무기 및 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 무기 산에서 유도된 염에는, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등이 포함된다. 유기 산에서 유도된 염에는, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 석신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등이 포함된다. 마찬가지로, 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 무기 염기와 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기에서 유도된 염에는, 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염이 포함된다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 예컨대 알킬 아민(즉, NH_2(알킬)), 다이알킬 아민(즉, HN(알킬)$_2$), 트라이알킬 아민(즉, N(알킬)$_3$), 치환된 알킬 아민(즉, NH_2(치환된 알킬)), 다이(치환된 알킬) 아민(즉, HN(치환된 알킬)$_2$), 트라이(치환된 알킬) 아민(즉, N(치환된 알킬)$_3$), 알케닐 아민(즉, NH_2(알케닐)), 다이알케닐 아민(즉, HN(알케닐)$_2$), 트라이알케닐 아민(즉, N(알케닐)$_3$), 치환된 알케닐 아민(즉, NH_2(치환된 알케닐)), 다이(치환된 알케닐) 아민(즉, HN(치환된 알케닐)$_2$), 트라이(치환된 알케닐) 아민(즉, N(치환된 알케닐)$_3$), 모노-, 다이- 또는 트라이-사이클로알킬 아민(즉, NH_2(사이클로알킬), HN(사이클로알킬)$_2$, N(사이클로알킬)$_3$), 모노-, 다이- 또는 트라이-아릴아민(즉, NH_2(아릴), HN(아릴)$_2$, N(아릴)$_3$), 또는 혼합 아민 등의 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 적절한 아민의 구체적인 예로는 단지 예로서, 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이(아이소프로필)아민, 트라이(n-프로필)아민, 에탄올아민, 2-다이메틸아미노에탄올, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, N-에틸피페리딘 등을 포함한다.

[0165] "치환된"이라는 용어는, 지정된 원자의 통상의 원자가를 초과하지 않는 범위에서, 지정된 원자 또는 기 상의 임의의 하나 이상의 수소 원자가 수소 이외의 하나 이상의 치환기로 대체되는 것을 의미한다. 하나 이상의 치환기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아미노, 아미도, 아미디노, 아릴, 아지도, 카르바모일, 카르복실, 카르복실 에스테르, 시아노, 구아니디노, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록시, 하이드라지노, 이미노, C=O, 니트로, 알킬설피닐, 설폰산, 알킬설포닐, 티오시아네이트, 티올, 티온 또는 이들의 조합을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 무한히 부가되는 추가의 치환기를 갖는 치환기를 정의함으로써 도달되는 중합체 또는 유사한 비규정 구조(예를 들어, 치환된 헤테로알킬기 등에 의해 추가로 치환된, 그 자체가 치환된 아릴기로 치환된, 치환된 알킬을 갖는 치환된 아릴)는 본 명세서에 포함되도록 의도된

것은 아니다. 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 기재된 화합물에서의 최대 연속 치환수는 3이다. 예를 들어, 2개의 다른 치환된 아릴기로의 치환된 아릴기의 연속 치환은 ((치환된 아릴)치환된 아릴) 치환된 아릴로 제한된다. 유사하게, 상기 정의는 허용 가능하지 않은 치환 패턴(예를 들어, 5개의 플루오린으로 치환된 메틸 또는 2개의 인접한 산소 고리 원자를 갖는 헤테로아릴기)을 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 이러한 허용 가능하지 않은 치환 패턴은 당업자에게 널리 알려져 있다. 화학기를 변형시키기 위해 사용되는 경우, "치환된"이라는 용어는 본원에 정의된 다른 화학기를 나타낼 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 기가 임의로 치환된 것으로 기재된 경우, 상기 기의 임의의 치환기는 그 자체가 비치환된다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, "치환된 알킬"이라는 용어는, 하이드록실, 할로, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴을 포함하는 하나 이상의 치환기를 갖는 알킬기를 나타낸다. 다른 실시 형태에서, 하나 이상의 치환기는 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로 추가로 치환될 수 있으며, 이러한 치환기들은 각각 치환된다. 다른 실시 형태에서, 치환기는 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 하이드록실, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로 추가로 치환될 수 있으며, 이러한 치환기들은 각각 비치환된다. 당업자는 허용가능하게 안정한 약제학적 조성물로 제제화될 수 있는 약제학적으로 유용한 화합물을 제공하기에 충분히 안정한 화합물을 제공하기 위해 본원의 일반식의 화합물의 치환기 및 다른 부분을 선택해야 한다는 것을 인식할 것이다. 이러한 안정성을 갖는 화합물은 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 고려된다. 당업자는 상기 기재된 정의와 치환기의 임의의 조합으로 인해 사용 불가능한 종 또는 화합물이 생성되어서는 안 된다는 것을 이해해야 한다.

[0166] 본 명세서에 사용되는 "약제학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항세균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약제학적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 용도는 당업계에 널리 알려져 있다. 임의의 통상의 매질 또는 작용제가 활성 성분과 상용 가능하지 않은 경우를 제외하고, 치료용 조성물에서 이의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분이 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0167] "용매화물"은 용매와 화합물의 상호작용에 의해 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 염의 용매화물이 또한 제공된다. 본원에 기재된 화합물의 수화물이 또한 제공된다.

[0168] 통상적으로 사용되는 특정한 대체 화학명이 사용될 수 있다. 예를 들어, 2가 "알킬" 기, 2가 "아릴" 기 등과 같은 2가 기는 또한, 각각, "알킬렌" 기 또는 "알킬레닐" 기, "아릴렌" 기 또는 "아릴레닐" 기로 지칭될 수 있다. 또한, 명시적으로 달리 지시되지 않는 한, 기들의 조합이 하나의 부분, 예를 들어 아릴알킬로 본 명세서에서 지칭되는 경우, 마지막에 언급된 기는 해당 부분이 분자의 나머지 부분에 부착되는 원자를 함유한다.

[0169] 용어 "임의의" 또는 "임의로"는 후속으로 설명된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있다는 것, 그리고 설명이 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 그것이 일어나지 않은 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 또한, 용어 "임의로 치환된"은 지정된 원자 또는 기 상의 어느 하나 이상의 수소 원자가 수소 이외의 부분에 의해 대체될 수 있거나 대체되지 않을 수 있다는 것을 나타낸다. "임의로 치환된"은 치환되지 않는 경우에서 가능한 최대 치환 수까지일 수 있으며, 각각의 발생은 독립적이다. "치환된"이라는 용어가 사용되는 경우, 해당 치환은 표시된 치환기의 치환 가능한 수소 원자에서 이루어져야 한다. 임의의 치환은 (필수) 치환과 동일하거나 상이할 수 있다.

[0170] 부분이 "임의로 치환"되고, 임의의 "알킬", "알케닐", "알키닐", "할로알킬", "사이클로알킬", "아릴" 또는 "헤테로아릴"과 같은 일반 용어로 언급되는 경우, 일반 용어는 구체적으로 언급된 선행 용어, 예컨대 (C_{1-3} 알킬), (C_{4-6} 알킬), -O(C_{1-4} 알킬), (C_{3-10} 사이클로알킬), O-(C_{3-10} 사이클로알킬) 등을 나타낼 수 있다. 예를 들어, "임의의 아릴"에는, "아릴"과 "-O(아릴)" 뿐 아니라, 페닐 또는 나프틸 등과 같은 아릴의 예도 포함된다. 또한, "임의의 헤테로사이클릴"이라는 용어는 "헤테로사이클릴"과 O-(헤테로사이클릴)이라는 용어뿐 아니라, 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리노, 피페리디닐 등과 같은 헤테로사이클릴의 예도 포함한다. 동일한 방식으로, "임의의 헤테로아릴"이라는 용어는 "헤테로아릴" 및 "O-(헤테로아릴)"이라는 용어뿐 아니라, 피리딘 등과 같은 특정 헤테로아릴도 포함한다.

[0171] 화합물 중 일부는 호변이성질체로 존재한다. 호변이성질체들은 서로 평형 상태로 존재한다. 예를 들어, 아미드 함유 화합물은 이미드산 호변이성질체와 평형 상태로 존재할 수 있다. 어떠한 호변이성질체가 제시되어 있는지에 관계없이, 호변이성질체 사이의 평형 특성에 관계없이, 당업자는 해당 화합물이 아미드 호변이성질체와 이미드산 호변이성질체를 모두 포함한다는 것을 이해한다. 따라서, 아미드 함유 화합물은 이의 이미드산 호변이성질체를 포함하는 것으로 이해된다. 마찬가지로, 이미드산 함유 화합물은 이의 아미드 호변이성질체를 포함

하는 것으로 이해된다.

[0172] 본원에 제시된 임의의 화학식 또는 구조는 또한 화합물의 표지되지 않은 형태뿐 아니라, 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 것을 제외하고, 본원에 제공된 화학식으로 도시된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예에는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대, 비제한적으로, ^{2}H(중수소, D), ^{3}H(삼중수소), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl 및 ^{125}I가 포함된다. 본 발명의 다양한 동위원소 표지된 화합물은 예를 들어, ^{3}H, ^{13}C, 및 ^{14}C와 같은 방사성 동위원소가 혼입되는 것들을 포함한다. 상기 동위원소 표지 화합물은 대사 연구, 반응 속도론 연구, 약물 또는 기질의 조직 분포 분석을 비롯한 검출 또는 이미징 기법, 예컨대 양전자 방출 단층촬영(PET) 또는 단광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)에, 또는 환자의 방사성 치료에 유용할 수 있다.

[0173] 본 발명은 또한, 탄소 원자에 부착된 1개 내지 n개의 수소 원자가 중수소로 대체된 화학식 (I)의 화합물의 "중수소화된 유사체"를 포함하며, 여기서 n은 분자 내 수소의 수이다. 이러한 화합물은 대사작용에 대해 증가된 내성을 나타내기 때문에, 포유동물, 특히 인간에게 투여될 때, 화학식 (I)의 임의의 화합물의 반감기를 증가시키는 데 유용하다. 예를 들어, 문헌[Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)]을 참조한다. 이러한 화합물은 예를 들어 하나 이상의 수소가 중수소로 대체되었던 출발 물질을 이용하여 당업계에 잘 알려진 수단을 통해 합성된다.

[0174] 본 발명의 중수소 표지된 또는 치환된 치료용 화합물은 분포, 대사 및 배출(ADME)과 관련하여 개선된 DMPK(약물대사 및 약물동태) 특성을 나타낼 수 있다. 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 비롯된 특정 치료적 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기, 감소된 투약 요건, 및/또는 치료 지수의 개선을 제공할 수 있다. ^{18}F 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 유용할 수 있다. 본 발명의 동위원소 표지 화합물 및 이의 전구약물은 일반적으로 동위원소 비표지 시약 대신에 용이하게 입수가능한 동위원소 표지 시약을 사용함으로써 반응 도식에 또는 아래에 기재된 실시예와 제조예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다. 이와 관련하여 중수소는 화학식 (I)의 화합물 내의 치환기로 간주되는 것으로 이해된다.

[0175] 이러한 더 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는 동위원소 농축 인자에 의해 정의될 수 있다. 본 발명의 화합물에서, 특정 동위원소로서 구체적으로 지정되지 않은 임의의 원자는 해당 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 위치가 "H" 또는 "수소"로 구체적으로 지정될 때, 해당 위치는 수소를 이의 천연 존재비 동위원소 조성으로 갖는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명의 화합물에서, 중수소(D)로 구체적으로 지정된 임의의 원자는 중수소를 나타내는 것을 의미한다.

[0176] 많은 경우에, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실기 또는 이와 유사한 기의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0177] 본원에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 호변이성질체 형태, 다형체 및 전구약물이 또한 제공된다. "약제학적으로 허용가능한" 또는 "생리학적으로 허용가능한"은, 수의학적 또는 인간 약제학적 용도에 적합한 약제학적 조성물을 제조하는 데 유용한 화합물, 염, 조성물, 투여 형태 및 기타 물질을 지칭한다.

[0178] 소정의 화합물의 "약제학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는, 소정의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 나타낸다. "약제학적으로 허용가능한 염" 또는 "생리학적으로 허용가능한 염"에는, 예를 들어 무기 산을 갖는 염과 유기 산을 갖는 염이 포함된다. 또한, 본원에 기재된 화합물이 산 부가염으로 얻어지는 경우, 유리 염기는 산 염의 용액을 염기성으로 만드는 방식으로 얻을 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기인 경우, 부가 염, 특히 약제학적으로 허용 가능한 부가 염은, 염기 화합물로부터 산 부가 염을 제조하는 통상적인 절차에 따라, 유리 염기를 적절한 유기 용매에 용해시키고, 이러한 용액을 산으로 처리하는 방식으로 제조될 수 있다. 당업자는 비독성의 약제학적으로 허용가능한 부가 염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 다양한 합성 방법을 이해할 것이다. 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기 및 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 무기 산에서 유도된 염에는, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등이 포함된다. 유기 산에서 유도된 염에는, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 석신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등이 포함된다. 마찬가지로, 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가 염은 무기 염기와 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기에서 유도된 염에는, 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄,

칼슘 및 마그네슘 염이 포함된다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 예컨대 알킬 아민(즉, NH_2(알킬)), 다이알킬 아민(즉, HN(알킬)$_2$), 트라이알킬 아민(즉, N(알킬)$_3$), 치환된 알킬 아민(즉, NH_2(치환된 알킬)), 다이(치환된 알킬) 아민(즉, HN(치환된 알킬)$_2$), 트라이(치환된 알킬) 아민(즉, N(치환된 알킬)$_3$), 알케닐 아민(즉, NH_2(알케닐)), 다이알케닐 아민(즉, HN(알케닐)$_2$), 트라이알케닐 아민(즉, N(알케닐)$_3$), 치환된 알케닐 아민(즉, NH_2(치환된 알케닐)), 다이(치환된 알케닐) 아민(즉, HN(치환된 알케닐)$_2$), 트라이(치환된 알케닐) 아민(즉, N(치환된 알케닐)$_3$), 모노-, 다이- 또는 트라이-사이클로알킬 아민(즉, NH_2(사이클로알킬), HN(사이클로알킬)$_2$, N(사이클로알킬)$_3$), 모노-, 다이- 또는 트라이-아릴아민(즉, NH_2(아릴), HN(아릴)$_2$, N(아릴)$_3$), 또는 혼합 아민 등의 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 적절한 아민의 구체적인 예로는 단지 예로서, 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이(아이소프로필)아민, 트라이(n-프로필)아민, 에탄올아민, 2-다이메틸아미노에탄올, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, N-에틸피페리딘 등을 포함한다.

[0179] "치환된"이라는 용어는, 지정된 원자의 통상의 원자가를 초과하지 않는 범위에서, 지정된 원자 또는 기 상의 임의의 하나 이상의 수소 원자가 수소 이외의 하나 이상의 치환기로 대체되는 것을 의미한다. 하나 이상의 치환기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아실, 아미노, 아미도, 아미디노, 아릴, 아지도, 카르바모일, 카르복실, 카르복실 에스테르, 시아노, 구아니디노, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록시, 하이드라지노, 이미노, C=O, 니트로, 알킬설피닐, 설폰산, 알킬설포닐, 티오시아네이트, 티올, 티온 또는 이들의 조합을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 무한히 부가되는 추가의 치환기를 갖는 치환기를 정의함으로써 도달되는 중합체 또는 유사한 비규정 구조(예를 들어, 치환된 헤테로알킬기 등에 의해 추가로 치환된, 그 자체가 치환된 아릴기로 치환된, 치환된 알킬을 갖는 치환된 아릴)는 본 명세서에 포함되도록 의도된 것은 아니다. 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 기재된 화합물에서의 최대 연속 치환수는 3이다. 예를 들어, 2개의 다른 치환된 아릴기로의 치환된 아릴기의 연속 치환은 ((치환된 아릴)치환된 아릴) 치환된 아릴로 제한된다. 유사하게, 상기 정의는 허용 가능하지 않은 치환 패턴(예를 들어, 5개의 플루오린으로 치환된 메틸 또는 2개의 인접한 산소 고리 원자를 갖는 헤테로아릴기)을 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 이러한 허용 가능하지 않은 치환 패턴은 당업자에게 널리 알려져 있다. 화학기를 변형시키기 위해 사용되는 경우, "치환된"이라는 용어는 본원에 정의된 다른 화학기를 나타낼 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 기가 임의로 치환된 것으로 기재된 경우, 상기 기의 임의의 치환기는 그 자체가 비치환된다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, "치환된 알킬"이라는 용어는, 하이드록실, 할로, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴을 포함하는 하나 이상의 치환기를 갖는 알킬기를 나타낸다. 다른 실시 형태에서, 하나 이상의 치환기는 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로 추가로 치환될 수 있으며, 이러한 치환기들은 각각 치환된다. 다른 실시 형태에서, 치환기는 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 하이드록실, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로 추가로 치환될 수 있으며, 이러한 치환기들은 각각 비치환된다. 당업자는 허용가능하게 안정한 약제학적 조성물로 제제화될 수 있는 약제학적으로 유용한 화합물을 제공하기에 충분히 안정한 화합물을 제공하기 위해 본원의 일반식의 화합물의 치환기 및 다른 부분을 선택해야 한다는 것을 인식할 것이다. 이러한 안정성을 갖는 화합물은 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 고려된다. 당업자는 상기 기재된 정의와 치환기의 임의의 조합으로 인해 사용 불가능한 종 또는 화합물이 생성되어서는 안 된다는 것을 이해해야 한다.

[0180] 본 명세서에 사용되는 "약제학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항세균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약제학적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 용도는 당업계에 널리 알려져 있다. 임의의 통상의 매질 또는 작용제가 활성 성분과 상용 가능하지 않은 경우를 제외하고, 치료용 조성물에서 이의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분이 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0181] 본 명세서에 사용되는 "약제학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항세균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약제학적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 용도는 당업계에 널리 알려져 있다. 임의의 통상의 매질 또는 작용제가 활성 성분과 상용 가능하지 않은 경우를 제외하고, 치료용 조성물에서 이의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분이 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0182] "용매화물"은 용매와 화합물의 상호작용에 의해 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 염의 용매화물이 또한 제공된다. 본원에 기재된 화합물의 수화물이 또한 제공된다.

[0183] II. **복합제**

[0184] 본 발명의 PARP7 저해제의 투여를 통해 치료되는 환자는 종종 다른 치료제를 이용한 치료로 혜택을 받는 질환 또는 병태를 나타낸다. 이러한 질환 또는 병태는 종양학적인 특성이 있을 수 있거나, 염증, 대사 장애, 위장 장애 등과 관련이 있을 수 있다. 따라서, 본 발명의 한 측면은 본 발명의 화합물을 이러한 질환의 치료에 유용한 하나 이상의 화합물과 병용하여, 암 치료를 필요로 하는 대상, 특히 인간 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이다.

[0185] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 1종 이상의 추가의 활성 성분과 함께 공제제화(co-formulated)된다. 일부 실시 형태에서, 다른 활성 성분은 별도의 투여 형태로 대략 동일한 시간에 투여된다. 일부 실시 형태에서, 다른 활성 성분은 순차적으로 투여되며, 본 발명의 화합물과 관련하여 상이한 시간에 투여될 수 있다.

[0186] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 약제학적 조성물은 하나 이상(예를 들어 1개, 2개, 3개 또는 4개)의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 일부 실시 형태에서, 추가의 치료제는 예를 들어, 억제성 면역 체크포인트 차단제 또는 저해제, 자극성 면역 체크포인트 자극제, 작용제 또는 활성화제, 화학치료제, 항암제, 방사선 치료제, 항종양제, 항증식제, 혈관신생 저해제, 항염증제, 면역치료제, 치료용 항원 결합 분자(예를 들어, 임의의 포맷의 단일특이적 및 다중특이적 항체 및 이의 단편, 예컨대 DART®, Duobody®, BiTE®, BiKE, TriKE, XmAb®, TandAb®, scFv, Fab, Fab 유도체), 이중특이적 항체, 비면역글로불린 항체 모방체(예를 들어, 아드넥틴(adnectin), 아피바디(affibody), 아필린(affilin), 아피머(affimer), 아피틴(affitin), 알파바디(alphabody), 안티칼린(anticalin), 펩티드 압타머, 아르마딜로 반복 단백질(armadillo repeat protein, ARM), 아트리머(atrimer), 아비머(avimer), 설계된 안키린 반복 단백질(DARPin®), 피노머(fynomer), 노틴(knottin), 쿠니츠(Kunitz) 도메인 펩티드, 모노바디, 및 나노CLAMP 포함), 항체-약물 복합체(ADC), 항체-펩티드 복합체, 종양용해성 바이러스, 유전자 변형제 또는 편집제, 예를 들어, T 세포 면역치료제, NK 세포 면역치료제 또는 대식세포 면역치료제를 비롯한 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 세포, 조작된 T 세포 수용체(TCR-T)를 포함하는 세포, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0187] *예시적인 표적*

[0188] 일부 실시 형태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 예를 들어, 2'-5'-올리고아데닐레이트 신테타제(OAS1; NCBI 유전자 번호 4938); 5'-3' 엑소리보뉴클레아제 1(XRN1; NCBI 유전자 번호 54464); 5'-뉴클레오티다제 엑토(NT5E, CD73; NCBI 유전자 번호 4907); ABL 원종양유전자 1, 비(non)수용체 티로신 키나제(ABL1, BCR-ABL, c-ABL, v-ABL; NCBI 유전자 번호 25); 흑색종 2에 부재함(AIM2; NCBI 유전자 번호 9447); 아세틸-CoA 아실트랜스퍼라제 2(ACAA2; NCBI 유전자 번호 10499); 산 포스파타제 3(ACP3; NCBI 유전자 번호 55); 아데노신 데아미나제(ADA, ADA1; NCBI 유전자 번호 100); 아데노신 수용체(예를 들어 ADORA1(A1), ADORA2A(A2a, A2AR), ADORA2B(A2b, A2BR), ADORA3(A3); NCBI 유전자 번호 134, 135, 136, 137); AKT 세린/트레오닌 키나제 1(AKT1, AKT, PKB; NCBI 유전자 번호 207); 막 알라닐 아미노펩티다제(ANPEP, CD13; NCBI 유전자 번호 290); ALK 수용체 티로신 키나제(ALK, CD242; NCBI 유전자 번호 238); 알파 태아단백질(AFP; NCBI 유전자 번호 174); 구리 함유 아민 옥시다제(예를 들어 AOC1(DAO1), AOC2, AOC3(VAP1); NCBI 유전자 번호 26, 314, 8639); 안드로겐 수용체(AR; NCBI 유전자 번호 367); 안지오포이에틴(ANGPT1, ANGPT2; NCBI 유전자 번호 284, 285); 안지오텐신 II 수용체 1형(AGTR1; NCBI 유전자 번호 185); 안지오텐시노겐(AGT; NCBI 유전자 번호 183); 아포지질단백질 A1(APOA1; NCBI 유전자 번호 335); 미토콘드리아 관련 아폽토시스 유도 인자 1(AIFM1, AIF; NCBI 유전자 번호 9131); 아라키도네이트 5-리폭시게나제(ALOX5; NCBI 유전자 번호 240); 아스파라기나제(ASPG; NCBI 유전자 번호 374569); 성상 동족체 1(ASTE1; NCBI 유전자 번호 28990); ATM 세린/트레오닌 키나제(ATM; NCBI 유전자 번호 472); ATP 결합 카세트 서브패밀리 B 구성원 1(ABCB1, CD243, GP170; NCBI 유전자 번호 5243); ATP 의존성 Clp 프로테아제(CLPP; NCBI 유전자 번호 8192); ATR 세린/트레오닌 키나제(ATR; NCBI 유전자 번호 545); AXL 수용체 티로신 키나제(AXL; NCBI 유전자 번호 558); B 림프구 및 T 림프구 관련(BTLA, CD272; NCBI 유전자 번호 151888); 바큘로바이러스 IAP 반복체 함유 단백질(BIRC2(cIAP1), BIRC3(cIAP2), XIAP(BIRC4, IAP3), BIRC5(서바이빈(survivin)); NCBI 유전자 번호 329, 330, 331, 332); basigin(Ok 혈액형)(BSG, CD147; NCBI 유전자 번호 682); B 세포 림프종 2(BCL2; NCBI 유전자 번호 596); BCL2 결합 성분 3(BBC3, PUMA; NCBI 유전자 번호 27113); BCL2 유사(예를 들어, BCL2L1(Bcl-x), BCL2L2(BIM); Bcl-x; NCBI 유전자 번호 598, 10018); 베타 3-아드레날린 수용체(ADRB3; NCBI 유전자 번호 155); 골 감마-카르복시글루타메이트 단백질(BGLAP; NCBI 유전자 번호 632); 골형성 단백질-10 리간드(BMP10; NCBI 유전자 번호 27302); 브라디키닌 수용체(예를 들어 BDKRB1, BDKRB2; NCBI 유전자 번호 623, 624); B-RAF(BRAF; NCBI 유전자 번호 273); 절단점 클러스터 영역(BCR; NCBI

유전자 번호 613); 브로모도메인 및 외부 도메인(BET) 브로모도메인 함유 단백질(예를 들어 BRD2, BRD3, BRD4, BRDT; NCBI 유전자 번호 6046, 8019, 23476, 676); 브루톤(Bruton) 티로신 키나제(BTK; NCBI 유전자 번호 695); 카드헤린(예를 들어 CDH3(p-카드헤린), CDH6(k-카드헤린); NCBI 유전자 번호 1001, 1004); 암/고환 항원(예를 들어 CTAG1A, CTAG1B, CTAG2; NCBI 유전자 번호 1485, 30848, 246100); 칸나비노이드 수용체(예를 들어 CNR1(CB1), CNR2(CB2); NCBI 유전자 번호 1268, 1269); 탄수화물 설포트랜스퍼라제 15(CHST15; NCBI 유전자 번호 51363); 탄산 탈수효소(예를 들어 CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14; NCBI 유전자 번호 759, 760, 761, 762, 763, 765, 766, 767, 768, 770, 771, 11238, 23632, 56934, 377677); 암배아항원 관련 세포 접착 분자(예를 들어, CEACAM3(CD66d), CEACAM5(CD66e), CEACAM6(CD66c); NCBI 유전자 번호 1048, 1084, 4680); 카제인 키나제(예를 들어 CSNK1A1(CK1), CSNK2A1(CK2); NCBI 유전자 번호 1452, 1457); 카스파제(예를 들어 CASP3, CASP7, CASP8; NCBI 유전자 번호 836, 840, 841, 864); 카테닌 베타 1(CTNNB1; NCBI 유전자 번호 1499); 카텝신 G(CTSG; NCBI 유전자 번호 1511); Cbl 원종양유전자 B(CBLB, Cbl-b; NCBI 유전자 번호 868); C-C 모티프 케모카인 리간드 21(CCL21; NCBI 유전자 번호 6366); C-C 모티프 케모카인 수용체 2(CCR2; NCBI 유전자 번호 729230); C-C 모티프 케모카인 수용체(예를 들어 CCR3(CD193), CCR4(CD194), CCR5(CD195), CCR8(CDw198); NCBI 유전자 번호 1232, 1233, 1234, 1237); CCAAT 인핸서 결합 단백질 알파(CEBPA, CEBP; NCBI 유전자 번호 1050); 세포 접착 분자 1(CADM1; NCBI 유전자 번호 23705); 세포 분열 주기 7(CDC7; NCBI 유전자 번호 8317); 세포 통신 네트워크 인자 2(CCN2; NCBI 유전자 번호 1490); 세레블론(CRBN; NCBI 유전자 번호 51185); 체크포인트 키나제(예를 들어 CHEK1(CHK1), CHEK2(CHK2); NCBI 유전자 번호 1111, 11200); 콜레시스토키닌 B 수용체(CCKBR; NCBI 유전자 번호 887); 융모성 소마토맘모트로핀 호르몬 1(CSH1; NCBI 유전자 번호 1442); 클라우딘(예를 들어 CLDN6, CLDN18; NCBI 유전자 번호 9074, 51208); 분화 클러스터 마커(예를 들어 CD1A, CD1C, CD1D, CD1E, CD2, CD3 알파(TRA), CD 베타(TRB), CD 감마(TRG), CD 델타(TRD), CD4, CD8A, CD8B, CD19, CD20(MS4A1), CD22, CD24, CD25(IL2RA, TCGFR), CD28, CD33(SIGLEC3), CD37, CD38, CD39(ENTPD1), CD40(TNFRSF5), CD44(MIC4, PGP1), CD47(IAP), CD48(BLAST1), CD52, CD55(DAF), CD58(LFA3), CD74, CD79a, CD79b, CD80(B7-1), CD84, CD86(B7-2), CD96(TACTILE), CD99(MIC2), CD115(CSF1R), CD116(GMCSFR, CSF2RA), CD122(IL2RB), CD123(IL3RA), CD128(IL8R1), CD132(IL2RG), CD135(FLT3), CD137(TNFRSF9, 4-1BB), CD142(TF, TFA), CD152(CTLA4), CD160, CD182(IL8R2), CD193(CCR3), CD194(CCR4), CD195(CCR5), CD207, CD221(IGF1R), CD222(IGF2R), CD223(LAG3), CD226(DNAM1), CD244, CD247, CD248, CD276(B7-H3), CD331(FGFR1), CD332(FGFR2), CD333(FGFR3), CD334(FGFR4); NCBI 유전자 번호 909, 911, 912, 913, 914, 919, 920, 923, 925, 926, 930, 931, 933, 940, 941, 942, 945, 951, 952, 953, 958,960, 961, 962, 965, 972, 973, 974, 1043, 1232, 1233, 1234, 1237, 1436, 1438, 1493, 1604, 2152, 2260, 2261, 2263, 2322, 3480, 3482, 3559, 3560, 3561, 3563, 3577, 3579, 3604, 3902, 4267, 6955, 6957, 6964, 6965, 8832, 10666, 11126, 50489, 51744, 80381, 100133941); 클러스테린(CLU; NCBI 유전자 번호 1191); 응고 인자(예를 들어 F7, FXA; NCBI 유전자 번호 2155, 2159); 콜라겐 IV형 알파 사슬(예를 들어 COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5; NCBI 유전자 번호 1282, 1284, 1285, 1286, 1287); 콜렉틴 서브패밀리 구성원 10(COLEC10; NCBI 유전자 번호 10584); 콜로니 자극 인자(예를 들어 CSF1(MCSF), CSF2(GMCSF), CSF3(GCSF); NCBI 유전자 번호 1435, 1437, 1440); 보체 인자(예를 들어 C3, C5; NCBI 유전자 번호 718, 727); COP9 시그널로솜 서브유닛 5(COPS5; NCBI 유전자 번호 10987); C형 렉틴 도메인 패밀리 구성원(예를 들어 CLEC4C(CD303), CLEC9A(CD370), CLEC12A(CD371); CD371; NCBI 유전자 번호 160364, 170482, 283420); C-X-C 모티프 케모카인 리간드 12(CXCL12; NCBI 유전자 번호 6387); C-X-C 모티프 케모카인 수용체(CXCR1(IL8R1, CD128), CXCR2(IL8R2, CD182), CXCR3(CD182, CD183, IP-10R), CXCR4(CD184); NCBI 유전자 번호 2833, 3577, 3579, 7852); 사이클린 D1(CCND1, BCL1; NCBI 유전자 번호 595); 사이클린 의존성 키나제(예를 들어 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK12; NCBI 유전자 번호 983, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1024, 1025, 8558, 51755); 사이클린 G1(CCNG1; NCBI 유전자 번호 900); 사이토크롬 P450 패밀리 구성원(예를 들어 CYP2D6, CYP3A4, CYP11A1, CYP11B2, CYP17A1, CYP19A1, CYP51A1; NCBI 유전자 번호 1565, 1576, 1583, 1585, 1586, 1588, 1595); 사이토크롬 P450 옥시도리덕타제(POR; NCBI 유전자 번호 5447); 사이토카인 유도성 SH2 함유 단백질(CISH; NCBI 유전자 번호 1154); 세포독성 T 림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152; NCBI 유전자 번호 1493); DEAD-박스 헬리카제(예를 들어 DDX5, DDX6, DDX58; NCBI 유전자 번호 1655, 1656, 23586); 델타 유사 표준 노치(Notch) 리간드(예를 들어 DLL3, DLL4; NCBI 유전자 번호 10683, 54567); 디아블로 IAP 결합 미토콘드리아 단백질(DIABLO, SMAC; NCBI 유전자 번호 56616); 다이아실글리세롤 키나제(예를 들어 DGKA, DGKZ; NCBI 유전자 번호 1606, 8525); 딕코프(dickkopf) WNT 신호전달 경로 저해제(예를 들어 DKK1, DKK3; NCBI 유전자 번호 22943, 27122); 다이하이드로폴레이트 환원효소(DHFR; NCBI 유전자 번호 1719); 다이하이드로피리미딘 탈수소효소(DPYD; NCBI 유전자 번호 1806); 다이펩티딜 펩티다제 4(DPP4; NCBI 유전자 번

호 1803); 디스코이딘 도메인 수용체 티로신 키나제(예를 들어 DDR1(CD167), DDR2; CD167; NCBI 유전자 번호 780, 4921); DNA 의존성 단백질 키나제(PRKDC; NCBI 유전자 번호 5591); DNA 토포아이소머라제(예를 들어 TOP1, TOP2A, TOP2B, TOP3A, TOP3B; NCBI 유전자 번호 7150, 7153, 7155, 7156, 8940); 도파크롬 토토머라제(DCT; NCBI 유전자 번호 1638); 도파민 수용체 D2(DRD2; NCBI 유전자 번호 1318); DOT1 유사 히스톤 라이신 메틸트랜스퍼라제(DOT1L; NCBI 유전자 번호 84444); 엑토뉴클레오티드 피로포스파타제/포스포다이에스테라제 3(ENPP3, CD203c; NCBI 유전자 번호 5169); EMAP 유사 4(EML4; NCBI 유전자 번호 27436); 엔도글린(ENG; NCBI 유전자 번호 2022); 소포체 아미노펩티다제(예를 들어 ERAP1, ERAP2; NCBI 유전자 번호 51752, 64167); 제스트 2 폴리콤 억제성 복합체 2 서브유닛의 인핸서(EZH2; NCBI 유전자 번호 2146); 에프린 수용체(예를 들어 EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA7, EPHB4; NCBI 유전자 번호1969, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2050); 에프린(예를 들어 EFNA1, EFNA4, EFNB2; NCBI 유전자 번호 1942, 1945, 1948); 표피 성장 인자 수용체(예를 들어 ERBB1(HER1, EGFR), ERBB1 변이체 III(EGFRvIII), ERBB2(HER2, NEU, CD340), ERBB3(HER3), ERBB4(HER4); NCBI 유전자 번호 1956, 2064, 2065, 2066); 상피 세포 접착 분자(EPCAM; NCBI 유전자 번호 4072); 상피 미토겐(EPGN; NCBI 유전자 번호 255324); 진핵생물 번역 신장 인자(예를 들어 EEF1A2, EEF2; NCBI 유전자 번호 1917, 1938); 진핵생물 번역 개시 인자(예를 들어 EIF4A1, EIF5A; NCBI 유전자 번호 1973, 1984); 엑스포틴-1(XPO1; NCBI 유전자 번호 7514); 파르네소이드 X 수용체(NR1H4, FXR; NCBI 유전자 번호 9971); Fas 리간드(FASLG, FASL, CD95L, CD178, TNFSF6; NCBI 유전자 번호 356); 지방산 아미드 하이드롤라제(FAAH; NCBI 유전자 번호 2166); 지방산 신타제(FASN; FAS; NCBI 유전자 번호 2194); Ig 수용체의 Fc 단편(예를 들어 FCER1A, FCGRT, FCGR3A(CD16); NCBI 유전자 번호 2205, 2214, 2217); Fc 수용체 유사 5(FCRL5, CD307; NCBI 유전자 번호 83416); 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP; NCBI 유전자 번호 2191); 섬유아세포 성장 인자 수용체(예를 들어 FGFR1(CD331), FGFR2(CD332), FGFR3(CD333), FGFR4(CD334); NCBI 유전자 번호 2260, 2261, 2263, 2264); 섬유아세포 성장 인자(예를 들어 FGF1(FGF 알파), FGF2(FGF 베타), FGF4, FGF5; NCBI 유전자 번호 2246, 2247, 2249, 2250); 피브로넥틴 1(FN1, MSF; NCBI 유전자 번호 2335); fms 관련 수용체 티로신 키나제(예를 들어 FLT1(VEGFR1), FLT3(STK1, CD135), FLT4(VEGFR2); NCBI 유전자 번호 2321, 2322, 2324); fms 관련 수용체 티로신 키나제 3 리간드(FLT3LG; NCBI 유전자 번호 2323); 초점 접착 키나제 2(PTK2, FAK1; NCBI 유전자 번호 5747); 폴레이트 하이드롤라제 1(FOLH1, PSMA; NCBI 유전자 번호 2346); 폴레이트 수용체 1(FOLR1; NCBI 유전자 번호 2348); 포크헤드(forkhead) 박스 단백질 M1(FOXM1; NCBI 유전자 번호 2305); 푸린(FURIN, PACE; NCBI 유전자 번호 5045); FYN 티로신 키나제(FYN, SYN; NCBI 유전자 번호 2534); 갈렉틴(예를 들어 LGALS3, LGALS8(PCTA1), LGALS9; NCBI 유전자 번호 3958, 3964, 3965); 글루코코르티코이드 수용체(NR3C1, GR; NCBI 유전자 번호 2908); 글루쿠로니다제 베타(GUSB; NCBI 유전자 번호 2990); 대사형 글루타메이트 수용체 1(GRM1; NCBI 유전자 번호 2911); 글루타미나제(GLS; NCBI 유전자 번호 2744); 글루타티온 S-트랜스퍼라제 pi(GSTP1; NCBI 유전자 번호 2950); 글리코겐 신타제 키나제 3 베타(GSK3B; NCBI 유전자 번호 2932); 글리피칸 3(GPC3; NCBI 유전자 번호 2719); 성선자극호르몬 방출 호르몬 1(GNRH1; NCBI 유전자 번호 2796); 성선자극호르몬 방출 호르몬 수용체(GNRHR; NCBI 유전자 번호 2798); GPNMB 당단백질 nmb(GPNMB, 오스테오액티빈(osteoactivin); NCBI 유전자 번호 10457); 성장 분화 인자 2(GDF2, BMP9; NCBI 유전자 번호 2658); 성장 인자 수용체 결합 단백질 2(GRB2, ASH; NCBI 유전자 번호 2885); 구아닐레이트 사이클라제 2C(GUCY2C, STAR, MECIL, MUCIL; NCBI 유전자 번호 2984); H19 임프린팅 모계 발현 전사산물(H19 imprinted maternally expressed transcript)(H19; NCBI 유전자 번호 283120); HCK 원종양유전자, Src 패밀리 티로신 키나제(HCK; NCBI 유전자 번호 3055); 열 충격 단백질(예를 들어 HSPA5(HSP70, BIP, GRP78), HSPB1(HSP27), HSP90B1(GP96); NCBI 유전자 번호 3309, 3315, 7184); 헴 옥시게나제(예를 들어 HMOX1(HO1), HMOX2(HO2); NCBI 유전자 번호 3162, 3163); 헤파라나제(HPSE; NCBI 유전자 번호 10855); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIM3, CD366; NCBI 유전자 번호 84868); 간세포 성장 인자(HGF; NCBI 유전자 번호 3082); HERV-H LTR 관련 2(HHLA2, B7-H7; NCBI 유전자 번호 11148); 히스타민 수용체 H2(HRH2; NCBI 유전자 번호 3274); 히스톤 데아세틸라제(예를 들어 HDAC1, HDAC7, HDAC9; NCBI 유전자 번호 3065, 9734, 51564); HRas 원종양유전자, GTPase(HRAS; NCBI 유전자 번호 3265); 저산소증 유도 인자(예를 들어 HIF1A, HIF2A(EPAS1); NCBI 유전자 번호 2034, 3091); I-카파-B 키나제(IKK 베타; NCBI 유전자 번호 3551, 3553); IKAROS 패밀리 아연 핑거(IKZF1(LYF1), IKZF3; NCBI 유전자 번호 10320, 22806); 면역글로불린 수퍼패밀리 구성원 11(IGSF11; NCBI 유전자 번호 152404); 인돌아민 2,3-다이옥시게나제(예를 들어 IDO1, IDO2; NCBI 유전자 번호 3620, 169355); 유도성 T 세포 공자극제(ICOS, CD278; NCBI 유전자 번호 29851); 유도성 T 세포 공자극제 리간드(ICOSLG, B7-H2; NCBI 유전자 번호 23308); 인슐린 유사 성장 인자 수용체(예를 들어 IGF1R, IGF2R; NCBI 유전자 번호 3480, 3482); 인슐린 유사 성장 인자(예를 들어 IGF1, IGF2; NCBI 유전자 번호 3479, 3481); 인슐린 수용체(INSR, CD220; NCBI 유전자 번호 3643); 인테그린 서브유닛(예를 들어 ITGA5(CD49e), ITGAV(CD51), ITGB1(CD29), ITGB2(CD18, LFA1, MAC1), ITGB7; NCBI 유전자 번호 3678,

3685, 3688, 3695, 3698); 세포간 접착 분자 1(ICAM1, CD54; NCBI 유전자 번호 3383); 인터류킨 1 수용체 관련 키나제 4(IRAK4; NCBI 유전자 번호 51135); 인터류킨 수용체(예를 들어 IL2RA(TCGFR, CD25), IL2RB(CD122), IL2RG(CD132), IL3RA, IL6R, IL13RA2(CD213A2), IL22RA1; NCBI 유전자 번호 3598, 3559, 3560, 3561, 3563, 3570, 58985); 인터류킨(예를 들어 IL1A, IL1B, IL2, IL3, IL6(HGF), IL7, IL8(CXCL8), IL10(TGIF), IL12A, IL12B, IL15, IL17A(CTLA8), IL18, IL23A, IL24, IL-29(IFNL1); NCBI 유전자 번호 3552, 3553, 3558, 3562, 3565, 3569, 3574, 3586, 3592, 3593, 3600, 3605, 3606, 11009, 51561, 282618); 아이소시트레이트 탈수소효소(NADP(+)1)(예를 들어 IDH1, IDH2; NCBI 유전자 번호 3417, 3418); 야누스(Janus) 키나제(예를 들어 JAK1, JAK2, JAK3; NCBI 유전자 번호 3716, 3717, 3718); 칼리크레인 관련 펩티다제 3(KLK3; NCBI 유전자 번호 354); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리(예를 들어 KIR2DL1(CD158A), KIR2DL2(CD158B1), KIR2DL3(CD158B), KIR2DL4(CD158D), KIR2DL5A(CD158F), KIR2DL5B, KIR3DL1(CD158E1), KIR3DL2(CD158K), KIR3DP1(CD158c), KIR2DS2(CD158J); NCBI 유전자 번호 3802, 3803, 3804, 3805, 3811, 3812, 57292, 553128, 548594, 100132285); 살해세포 렉틴 유사 수용체(예를 들어 KLRC1(CD159A), KLRC2(CD159c), KLRC3, KLRRC4, KLRD1(CD94), KLRG1, KLRK1(NKG2D, CD314); NCBI 유전자 번호 3821, 3822, 3823, 3824, 8302, 10219, 22914); 키나제 인서트 도메인 수용체(KDR, CD309, VEGFR2; NCBI 유전자 번호 3791); 키네신 패밀리 구성원 11(KIF11; NCBI 유전자 번호 3832); KiSS-1 전이 억제제(KISS1; NCBI 유전자 번호 3814); KIT 원종양유전자, 수용체 티로신 키나제(KIT, C-KIT, CD117; NCBI 유전자 번호 3815); KRAS 원종양유전자, GTPase(KRAS; NCBI 유전자 번호 3845); 락토트랜스페린(LTF; NCBI 유전자 번호 4057); LCK 원종양유전자, Src 패밀리 티로신 키나제(LCK; NCBI 유전자 번호 3932); LDL 수용체 관련 단백질 1(LRP1, CD91, IGFBP3R; NCBI 유전자 번호 4035); 류신 풍부 반복체 함유 15(LRRC15; NCBI 유전자 번호 131578); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체(예를 들어 LILRB1(ILT2, CD85J), LILRB2(ILT4, CD85D); NCBI 유전자 번호 10288, 10859); 류코트리엔 A4 하이드롤라제(LTA4H; NCBI 유전자 번호 4048); T 세포 활성화용 링커(LAT; NCBI 유전자 번호 27040); 황체형성 호르몬/태반성 성선자극호르몬 수용체(LHCGR; NCBI 유전자 번호 3973); LY6/PLAUR 도메인 함유 3(LYPD3; NCBI 유전자 번호 27076); 림프구 활성화 유전자 3(LAG3; CD223; NCBI 유전자 번호 3902); 림프구 항원(예를 들어 LY9(CD229), LY75(CD205); NCBI 유전자 번호 4063, 17076); LYN 원종양유전자, Src 패밀리 티로신 키나제(LYN; NCBI 유전자 번호 4067); 림프구 세포용해성 단백질 2(LCP2; NCBI 유전자 번호 3937); 라이신 데메틸라제 1A(KDM1A; NCBI 유전자 번호 23028); 리소포스파티드산 수용체 1(LPAR1, EDG2, LPA1, GPR26; NCBI 유전자 번호 1902); 리실 옥시다제(LOX; NCBI 유전자 번호 4015); 리실 옥시다제 유사 2(LOXL2; NCBI 유전자 번호 4017); 대식세포 이동 저해 인자(MIF, GIF; NCBI 유전자 번호 4282); 대식세포 자극 1 수용체(MST1R, CD136; NCBI 유전자 번호 4486); MAGE 패밀리 구성원(예를 들어 MAGEA1, MAGEA2, MAGEA2B, MAGEA3, MAGEA4, MAGEA5, MAGEA6, MAGEA10, MAGEA11, MAGEC1, MAGEC2, MAGED1, MAGED2; NCBI 유전자 번호 4100, 4101, 4102, 4103, 4104, 4105, 4109, 4110, 9500, 9947, 10916, 51438, 266740); 주조직적합성 복합체(예를 들어 HLA-A, HLA-E, HLA-F, HLA-G; NCBI 유전자 번호 3105, 3133, 3134, 3135); 주 볼트 단백질(MVP, VAULT1; NCBI 유전자 번호 9961); MALT1 파라카스파제(MALT1; NCBI 유전자 번호 10892); MAPK 활성화 단백질 키나제 2(MAPKAPK2; NCBI 유전자 번호 9261); MAPK 상호작용 세린/트레오닌 키나제(예를 들어 MKNK1, MKNK2; NCBI 유전자 번호 2872, 8569); 매트릭스 메탈로펩티다제(예를 들어 MMP1, MMP2, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP14, MMP15, MMP16, MMP17, MMP19, MMP20, MMP21, MMP24, MMP25, MMP26, MMP27, MMP28; NCBI 유전자 번호 4312, 4313, 4314, 4316, 4317, 4318, 4319, 4320, 4321, 4322, 4323, 4324, 4325, 4326, 4327, 9313, 10893, 56547, 64066, 64386, 79148, 118856); MCL1 아폽토시스 조절제, BCL2 패밀리 구성원(MCL1; NCBI 유전자 번호 4170); MDM2 원종양유전자(MDM2; NCBI 유전자 번호 4193); p53의 MDM4 조절제(MDM4; BMFS6; NCBI 유전자 번호 4194); 라파마이신의 기계적 표적 키나제(MTOR, FRAP1; NCBI 유전자 번호 2475); 멜란-A(MLANA; NCBI 유전자 번호 2315); 멜라노코르틴 수용체(MC1R, MC2R; NCBI 유전자 번호 4157, 4148); MER 원종양유전자, 티로신 키나제(MERTK; NCBI 유전자 번호 10461); 메소텔린(MSLN; NCBI 유전자 번호 10232); MET 원종양유전자, 수용체 티로신 키나제(MET, c-Met, HGFR; NCBI 유전자 번호 4233); 메티오닐 아미노펩티다제 2(METAP2, MAP2; NCBI 유전자 번호 10988); MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열(예를 들어 MICA, MICB; NCBI 유전자 번호 4277, 100507436); 미토겐 활성화 단백질 키나제(예를 들어 MAPK1(ERK2), MAPK3(ERK1), MAPK8(JNK1), MAPK9(JNK2), MAPK10(JNK3), MAPK11(p38 베타), MAPK12; NCBI 유전자 번호 5594, 5595, 5599, 5600, 5601, 5602, 819251); 미토겐 활성화 단백질 키나제 키나제 키나제(예를 들어, MAP3K5(ASK1), MAP3K8(TPL2, AURA2); NCBI 유전자 번호 4217, 1326); 미토겐 활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 키나제 1(MAP4K1, HPK1; NCBI 유전자 번호 11184); 미토겐 활성화 단백질 키나제 키나제(예를 들어 MAP2K1(MEK1), MAP2K2(MEK2), MAP2K7(MEK7); NCBI 유전자 번호 5604, 5605, 5609); MPL 원종양유전자, 트롬보포이에틴 수용체(MPL; NCBI 유전자 번호 4352); 뮤신(예를 들어, MUC1(이의 스플라이스 변이체(예를 들어, MUC1/A, C, D, X, Y, Z 및 REP 포함) 포함), MUC5AC,

MUC16(CA125); NCBI 유전자 번호 4582, 4586, 94025); MYC 원종양유전자, bHLH 전사 인자(MYC; NCBI 유전자 번호 4609); 미오스타틴(MSTN, GDF8; NCBI 유전자 번호 2660); 미리스토일화 알라닌 풍부 단백질 키나제 C 기질(MARCKS; NCBI 유전자 번호 4082); 나트륨이뇨 펩티드 수용체 3(NPR3; NCBI 유전자 번호 4883); 자연 살해세포 세포독성 수용체 3 리간드 1(NCR3LG1, B7-H6; NCBI 유전자 번호 374383); 넥딘, MAGE 패밀리 구성원(NDN; NCBI 유전자 번호 4692); 넥틴 세포 접착 분자(예를 들어 NECTIN2(CD112, PVRL2), NECTIN4(PVRL4); NCBI 유전자 번호 5819, 81607); 신경세포 접착 분자 1(NCAM1, CD56; NCBI 유전자 번호 4684); 뉴로필린(예를 들어 NRP1(CD304, VEGF165R), NRP2(VEGF165R2); NCBI 유전자 번호 8828, 8829); 신경영양인자 수용체 티로신 키나제(예를 들어 NTRK1(TRKA), NTRK2(TRKB), NTRK3(TRKC); NCBI 유전자 번호 4914, 4915, 4916); NFKB 활성화 단백질(NKAP; NCBI 유전자 번호 79576); NIMA 관련 키나제 9(NEK9; NCBI 유전자 번호 91754); NLR 패밀리 피린 도메인 함유 3(NLRP3, NALP3; NCBI 유전자 번호 114548); 노치 수용체(예를 들어 NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4; NCBI 유전자 번호 4851, 4853, 4854, 4855); NRAS 원종양유전자, GTPase(NRAS; NCBI 유전자 번호 4893); 핵 인자 카파 B(NFKB1, NFKB2; NCBI 유전자 번호 4790, 4791); 핵 인자, 에리트로이드 2 유사 2(NFE2L2; NRF2; NCBI 유전자 번호 4780); 핵 수용체 서브패밀리 4 그룹 A 구성원 1(NR4A1; NCBI 유전자 번호 3164); 뉴클레올린(NCL; NCBI 유전자 번호 4691); 뉴클레오포스민 1(NPM1; NCBI 유전자 번호 4869); 뉴클레오티드 결합 올리고머화 도메인 함유 2(NOD2; NCBI 유전자 번호 64127); 누딕스(nudix) 하이드롤라제 1(NUDT1; NCBI 유전자 번호 4521); O-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라제(MGMT; NCBI 유전자 번호 4255); 오피오이드 수용체 델타 1(OPRD1; NCBI 유전자 번호 4985); 오르니틴 데카르복실라제 1(ODC1; NCBI 유전자 번호 4953); 옥소글루타레이트 데하이드로게나제(OGDH; NCBI 유전자 번호 4967); 부갑상선 호르몬(PTH; NCBI 유전자 번호 5741); PD-L1(CD274; NCBI 유전자 번호 29126); 페리오스틴(POSTN; NCBI 유전자 번호 10631); 퍼옥시좀 증식인자 활성화 수용체(예를 들어, PPARA(PPAR 알파), PPARD(PPAR 델타), PPARG(PPAR 감마); NCBI 유전자 번호 5465, 5467, 5468); 포스파타제 및 텐신 동족체(PTEN; NCBI 유전자 번호 5728); 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제(PIK3CA(PI3K 알파), PIK3CB(PI3K 베타), PIK3CD(PI3K 델타), PIK3CG(PI3K 감마); NCBI 유전자 번호 5290, 5291, 5293, 5294); 포스포리파제(예를 들어 PLA2G1B, PLA2G2A, PLA2G2D, PLA2G3, PLA2G4A, PLA2G5, PLA2G7, PLA2G10, PLA2G12A, PLA2G12B, PLA2G15; NCBI 유전자 번호 5319, 5320, 5321, 5322, 7941, 8399, 50487, 23659, 26279, 81579, 84647); Pim 원종양유전자, 세린/트레오닌 키나제(예를 들어 PIM1, PIM2, PIM3; NCBI 유전자 번호 5292, 11040, 415116); 태반 성장 인자(PGF; NCBI 유전자 번호 5228); 플라스미노겐 활성화제, 우로키나제(PLAU, u-PA, ATF; NCBI 유전자 번호 5328); 혈소판 유래 성장 인자 수용체(예를 들어 PDGFRA(CD140A, PDGFR2), FDGFRB(CD140B, PDGFR1); NCBI 유전자 번호 5156, 5159); 플렉신 B1(PLXNB1; NCBI 유전자 번호 5364); 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 접착 분자(PVR, CD155; NCBI 유전자 번호 5817); 폴로 유사 키나제 1(PLK1; NCBI 유전자 번호 5347); 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제(예를 들어 PARP1, PARP2, PARP3; NCBI 유전자 번호 142, 10038, 10039); 폴리콤 단백질 EED(EED; NCBI 유전자 번호 8726); 포르쿠핀 O-아실트랜스퍼라제(PORCN; NCBI 유전자 번호 64840); PRAME 핵 수용체 전사 조절제(PRAME; NCBI 유전자 번호 23532); 전멜라닌소체 단백질(PMEL; NCBI 유전자 번호 6490); 프로게스테론 수용체(PGR; NCBI 유전자 번호 5241); 프로그램 세포사 1(PDCD1, PD-1, CD279; NCBI 유전자 번호 5133); 프로그램 세포사 1 리간드 2(PDCD1LG2, CD273, PD-L2; NCBI 유전자 번호 80380); 프로미닌 1(PROM1, CD133; NCBI 유전자 번호 8842); 전골수구성 백혈병(PML; NCBI 유전자 번호 5371); 프로사포신(PSAP; NCBI 유전자 번호 5660); 프로스타글란딘 E 수용체 4(PTGER4; NCBI 유전자 번호 5734); 프로스타글란딘 E 신타제(PTGES; NCBI 유전자 번호 9536); 프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제(PTGS1(COX1), PTGS2(COX2); NCBI 유전자 번호 5742, 5743); 프로테아좀 20S 서브유닛 베타 9(PSMB9; NCBI 유전자 번호 5698); 단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제(예를 들어 PRMT1, PRMT5; NCBI 유전자 번호 3276, 10419); 단백질 키나제 N3(PKN3; NCBI 유전자 번호 29941); 단백질 포스파타제 2A(PPP2CA; NCBI 유전자 번호 5515); 단백질 티로신 키나제 7(비활성(inactive))(PTK7; NCBI 유전자 번호 5754); 단백질 티로신 포스파타제 수용체(PTPRB(PTPB), PTPRC(CD45R); NCBI 유전자 번호 5787, 5788); 프로티모신 알파(PTMA; NCBI 유전자 번호 5757); 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라제(PNP; NCBI 유전자 번호 4860); 퓨린 수용체 P2X 7(P2RX7; NCBI 유전자 번호 5027); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R; NCBI 유전자 번호 79037); Raf-1 원종양유전자, 세린/트레오닌 키나제(RAF1, c-Raf; NCBI 유전자 번호 5894); RAR 관련 고아 수용체 감마(RORC; NCBI 유전자 번호 6097); ras 동족체 패밀리 구성원 C(RHOC; NCBI 유전자 번호 389); mTORC1 결합 Ras 동족체(RHEB; NCBI 유전자 번호 6009); RB 전사 보조억제제 1(RB1; NCBI 유전자 번호 5925); 수용체 상호작용 세린/트레오닌 단백질 키나제 1(RIPK1; NCBI 유전자 번호 8737); ret 원종양유전자(RET; NCBI 유전자 번호 5979); 레티노산 초기 전사체(예를 들어, RAET1E, RAET1G, RAET1L; NCBI 유전자 번호 135250, 154064, 353091); 레티노산 수용체 알파(예를 들어, RARA, RARG; NCBI 유전자 번호 5914, 5916); 레티노이드 X 수용체(예를 들어 RXRA, RXRB, RXRG; NCBI 유전자 번호 6256, 6257, 6258); Rho 관련 코일드코일 함유 단백질 키나제(예를 들어 ROCK1,

ROCK2; NCBI 유전자 번호 6093, 9475); 리보솜 단백질 S6 키나제 B1(RPS6KB1, S6K-베타 1; NCBI 유전자 번호 6198); 고리 핑거 단백질 128(RNF128, GRAIL; NCBI 유전자 번호 79589); ROS 원종양유전자 1, 수용체 티로신 키나제(ROS1; NCBI 유전자 번호 6098); 로터리 유도 수용체 4(roundabout guidance receptor 4)(ROBO4; NCBI 유전자 번호 54538); RUNX 패밀리 전사 인자 3(RUNX3; NCBI 유전자 번호 864); S100 칼슘 결합 단백질 A9(S100A9; NCBI 유전자 번호 6280); 분비된 프리즐드(frizzled) 관련 단백질 2(SFRP2; NCBI 유전자 번호 6423); 분비된 인단백질 1(SPP1; NCBI 유전자 번호 6696); 세크레토글로빈 패밀리 1A 구성원 1(SCGB1A1; NCBI 유전자 번호 7356); 셀렉틴(예를 들어 SELE, SELL(CD62L), SELP(CD62); NCBI 유전자 번호 6401, 6402, 6403); 세마포린 4D(SEMA4D; CD100; NCBI 유전자 번호 10507); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴(SIGLEC7(CD328), SIGLEC9(CD329), SIGLEC10; NCBI 유전자 번호 27036, 27180, 89790); 신호 조절 단백질 알파(SIRPA, CD172A; NCBI 유전자 번호 140885); 신호전달인자 및 전사 활성화제(예를 들어 STAT1, STAT3, STAT5A, STAT5B; NCBI 유전자 번호 6772, 6774, 6776, 6777); 시르투인-3(SIRT3; NCBI 유전자 번호 23410); 신호전달 림프구 활성화 분자(SLAM) 패밀리 구성원(예를 들어 SLAMF1(CD150), SLAMF6(CD352), SLAMF7(CD319), SLAMF8(CD353), SLAMF9; NCBI 유전자 번호 56833, 57823, 89886, 114836); SLIT 및 NTRK 유사 패밀리 구성원 6(SLITRK6; NCBI 유전자 번호 84189); 평활화, 프리즐드 클래스 수용체(SMO; NCBI 유전자 번호 6608); 가용성 에폭사이드 하이드롤라제 2(EPHX2; NCBI 유전자 번호 2053); 용질 담체 패밀리 구성원(예를 들어 SLC3A2(CD98), SLC5A5, SLC6A2, SLC10A3, SLC34A2, SLC39A6, SLC43A2(LAT4), SLC44A4; NCBI 유전자 번호 6520, 6528, 6530, 8273, 10568, 25800, 80736, 124935); 소마토스타틴 수용체(예를 들어 SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, SSTR5; NCBI 유전자 번호 6751, 6752, 6753, 6754, 6755); 소닉 헤지호그 신호전달 분자(SHH; NCBI 유전자 번호 6469); Sp1 전사 인자(SP1; NCBI 유전자 번호 6667); 스핑고신 키나제(예를 들어 SPHK1, SPHK2; NCBI 유전자 번호 8877, 56848); 스핑고신-1-포스페이트 수용체 1(S1PR1, CD363; NCBI 유전자 번호 1901); 비장 관련 티로신 키나제(SYK; NCBI 유전자 번호 6850); 스플라이싱 인자 3B 인자 1(SF3B1; NCBI 유전자 번호 23451); SRC 원종양유전자, 비수용체 티로신 키나제(SRC; NCBI 유전자 번호 6714); 스타빌린 1(STAB1, CLEVER-1; NCBI 유전자 번호 23166); STEAP 패밀리 구성원 1(STEAP1; NCBI 유전자 번호 26872); 스테로이드 설파타제(STS; NCBI 유전자 번호 412); 인터페론 반응 cGAMP 상호작용자 1의 자극자(STING1; NCBI 유전자 번호 340061); 수퍼옥사이드 디스뮤타제 1(SOD1, ALS1; NCBI 유전자 번호 6647); 사이토카인 신호전달 억제제(SOCS1(CISH1), SOCS3(CISH3); NCBI 유전자 번호 8651, 9021); 시냅신 3(SYN3; NCBI 유전자 번호 8224); 신데칸 1(SDC1, CD138, 신데칸; NCBI 유전자 번호 6382); 시뉴클레인 알파(SNCA, PARK1; NCBI 유전자 번호 6622); T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 4(TIMD4, SMUCKLER; NCBI 유전자 번호 91937); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT; NCBI 유전자 번호 201633); 타키키닌 수용체(예를 들어 TACR1, TACR3; NCBI 유전자 번호 6869, 6870); TANK 결합 키나제 1(TBK1; NCBI 유전자 번호 29110); 탄키라제(TNKS; NCBI 유전자 번호 8658); TATA-박스 결합 단백질 관련 인자, RNA 폴리머라제 I 서브유닛 B(TAF1B; NCBI 유전자 번호 9014); T-박스 전사 인자 T(TBXT; NCBI 유전자 번호 6862); TCDD 유도성 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제(TIPARP, PAPR7; NCBI 유전자 번호 25976); tec 단백질 티로신 키나제(TEC; NCBI 유전자 번호 7006); TEK 수용체 티로신 키나제(TEK, CD202B, TIE2; NCBI 유전자 번호 7010); 텔로머라제 역전사효소(TERT; NCBI 유전자 번호 7015); 테나신 C(TNC; NCBI 유전자 번호 3371); 3' 복구 엑소뉴클레아제(예를 들어 TREX1, TREX2; NCBI 유전자 번호 11277, 11219); 트롬보모듈린(THBD, CD141; NCBI 유전자 번호 7056); 티미딘 키나제(예를 들어 TK1, TK2; NCBI 유전자 번호 7083, 7084); 티미딘 포스포릴라제(TYMP; NCBI 유전자 번호 1890); 티미딜레이트 신타제(TYMS; NCBI 유전자 번호 7298); 갑상선 호르몬 수용체(THRA, THRB; NCBI 유전자 번호 7606, 7608); 갑상선자극호르몬 수용체(TSHR; NCBI 유전자 번호 7253); TNF 수퍼패밀리 구성원(예를 들어 TNFSF4(OX40L, CD252), TNFSF5(CD40L), TNFSF7(CD70), TNFSF8(CD153, CD30L), TNFSF9(4-1BB-L, CD137L), TNFSF10(TRAIL, CD253, APO2L), TNFSF11(CD254, RANKL2, TRANCE), TNFSF13(APRIL, CD256, TRAIL2), TNFSF13b(BAFF, BLYS, CD257), TNFSF14(CD258, LIGHT), TNFSF18(GITRL); NCBI 유전자 번호 944, 959, 970, 7292, 8600, 8740, 8741, 8743, 8744, 8995); 톨유사 수용체(예를 들어 TLR1(CD281), TLR2(CD282), TLR3(CD283), TLR4(CD284), TLR5, TLR6(CD286), TLR7, TLR8(CD288), TLR9(CD289), TLR10(CD290); NCBI 유전자 번호 7096, 7097, 7098, 7099, 10333, 51284, 51311, 54106, 81793); 트랜스페린(TF; NCBI 유전자 번호 7018); 트랜스페린 수용체(TFRC, CD71; NCBI 유전자 번호 7037); 형질전환 성장 인자(예를 들어 TGFA, TGFB1; NCBI 유전자 번호 7039, 7040); 형질전환 성장 인자 수용체(예를 들어 TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3; NCBI 유전자 번호 7046, 7048, 7049); 형질전환 단백질 E7(E7; NCBI 유전자 번호 1489079); 트랜스글루타미나제 5(TGM5; NCBI 유전자 번호 9333); 일시적 수용체 전위 양이온 채널 서브패밀리 V 구성원 1(TRPV1, VR1; NCBI 유전자 번호 7442); 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2, CD28H, IGPR1; NCBI 유전자 번호 126259); 골수세포에 발현되는 트리거링 수용체(예를 들어, TREM1(CD354), TREM2; NCBI 유전자 번호 54209, 54210); 트로피닌(TRO, MAGED3; NCBI 유전자 번호 7216); 영양막 당단백질(TPBG; NCBI 유전자 번호

7162); 트립토판 2,3-다이옥시게나제(TDO2; NCBI 유전자 번호 6999); 트립토판 하이드록실라제(예를 들어 TPH1, TPH2; NCBI 유전자 번호 7166, 121278); 종양 관련 칼슘 신호전달물질 2(TACSTD2, TROP2, EGP1; NCBI 유전자 번호 4070); 종양 괴사 인자(TNF; NCBI 유전자 번호 7124); 종양 괴사 인자(TNF) 수용체 수퍼패밀리 구성원(예를 들어 TNFRSF1A(CD120a), TNFRSF1B(CD120b), TNFRSF4(OX40), TNFRSF5(CD40), TNFRSF6(CD95, FAS 수용체), TNFRSF7(CD27), TNFRSF8(CD30), TNFRSF9(CD137, 4-1BB), TNFRSF10A(CD261), TNFRSF10B(TRAIL, DR5, CD262), TNFRSF10C, TNFRSF10D, TNFRSF11A, TNFRSF11B(OPG), TNFRSF12A, TNFRSF13B, TNFR13C(CD268, BAFFR), TNFRSF14(CD270, LIGHTR), TNFRSF16, TNFRSF17(CD269, BCMA), TNFRSF18(GITR, CD357), TNFRSF19, TNFRSF21, TNFRSF25; NCBI 유전자 번호 355, 608, 939, 943, 958, 3604, 4804, 4982, 7132, 7133, 7293, 8718, 8764, 8784, 8792, 8793, 8794, 8795, 8797, 23495, 27242, 51330, 55504); 종양 단백질 p53(TP53; NCBI 유전자 번호 7157); 종양 억제제 2, 미토콘드리아 칼슘 조절제(TUSC2; NCBI 유전자 번호 11334); TYRO3 단백질 티로신 키나제(TYRO3; BYK; NCBI 유전자 번호 7301); 티로시나제(TYR; NCBI 유전자 번호 7299); 티로신 하이드록실라제(TH; NCBI 유전자 번호 7054); 면역글로불린 유사 도메인 및 EGF 유사 도메인을 갖는 티로신 키나제 1(예를 들어, TIE1, TIE1; NCBI 유전자 번호 7075); 티로신 단백질 포스파타제 비수용체 11형(PTPN11, SHP2; NCBI 유전자 번호 5781); 유비퀴틴 접합 효소 E2 I(UBE2I, UBC9; NCBI 유전자 번호 7329); 유비퀴틴 C 말단 하이드롤라제 L5(UCHL5; NCBI 유전자 번호 51377); 유비퀴틴 특이적 펩티다제 7(USP7; NCBI 유전자 번호 7874); 유비퀴틴 유사 조절인자 활성화 효소 1(UBA1; NCBI 유전자 번호 7317); UL16 결합 단백질(예를 들어 ULBP1, ULBP2, ULBP3; NCBI 유전자 번호 79465, 80328, 80328); 발로신 함유 단백질(VCP, CDC48; NCBI 유전자 번호 7415); 혈관세포 접착 분자 1(VCAM1, CD106; NCBI 유전자 번호 7412); 혈관내피 성장 인자(예를 들어 VEGFA, VEGFB; NCBI 유전자 번호 7422, 7423); 비멘틴(VIM; NCBI 유전자 번호 7431); 비타민 D 수용체(VDR; NCBI 유전자 번호 7421); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 저해제 1(VTCN1, B7-H4; NCBI 유전자 번호 79679); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, VISTA, B7-H5; NCBI 유전자 번호 64115); WEE1 G2 체크포인트 키나제(WEE1; NCBI 유전자 번호 7465); WRN RecQ 유사 헬리카제(WRN; RECQ3; NCBI 유전자 번호 7486); WT1 전사 인자(WT1; NCBI 유전자 번호 7490); WW 도메인 함유 전사 조절제 1(WWTR1; TAZ; NCBI 유전자 번호 25937); X-C 모티프 케모카인 리간드 1(XCL1, ATAC; NCBI 유전자 번호 6375); X-C 모티프 케모카인 수용체 1(XCR1, GPR5, CCXCR1; NCBI 유전자 번호 2829); Yes1 관련 전사 조절제(YAP1; NCBI 유전자 번호 10413); 제타 사슬 관련 단백질 키나제 70(ZAP70; NCBI 유전자 번호 7535)과 같은 표적(예를 들어, 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드)의 저해제, 작용제, 길항제, 리간드, 조절제, 자극제, 차단제, 활성화제 또는 억제제를 포함한다.

[0189] 일부 실시 형태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 예를 들어, 5'-뉴클레오티다제 엑토(NT5E 또는 CD73; NCBI 유전자 번호 4907); 아데노신 A_{2A} 수용체(ADORA2A; NCBI 유전자 번호 135); 아데노신 A_{2B} 수용체(ADORA2B; NCBI 유전자 번호 136); C-C 모티프 케모카인 수용체 8(CCR8, CDw198; NCBI 유전자 번호 1237); 사이토카인 유도성 SH2 함유 단백질(CISH; NCBI 유전자 번호 1154); 다이아실글리세롤 키나제 알파(DGKA, DAGK, DAGK1, 또는 DGK-알파; NCBI 유전자 번호 1606); fms 유사 티로신 키나제 3(FLT3, CD135; NCBI 유전자 번호 2322); 인테그린 관련 단백질(IAP, CD47; NCBI 유전자 번호 961); 인터류킨-2(IL2; NCBI 유전자 번호 3558); 인터류킨 2 수용체(IL2RA, IL2RB, IL2RG; NCBI 유전자 번호 3559, 3560, 3561); 키르스텐(Kirsten) 래트 육종 바이러스(KRAS; NCBI 유전자 번호 3845; KRAS G12C 또는 G12D와 같은 돌연변이 포함); 미토겐 활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 키나제 1(MAP4K1)(조혈 전구세포 키나제 1(HPK1)로도 불림, NCBI 유전자 번호 11184); 골수세포 백혈병 서열 1 아폽토시스 조절인자(MCL1; NCBI 유전자 번호 4170); 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제, 촉매 서브유닛 델타(PIK3CD; NCBI 유전자 번호 5293); 프로그램사 리간드 1 (PD-L1, CD274; NCBI 유전자 번호 29126); 프로그램 세포사 단백질 1(PD-1, CD279; NCBI 유전자 번호 5133); 원종양유전자 c-KIT(KIT, CD117; NCBI 유전자 번호 3815); 신호 조절 단백질 알파(SIRPA, CD172A; NCBI 유전자 번호 140885); TCDD 유도성 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제(TIPARP, PARP7; NCBI 유전자 번호 25976); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT; NCBI 유전자 번호 201633); 골수 세포에 발현된 트리거링 수용체 1(TREM1; NCBI 유전자 번호 54210); 골수 세포에 발현된 트리거링 수용체 2(TREM2; NCBI 유전자 번호 54209); 종양 관련 칼슘 신호전달물질 2(TACSTD2, TROP2, EGP1; NCBI 유전자 번호 4070); 종양 괴사 인자 수용체 수퍼패밀리, 구성원 4(TNFRSF4, CD134, OX40; NCBI 유전자 번호7293); 종양 괴사 인자 수용체 수퍼패밀리, 구성원 9(TNFRSF9, 4-1BB, CD137; NCBI 유전자 번호 3604); 종양 괴사 인자 수용체 수퍼패밀리, 구성원 18(TNFRSF18, CD357, GITR; NCBI 유전자 번호 8784); WRN RecQ 유사 헬리카제(WRN; NCBI 유전자 번호 7486); 아연 핑거 단백질 헬리오스(IKZF2; NCBI 유전자 번호 22807)를 표적으로 하는 제제를 포함한다.

[0190] ***예시적인 작용 메커니즘***

[0191] *면역 체크포인트 조절제*

[0192] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 저해제 및/또는 하나 이상의 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 자극제, 활성화제 또는 작용제와 함께 투여된다. 억제성 면역 체크포인트의 차단 또는 억제는 T 세포 또는 NK 세포 활성화를 긍정적으로 조절하고, 종양 미세환경 내에서 암세포의 면역 회피를 방지할 수 있다. 자극성 면역 체크포인트의 활성화 또는 자극은 암 치료법에서 면역 체크포인트 저해제의 효과를 증강시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 T 세포 반응을 조절한다(예를 들어, 문헌[Xu, *et al.*, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110]에 검토되어 있음). 일부 실시 형태에서, 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 NK 세포 반응을 조절한다(예를 들어, 문헌[Davis, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75] 및 문헌[Chiossone, *et al.*, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688]에 검토되어 있음). 조절성 T 세포(Treg) 활성의 억제 또는 Treg 고갈은 항종양 면역 반응의 억제를 완화시키고 항암 효과를 나타낼 수 있다(예를 들어, 문헌[Plitas and Rudensky, *Annu. Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77]; 문헌[Tanaka and Sakaguchi, *Eur. J. Immunol.* (2019) 49:1140-1146]에 검토되어 있음).

[0193] 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 예는 CD27(NCBI 유전자 번호 939), CD70(NCBI 유전자 번호 970); CD40(NCBI 유전자 번호 958), CD40LG(NCBI 유전자 번호 959); CD47(NCBI 유전자 번호 961), SIRPA(NCBI 유전자 번호 140885); CD48(SLAMF2; NCBI 유전자 번호 962), 막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2, CD28H; NCBI 유전자 번호 126259), CD84(LY9B, SLAMF5; NCBI 유전자 번호 8832), CD96(NCBI 유전자 번호 10225), CD160(NCBI 유전자 번호 11126), MS4A1(CD20; NCBI 유전자 번호 931), CD244(SLAMF4; NCBI 유전자 번호 51744); CD276(B7H3; NCBI 유전자 번호 80381); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 저해제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA; NCBI 유전자 번호 64115); 면역글로불린 수퍼패밀리 구성원 11(IGSF11, VSIG3; NCBI 유전자 번호 152404); 자연 살해세포 세포독성 수용체 3 리간드 1(NCR3LG1, B7H6; NCBI 유전자 번호 374383); HERV-H LTR 관련 2(HHLA2, B7H7; NCBI 유전자 번호 11148); 유도성 T 세포 공자극제(ICOS, CD278; NCBI 유전자 번호 29851); 유도성 T 세포 공자극제 리간드(ICOSLG, B7H2; NCBI 유전자 번호 23308); TNF 수용체 수퍼패밀리 구성원 4(TNFRSF4, OX40; NCBI 유전자 번호 7293); TNF 수퍼패밀리 구성원 4(TNFSF4, OX40L; NCBI 유전자 번호 7292); TNFRSF8(CD30; NCBI 유전자 번호 943), TNFSF8(CD30L; NCBI 유전자 번호 944); TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1; NCBI 유전자 번호 8797), TNFRSF9(CD137; NCBI 유전자 번호 3604), TNFSF9(CD137L; NCBI 유전자 번호 8744); TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2; NCBI 유전자 번호 8795), TNFRSF10(TRAIL; NCBI 유전자 번호 8743); TNFRSF14 (HVEM, CD270; NCBI 유전자 번호 8764), TNFSF14(HVEML; NCBI 유전자 번호 8740); CD272(B 및 T 림프구 관련(BTLA); NCBI 유전자 번호 151888); TNFRSF17 (BCMA, CD269; NCBI 유전자 번호 608), TNFSF13B(BAFF; NCBI 유전자 번호 10673); TNFRSF18(GITR; NCBI 유전자 번호 8784), TNFSF18(GITRL; NCBI 유전자 번호 8995); MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA; NCBI 유전자 번호 100507436); MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB; NCBI 유전자 번호 4277); CD274(CD274, PDL1, PD-L1; NCBI 유전자 번호 29126); 프로그램 세포사 1(PDCD1, PD1, PD-1; NCBI 유전자 번호 5133); 세포독성 T 림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152; NCBI 유전자 번호 1493); CD80(B7-1; NCBI 유전자 번호 941), CD28(NCBI 유전자 번호 940); 넥틴 세포 접착 분자 2(NECTIN2, CD112; NCBI 유전자 번호 5819); CD226(DNAM-1; NCBI 유전자 번호 10666); 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 접착 분자(PVR, CD155; NCBI 유전자 번호 5817); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유(PVRIG, CD112R; NCBI 유전자 번호 79037); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT; NCBI 유전자 번호 201633); T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 함유 단백질 4(TIMD4; TIM4; NCBI 유전자 번호 91937); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3; NCBI 유전자 번호 84868); 갈렉틴 9(LGALS9; NCBI 유전자 번호 3965); 림프구 활성화 유전자 3(LAG3, CD223; NCBI 유전자 번호 3902); 신호전달 림프구 활성화 분자 패밀리 구성원 1(SLAMF1, SLAM, CD150; NCBI 유전자 번호 6504); 림프구 항원 9(LY9, CD229, SLAMF3; NCBI 유전자 번호 4063); SLAM 패밀리 구성원 6(SLAMF6, CD352; NCBI 유전자 번호 114836); SLAM 패밀리 구성원 7(SLAMF7, CD319; NCBI 유전자 번호 57823); UL16 결합 단백질 1(ULBP1; NCBI 유전자 번호 80329); UL16 결합 단백질 2(ULBP2; NCBI 유전자 번호 80328); UL16 결합 단백질 3(ULBP3; NCBI 유전자 번호 79465); 레티노산 초기 전사체 1E(RAET1E; ULBP4; NCBI 유전자 번호 135250); 레티노산 초기 전사체 1G(RAET1G; ULBP5; NCBI 유전자 번호 353091); 레티노산 초기 전사체 1L(RAET1L; ULBP6; NCBI 유전자 번호 154064); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1; NCBI 유전자 번호 3811, 예를 들어, 리릴루맙(lirilumab)(IPH-2102, IPH-4102)); 살해세포 렉틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A; NCBI 유전자 번호 3821); 살해세포 렉틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314; NCBI 유전자 번호 22914); 살해세포 렉틴 유사 수용체 C2(KLRC2, CD159c, NKG2C; NCBI 유전자 번호 3822); 살해세포 렉틴 유

사 수용체 C3(KLRC3, NKG2E; NCBI 유전자 번호 3823); 살해세포 렉틴 유사 수용체 C4(KLRC4, NKG2F; NCBI 유전자 번호 8302); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1; NCBI 유전자 번호 3802); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2; NCBI 유전자 번호 3803); 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3; NCBI 유전자 번호 3804); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해세포 렉틴 유사 수용체 D1(KLRD1; NCBI 유전자 번호 3824); 살해세포 렉틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1; NCBI 유전자 번호 10219); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7; NCBI 유전자 번호 27036); 및 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9; NCBI 유전자 번호 27180)를 포함한다.

[0194] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 하나 이상의 T 세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 하나 이상의 차단제 또는 저해제와 함께 투여된다. 예시적인 T 세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 CD274(CD274, PDL1, PD-L1); 프로그램 세포사 1 리간드 2(PDCD1LG2, PD-L2, CD273); 프로그램 세포사 1(PDCD1, PD1, PD-1); 세포독성 T 림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152); CD276(B7H3); V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 저해제 1(VTCN1, B7H4); V-세트 면역조절 수용체(VSIR, B7H5, VISTA); 면역글로불린 수퍼패밀리 구성원 11(IGSF11, VSIG3); TNFRSF14(HVEM, CD270), TNFSF14(HVEML); CD272(B 및 T 림프구 관련 단백질(BTLA)); PVR 관련 면역글로불린 도메인 함유 단백질(PVRIG, CD112R); Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT); 림프구 활성화 유전자 3(LAG3, CD223); A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2, TIMD3, TIM3); 갈렉틴 9(LGALS9); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 및 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 1종 이상의 T 세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 1종 이상의 작용제 또는 활성화제와 함께 투여된다. 예시적인 T 세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 CD27, CD70; CD40, CD40LG; 유도성 T 세포 공자극제(ICOS, CD278); 유도성 T 세포 공자극제 리간드(ICOSLG, B7H2); TNF 수용체 수퍼패밀리 구성원 4(TNFRSF4, OX40); TNF 수퍼패밀리 구성원 4(TNFSF4, OX40L); TNFRSF9(CD137), TNFSF9(CD137L); TNFRSF18(GITR), TNFSF18(GITRL); CD80(B7-1), CD28; 넥틴 세포 접착 분자 2(NECTIN2, CD112); CD226(DNAM-1); CD244(2B4, SLAMF4), 폴리오바이러스 수용체(PVR) 세포 접착 분자(PVR, CD155)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Xu, *et al.*, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110]을 참조한다.

[0195] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 1종 이상의 NK 세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 1종 이상의 차단제 또는 저해제와 함께 투여된다. 예시적인 NK 세포 억제성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR, CD158E1); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR2DL1); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 2(KIR2DL2); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 2개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 3(KIR2DL3); 살해세포 면역글로불린 유사 수용체, 3개의 Ig 도메인 및 긴 세포질 꼬리 1(KIR3DL1); 살해세포 렉틴 유사 수용체 C1(KLRC1, NKG2A, CD159A); 살해세포 렉틴 유사 수용체 D1(KLRD1, CD94), 살해세포 렉틴 유사 수용체 G1(KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 7(SIGLEC7); 및 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 9(SIGLEC9)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 1종 이상의 NK세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체의 1종 이상의 작용제 또는 활성화제와 함께 투여된다. 예시적인 NK 세포 자극성 면역 체크포인트 단백질 또는 수용체는 CD16, CD226(DNAM-1); CD244(2B4, SLAMF4); 살해세포 렉틴 유사 수용체 K1(KLRK1, NKG2D, CD314); SLAM 패밀리 구성원 7(SLAMF7)을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Davis, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75]; 문헌[Fang, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54]; 및 문헌[Chiossone, *et al.*, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688]을 참조한다.

[0196] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 면역 체크포인트 저해제는 PD-L1(CD274), PD-1(PDCD1), CTLA4 또는 TIGIT의 단백질성(예를 들어, 항체 또는 이의 단편, 또는 항체 모방체) 저해제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 면역 체크포인트 저해제는 PD-L1(CD274), PD-1(PDCD1), CTLA4 또는 TIGIT의 유기 소분자 저해제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 면역 체크포인트 저해제는 LAG3의 단백질성(예를 들어, 항체 또는 이의 단편, 또는 항체 모방체) 저해제를 포함한다.

[0197] 병용투여될 수 있는 CTLA4 저해제의 예는 이필리무맙(ipilimumab), 트레멜리무맙(tremelimumab), BMS-986218, AGEN1181, 잘리프렐리맙(zalifrelimab)(AGEN1884), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002(이필리무맙 바이오시밀러), BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, HBM-4003, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, 뿐만 아니라 다중특이적 저해제인 FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308(PD-1/CTLA4), MGD-019(PD-1/CTLA4), KN-046(PD-1/CTLA4), MEDI-5752(CTLA4/PD-1), XmAb-20717(PD-1/CTLA4) 및 AK-104(CTLA4/PD-1)를 포함한다.

[0198] 병용투여될 수 있는 PD-L1(CD274) 또는 PD-1(PDCD1) 저해제의 예는 펨브롤리주맙(pembrolizumab), 니볼루맙(nivolumab), 세미플리맙(cemiplimab), 피딜리주맙(pidilizumab), AMP-224, MEDI0680(AMP-514), 스파르탈리주맙(spartalizumab), 아테졸리주맙(atezolizumab), 아벨루맙(avelumab), 두르발루맙(durvalumab), BMS-936559, 코시벨리맙(cosibelimab)(CK-301), 사산리맙(sasanlimab)(PF-06801591), 티스렐리주맙(tislelizumab)(BGB-A317), GLS-010(WBP-3055), AK-103(HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, 레티판리맙(retifanlimab)(MGA-012), BI-754091, 발스틸리맙(balstilimab)(AGEN-2034), AMG-404, 토리팔리맙(toripalimab)(JS-001), 세트렐리맙(cetrelimab)(JNJ-63723283), 게놀림주맙(genolimzumab)(CBT-501), LZM-009, 프롤골리맙(prolgolimab)(BCD-100), 로다폴리맙(lodapolimab)(LY-3300054), SHR-1201, 캄렐리주맙(camrelizumab)(SHR-1210), Sym-021, 부디갈리맙(budigalimab)(ABBV-181), PD1-PIK, BAT-1306, 아벨루맙(MSB0010718C), CX-072, CBT-502, 도스탈리맙(dostarlimab)(TSR-042), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001(WBP-3155), 엔바폴리맙(envafolimab)(KN-035), 신틸리맙(sintilimab)(IBI-308), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015(IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, 짐베렐리맙(zimberelimab)(AB122), 스파르탈리주맙(PDR-001) 및 WO2018195321호, WO2020014643호, WO2019160882호 또는 WO2018195321호에 개시된 화합물, 뿐만 아니라 다중특이적 저해제인 FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308(PD-1/ CTLA4), MGD-013(PD-1/LAG-3), FS-118(LAG-3/PD-L1), RO-7247669(PD-1/LAG-3), MGD-019(PD-1/CTLA4), KN-046(PD-1/CTLA4), MEDI-5752(CTLA4/PD-1), RO-7121661(PD-1/TIM-3), RG7769(PD-1/TIM-3), TAK-252(PD-1/OX40L), XmAb-20717(PD-1/CTLA4), AK-104(CTLA4/PD-1), FS-118(LAG-3/PD-L1), FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28), GEN-1046(PD-L1/4-1BB), 빈트라푸스프(bintrafusp) 알파(M7824; PD-L1/TGFβ-EC 도메인), CA-170(PD-L1/VISTA), CDX-527(CD27/PD-L1), LY-3415244(TIM3/PDL1) 및 INBRX-105(4-1BB/PDL1)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, PD-L1 저해제는 CA-170, GS-4224, GS-4416 및 라제르티닙(lazertinib)(GNS-1480; PD-L1/EGFR)과 같은 소분자 저해제이다.

[0199] 병용투여될 수 있는 TIGIT 저해제의 예는 티라골루맙(tiragolumab)(RG-6058), 비보스톨리맙(vibostolimab), 돔바날리맙(domvanalimab), 돔바날리맙(AB154), AB308, BMS-986207, AGEN-1307, COM-902 또는 에티길리맙(etigilimab)을 포함한다.

[0200] 병용투여될 수 있는 LAG3 저해제의 예는 레라밀리맙(leramilimab)(LAG525)을 포함한다.

[0201] 조절 T 세포(Treg) 활성의 저해 또는 Treg 고갈은 항종양 면역 반응의 억제를 완화시키고 항암 효과를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 문헌[Plitas and Rudensky, *Annu. Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77]; 문헌[Tanaka and Sakaguchi, *Eur. J. Immunol.* (2019) 49:1140-1146]을 참조한다. 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 하나 이상의 Treg 활성 저해제 또는 Treg 고갈제와 함께 투여된다. Treg 저해 또는 고갈은 암 치료법에서 면역 체크포인트 저해제의 효과를 증강시킬 수 있다.

[0202] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 1종 이상의 Treg 저해제와 함께 투여된다. 일부 실시 형태에서, Treg 저해제는 Treg가 종양내 미소환경으로 이동하는 것을 억제할 수 있다. 일부 실시 형태에서, Treg 저해제는 Treg의 면역억제 기능을 감소시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, Treg 저해제는 세포 표현형을 조절하고 전염증성 사이토카인의 생성을 유도할 수 있다. 예시적인 Treg 저해제는 이카로스(Ikaros) 아연 핑거 단백질(예를 들어, 이카로스(IKZF1; NCBI 유전자 번호 10320), 헬리오스(IKZF2; NCBI 유전자 번호 22807), 아이올로스(Aiolos)(IKZF3; NCBI 유전자 번호 22806) 및 에오스(Eos)(IKZF4; NCBI 유전자 번호 64375)의 CCR4(NCBI 유전자 번호 1233) 길항제 및 분해제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0203] 병용투여될 수 있는 헬리오스 분해제의 예는 I-57(Novartis) 및 WO2019038717, WO2020012334, WO20200117759 및 WO2021101919에 개시된 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0204] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 1종 이상의 Treg 고갈제와 함께 투여된다. 일부 실시 형태에서, Treg 고갈제는 항체이다. 일부 실시 형태에서, Treg 고갈 항체는 항체 의존성 세포독성(ADCC) 활성을 나타낸다. 일부 실시 형태에서, Treg 고갈 항체는 증강된 ADCC 활성을 갖도록 Fc 조작된다. 일

부 실시 형태에서, Treg 고갈 항체는 항체-약물 복합체(ADC)이다. Treg 고갈제의 예시적인 표적은 CD25(IL2RA; NCBI 유전자 번호 3559), CTLA4(CD152; NCBI 유전자 번호 1493); GITR(TNFRSF18; NCBI 유전자 번호 8784); 4-1BB(CD137; NCBI 유전자 번호 3604), OX-40(CD134; NCBI 유전자 번호 7293), LAG3(CD223; NCBI 유전자 번호 3902), TIGIT(NCBI 유전자 번호 201633), CCR4(NCBI 유전자 번호 1233) 및 CCR8(NCBI 유전자 번호 1237)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0205] 일부 실시 형태에서, 병용투여될 수 있는 Treg 저해제 또는 Treg 고갈제는 C-C 모티프 케모카인 수용체 4(CCR4), C-C 모티프 케모카인 수용체 7(CCR7), C-C 모티프 케모카인 수용체 8(CCR8), C-X-C 모티프 케모카인 수용체 4(CXCR4; CD184), TNFRSF4(OX40), TNFRSF18(GITR, CD357), TNFRSF9(4-1BB, CD137), 세포독성 T 림프구 관련 단백질 4(CTLA4, CD152), 프로그램 세포사 1(PDCD1, PD-1), 시알릴 루이스 x(CD15s), CD27, 엑토뉴클레오시드 트라이포스페이트 다이포스포하이드롤라제 1(ENTPD1; CD39), 단백질 티로신 포스파타제 수용체 타입 C(PTPRC; CD45), 신경 세포 접착 분자 1(NCAM1; CD56), 셀렉틴 L(SELL; CD62L), 인테그린 서브유닛 알파 E(ITGAE; CD103), 인터류킨 7 수용체(IL7R; CD127), CD40 리간드(CD40LG; CD154), 폴레이트 수용체 알파(FOLR1), 폴레이트 수용체 베타(FOLR2), 류신 풍부 반복체 함유 32(LRRC32; GARP), IKAROS 패밀리 아연 핑거 2(IKZF2; HELIOS), 유도성 T 세포 공자극(ICOS; CD278), 림프구 활성화 유전자 3(LAG3; CD223), 형질전환 성장 인자 베타 1(TGFB1), A형 간염 바이러스 세포 수용체 2(HAVCR2; CD366; TIM3), Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT), TNF 수용체 수퍼패밀리 구성원 1B(CD120b; TNFR2), IL2RA (CD25) 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 세포 표면 수용체에 선택적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0206] 투여될 수 있는 Treg 고갈 항-CCR8 항체의 예는 제한 없이 JTX-1811(GS-1811)(Jounce Therapeutics, Gilead Sciences), BMS-986340(Bristol Meyers Squibb), S-531011(Shionogi), FPA157(Five Prime Therapeutics), SRF-114(Surface Oncology), HBM1022(Harbor BioMed), IO-1(Oncurious) 및 WO2021163064호, WO2020138489호 및 WO2021152186호에 개시된 항체를 포함한다.

[0207] 투여될 수 있는 Treg 고갈 항-CCR4 항체의 예는 모가물리주맙(mogamulizumab)을 포함한다.

[0208] 종양내 미소환경에서의 비자극성 골수세포의 억제, 고갈 또는 재프로그래밍은 항암 면역반응을 향상시킬 수 있다(예를 들어, 문헌[Binnewies, *et al., Nat. Med.* (2018) 24(5): 541-550]; WO2016049641 참조). 비자극성 골수세포를 고갈시키거나 재프로그래밍하기 위한 예시적인 표적은 골수 세포, TREM-1(CD354, NCBI 유전자 번호 54210) 및 TREM-2(NCBI 유전자 번호 54209)에서 발현되는 트리거링 수용체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 하나 이상의 골수세포 고갈제 또는 재프로그래밍제, 예컨대 항 TREM-1 항체(예를 들어, PY159; WO2019032624에 개시된 항체) 또는 항 TREM-2 항체(예를 들어, PY314; WO2019118513에 개시된 항체)와 함께 투여된다.

[0209] *분화 클러스터 작용제 또는 활성화제*

[0210] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 분화 클러스터(CD) 마커를 표적으로 하는 제제와 함께 투여된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 CD 마커 표적화제는 제한 없이 A6, AD-IL24, 네라티닙(neratinib), 투카티닙(tucatinib)(ONT 380), 모보세르티닙(mobocertinib)(TAK-788), 테세바티닙(tesevatinib), 트라스투주맙(trastuzumab)(HERCEPTIN®), 트라스투주맙 바이오시밀러(HLX-02), 마르게툭시맙(margetuximab), BAT-8001, 페르투주맙(pertuzumab)(Perjeta), 페그필그라스팀(pegfilgrastim), RG6264, 자니다타맙(zanidatamab)(ZW25), 카바탁(Cavatak), AIC-100, 타그락소푸스프(tagraxofusp)(SL-401), HLA-A2402/HLA-A0201 제한된 에피토프 펩티드 백신, 다사티닙(dasatinib), 이마티닙(imatinib), 닐로티닙(nilotinib), 소라페닙(sorafenib), 렌바티닙(lenvatinib) 메실레이트, 오프라네르겐 오바데노벡(ofranergene obadenovec), 카보잔티닙(cabozantinib) 말레이트, AL-8326, ZLJ-33, KBP-7018, 수니티닙(sunitinib) 말레이트, 파조파닙(pazopanib) 유도체, AGX-73, 레바스티닙(rebastinib), NMS-088, 루시타닙(lucitanib) 하이드로클로라이드, 미도스타우린(midostaurin), 세디라닙(cediranib), 도비티닙(dovitinib), 시트라바티닙(sitravatinib), 티보자닙(tivozanib), 마시티닙(masitinib), 레고라페닙(regorafenib), 올베렘바티닙(olverembatinib) 디메실레이트(HQP-1351), 카보잔티닙, 포나티닙(ponatinib), 파미티닙(famitinib) L-말레이트, CX-2029(ABBV-2029), SCB-313, CA-170, COM-701, CDX-301, GS-3583, 아수네르셉트(asunercept)(APG-101), APO-010, 및 WO2016196388호, WO2016033570호, WO2015157386호, WO199203459호, WO199221766호, WO2004080462호, WO2005020921호, WO2006009755호, WO2007078034호, WO2007092403호, WO2007127317호, WO2008005877호, WO2012154480호, WO2014100620호, WO2014039714호, WO2015134536호, WO2017167182호, WO2018112136호,

WO2018112140호, WO2019155067호, WO2020076105호, PCT/US2019/063091호, WO19173692호, WO2016179517호, WO2017096179호, WO2017096182호, WO2017096281호, WO2018089628호, WO2017096179호, WO2018089628호, WO2018195321호, WO2020014643호, WO2019160882호, WO2018195321호, WO200140307호, WO2002092784호, WO2007133811호, WO2009046541호, WO2010083253호, WO2011076781호, WO2013056352호, WO2015138600호, WO2016179399호, WO2016205042호, WO2017178653호, WO2018026600호, WO2018057669호, WO2018107058호, WO2018190719호, WO2018210793호, WO2019023347호, WO2019042470호, WO2019175218호, WO2019183266호, WO2020013170호, WO2020068752호, 문헌[Cancer Discov. 2019 Jan 9(1):8] 및 문헌[Gariepy J., et al. 106th Annu Meet Am Assoc Immunologists (AAI)(May 9-13, San Diego, 2019, Abst 71.5)]에 개시된 화합물을 포함한다.

[0211] 일부 실시 형태에서, 병용투여될 수 있는 CD 마커 표적화제에는 소분자 저해제, 예컨대 PBF-1662, BLZ-945, 페미가티닙(pemigatinib)(INCB-054828), 로가라티닙(rogaratinib)(BAY-1163877), AZD4547, 로블리티닙(roblitinib)(FGF-401), 퀴자르티닙(quizartinib) 다이하이드로클로라이드, SX-682, AZD-5069, PLX-9486, 아바프리티닙(avapritinib)(BLU-285), 리프레티닙(ripretinib)(DCC-2618), 이마티닙 메실레이트, JSP-191, BLU-263, CD117-ADC, AZD3229, 텔라티닙(telatinib), 보롤라닙(vorolanib), GO-203-2C, AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708, HM-30181A, 모틱사포르티드(motixafortide)(BL-8040), LY2510924, 부릭사포르(burixafor)(TG-0054), X4P-002, 마보릭사포르(mavorixafor)(X4P-001-IO), 플레릭사포르(plerixafor), CTX-5861 또는 REGN-5678(PSMA/CD28)을 포함한다.

[0212] 일부 실시 형태에서, 병용투여될 수 있는 CD 마커 표적화제는 소분자 작용제, 예컨대 인터류킨 2 수용체 서브유닛 감마, 엘트롬보파그(eltrombopag), 린타톨리모드(rintatolimod), poly-ICLC(NSC-301463), Riboxxon, Apoxxim, RIBOXXIM®, MCT-465, MCT-475, G100, PEPA-10, 에프토자네르민(eftozanermin) 알파(ABBV-621), E-6887, 모톨리모드(motolimod), 레시퀴모드(resiquimod), 셀간톨리모드(selgantolimod)(GS-9688), VTX-1463, NKTR-262, AST-008, CMP-001, 코비톨리모드(cobitolimod), 틸소톨리모드(tilsotolimod), 리테니모드(litenimod), MGN-1601, BB-006, IMO-8400, IMO-9200, 아가톨리모드, DIMS-9054, DV-1079, 레피톨리모드(lefitolimod)(MGN-1703), CYT-003 및 PUL-042를 포함한다.

[0213] 일부 실시형태에서, 병용투여될 수 있는 CD 마커 표적화제는 항체, 예컨대 타파시타맙(tafasitamab)(MOR208; MorphoSys AG), 이네빌리주맙(Inebilizumab)(MEDI-551), 오비누투주맙(obinutuzumab), IGN-002, 리툭시맙(rituximab) 바이오시밀러(PF-05280586), 발리루맙(varlilumab)(CDX-1127), AFM-13(CD16/CD30), AMG330, 오틀레르투주맙(otlertuzumab)(TRU-016), 이사툭시맙(isatuximab), 펠자르타맙(felzartamab)(MOR-202), TAK-079, TAK573, 다라투무맙(daratumumab)(DARZALEX®), TTX-030, 셀리크렐루맙(selicrelumab)(RG7876), APX-005M, ABBV-428, ABBV-927, 미타잘리맙(mitazalimab)(JNJ-64457107), 렌질루맙(lenzilumab), 알렘투주맙(alemtuzumab), 에막투주맙(emactuzumab), AMG-820, FPA-008(카비랄리주맙(cabiralizumab)), PRS-343(CD-137/Her2), AFM-13(CD16/CD30), 벨란타맙 마포도틴(belantamab mafodotin)(GSK-2857916), AFM26(BCMA/CD16A), 심루카푸스프(simlukafusp) 알파(RG7461), 우렐루맙(urelumab), 우토밀루맙(utomilumab)(PF-05082566), AGEN2373, ADG-106, BT-7480, PRS-343(CD-137/HER2), FAP-4-IBBL(4-1BB/FAP), 라무시루맙(ramucirumab), CDX-0158, CDX-0159 및 FSI-174, 렐라틀리맙(relatlimab)(ONO-4482), LAG-525, MK-4280, 피안리맙(fianlimab)(REGN-3767), INCAGN2385, 엔셀리맙(encelimab)(TSR-033), 아티포투주맙(atipotuzumab), BrevaRex(Mab-AR-20.5), MEDI-9447(올레클루맙(oleclumab)), CPX-006, IPH-53, BMS-986179, NZV-930, CPI-006, PAT-SC1, 리릴루맙(IPH-2102), 라쿠타맙(lacutamab)(IPH-4102), 모날리주맙(monalizumab), BAY-1834942, NEO-201(CEACAM 5/6), 요오드(131I) 아파미스타맙(apamistamab)(131I-BC8(lomab-B)), MEDI0562(타볼릭시주맙(tavolixizumab)), GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, 데노수맙(denosumab), BION-1301, MK-4166, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, CTB-006, INBRX-109, GEN-1029, 페피네맙(pepinemab)(VX-15), 보프라텔리맙(vopratelimab)(JTX-2011), GSK3359609, 코볼리맙(cobolimab)(TSR-022), MBG-453, INCAGN-2390, 및 WO2017096179호, WO2017096276호, WO2017096189호 및 WO2018089628호에 개시된 화합물을 포함한다.

[0214] 일부 실시 형태에서, 병용투여될 수 있는 CD 마커 표적화제는 세포 치료법, 예컨대 CD19-ARTEMIS, TBI-1501, CTL-119 huCART-19 T 세포, liso-cel, 리소캅타겐 마라류셀(lisocabtagene maraleucel)(JCAR-017), 악시캅타겐 실로류셀(axicabtagene ciloleucel)(KTE-C19, Yescarta®), 악시캅타겐 실로류셀(KTE-X19), US7741465호, US6319494호, UCART-19, 타벨렉류셀(tabelecleucel)(EBV-CTL), T 티사겐렉류셀(tisagenlecleucel)-T(CTL019), CD19CAR-CD28-CD3제타-EGFRt 발현 T 세포, CD19/4-1BBL 무장된(armored) CAR T 세포 치료법, C-CAR-011, CIK-

CAR.CD19, CD19CAR-28-제타 T 세포, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, IM19 CAR-T, TC-110, 항-CD19 CAR T 세포 치료법(B세포 급성 림프모구성 백혈병, Universiti Kebangsaan Malaysia), 항-CD19 CAR T 세포 치료법(급성 림프모구성 백혈병/비호지킨 림프종, University Hospital Heidelberg), 항-CD19 CAR T 세포 치료법(침묵된 IL-6 발현, 암, Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology), MB-CART2019.1(CD19/CD20), GC-197(CD19/CD7), CLIC-1901, ET-019003, 항-CD19-STAR-T 세포, AVA-001, BCMA-CD19 cCAR(CD19/APRIL), ICG-134, ICG-132(CD19/CD20), CTA-101, WZTL-002, 이중 항-CD19/항-CD20 CAR T 세포(만성 림프구성 백혈병/B세포 림프종), HY-001, ET-019002, YTB-323, GC-012(CD19/APRIL), GC-022(CD19/CD22), CD19CAR-CD28-CD3제타-EGFRt 발현 Tn/mem, UCAR-011, ICTCAR-014, GC-007F, PTG-01, CC-97540, GC-007G, TC-310, GC-197, 티사겐렉류셀-T, CART-19, 티사겐렉류셀(CTL-019)), 항-CD20 CAR T 세포 치료법(비호지킨 림프종), MB-CART2019.1(CD19/CD20), WZTL-002 이중 항-CD19/항-CD20 CAR-T 세포, ICG-132(CD19/CD20), ACTR707 ATTCK-20, PBCAR-20A, LB-1905, CIK-CAR.CD33, CD33CART, 이중 항-BCMA/항-CD38 CAR T 세포 치료법, CART-ddBCMA, MB-102, IM-23, JEZ-567, UCART-123, PD-1 녹아웃 T 세포 치료법(식도암/NSCLC), ICTCAR-052, Tn MUC-1 CAR-T, ICTCAR-053, PD-1 녹아웃 T 세포 치료법(식도암/NSCLC), AUTO-2, 항-BCMA CAR T 세포 치료법, Descartes-011, 항-BCMA/항-CD38 CAR T 세포 치료법, CART-ddBCMA, BCMA-CS1 cCAR, CYAD-01(NKG2D 리간드 조절제), KD-045, PD-L1 t-haNK, BCMA-CS1 cCAR, MEDI5083, 항-CD276 CART와, WO2012079000호 또는 WO2017049166호에 개시된 치료법을 포함한다.

[0215] *분화 클러스터 47(CD47) 저해제*

[0216] 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 CD47(IAP, MER6, OA3; NCBI 유전자 번호 961) 저해제와 함께 투여된다. CD47 저해제의 예는 항-CD47 mAb(Vx-1004), 항인간 CD47 mAb(CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, 인간화 항-CD47 항체 또는 CD47 차단제, NI-1701, NI-1801, RCT-1938, ALX148, SG-404, SRF-231 및 TTI-621을 포함한다. 부가적인 예시적인 항-CD47 항체는 CC-90002, 마그롤리맙(magrolimab)(Hu5F9-G4), AO-176(Vx-1004), 레타플리맙(letaplimab)(IBI-188)(레타플리맙), 렘조팔리맙(lemzoparlimab)(TJC-4), SHR-1603, HLX-24, LQ-001, IMC-002, ZL-1201, IMM-01, B6H12, GenSci-059, TAY-018, PT-240, 1F8-GMCSF, SY-102, KD-015, ALX-148, AK-117, TTI-621, TTI-622, 또는 WO199727873호, WO199940940호, WO2002092784호, WO2005044857호, WO2009046541호, WO2010070047호, WO2011143624호, WO2012170250호, WO2013109752호, WO2013119714호, WO2014087248호, WO2015191861호, WO2016022971호, WO2016023040호, WO2016024021호, WO2016081423호, WO2016109415호, WO2016141328호, WO2016188449호, WO2017027422호, WO2017049251호, WO2017053423호, WO2017121771호, WO2017194634호, WO2017196793호, WO2017215585호, WO2018075857호, WO2018075960호, WO2018089508호, WO2018095428호, WO2018137705호, WO2018233575호, WO2019027903호, WO2019034895호, WO2019042119호, WO2019042285호, WO2019042470호, WO2019086573호, WO2019108733호, WO2019138367호, WO2019144895호, WO2019157843호, WO2019179366호, WO2019184912호, WO2019185717호, WO2019201236호, WO2019238012호, WO2019241732호, WO2020019135호, WO2020036977호, WO2020043188호 및 WO2020009725호에 개시된 화합물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, CD47 저해제는 RRx-001, DSP-107, VT-1021, IMM-02, SGN-CD47M 또는 SIRPa-Fc-CD40L(SL-172154)이다. 일부 실시 형태에서, CD47 저해제는 마그롤리맙이다.

[0217] 일부 실시 형태에서, CD47 저해제는 CD47을 표적으로 하는 이중특이적 항체, 예컨대 IBI-322(CD47/PD-L1), IMM-0306(CD47/CD20), TJ-L1C4(CD47/PD-L1), HX-009(CD47/PD-1), PMC-122(CD47/PD-L1), PT-217(CD47/DLL3), IMM-26011(CD47/FLT3), IMM-0207(CD47/VEGF), IMM-2902(CD47/HER2), BH29xx(CD47/PD-L1), IMM-03(CD47/CD20), IMM-2502(CD47/PD-L1), HMBD-004B(CD47/BCMA), HMBD-004A(CD47/CD33), TG-1801(NI-1701) 또는 NI-1801이다.

[0218] *SIRPα 표적화제*

[0219] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 SIRPα 표적화제(NCBI 유전자 번호 140885; UniProt P78324)와 함께 투여된다. SIRPα 표적화제의 예에는, AL-008, RRx-001 및 CTX-5861과 같은 SIRPα 저해제와, FSI-189(GS-0189), ES-004, BI-765063, ADU1805, CC-95251, Q-1801(SIRPα/PD-L1)과 같은 항-SIRPα 항체가 포함된다. 사용되는 추가의 SIRPα 표적화제는 예를 들어 WO200140307호, WO2002092784호, WO2007133811호, WO2009046541호, WO2010083253호, WO2011076781호, WO2013056352호, WO2015138600호, WO2016179399호, WO2016205042호, WO2017178653호, WO2018026600호, WO2018057669호, WO2018107058호, WO2018190719호, WO2018210793호, WO2019023347호, WO2019042470호, WO2019175218호, WO2019183266호, WO2020013170호 및 WO2020068752호에 기재되어 있다.

[0220] *FLT3R 작용제*

[0221] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 FLT3R 작용제와 함께 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 FLT3 리간드와 함께 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은, 예를 들어 WO2020263830에 기재된 바와 같은 FLT3L-Fc 융합 단백질과 함께 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 GS-3583 또는 CDX-301과 함께 투여된다. 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 GS-3583과 함께 투여된다.

[0222] *TNF 수용체 수퍼패밀리(TNFRSF) 구성원 작용제 또는 활성화제*

[0223] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 하나 이상의 TNF 수용체 수퍼패밀리(TNFRSF) 구성원의 작용제, 예를 들어, TNFRSF1A(NCBI 유전자 번호 7132), TNFRSF1B(NCBI 유전자 번호 7133), TNFRSF4(OX40, CD134; NCBI 유전자 번호 7293), TNFRSF5(CD40; NCBI 유전자 번호 958), TNFRSF6(FAS, NCBI 유전자 번호 355), TNFRSF7(CD27, NCBI 유전자 번호 939), TNFRSF8(CD30, NCBI 유전자 번호 943), TNFRSF9(4-1BB, CD137, NCBI 유전자 번호 3604), TNFRSF10A(CD261, DR4, TRAILR1, NCBI 유전자 번호 8797), TNFRSF10B(CD262, DR5, TRAILR2, NCBI 유전자 번호 8795), TNFRSF10C(CD263, TRAILR3, NCBI 유전자 번호 8794), TNFRSF10D(CD264, TRAILR4, NCBI 유전자 번호 8793), TNFRSF11A(CD265, RANK, NCBI 유전자 번호 8792), TNFRSF11B(NCBI 유전자 번호 4982), TNFRSF12A(CD266, NCBI 유전자 번호 51330), TNFRSF13B(CD267, NCBI 유전자 번호 23495), TNFRSF13C(CD268, NCBI 유전자 번호 115650), TNFRSF16(NGFR, CD271, NCBI 유전자 번호 4804), TNFRSF17(BCMA, CD269, NCBI 유전자 번호 608), TNFRSF18(GITR, CD357, NCBI 유전자 번호 8784), TNFRSF19(NCBI 유전자 번호 55504), TNFRSF21(CD358, DR6, NCBI 유전자 번호 27242) 및 TNFRSF25(DR3, NCBI 유전자 번호 8718) 중 하나 이상의 작용제와 함께 투여된다.

[0224] 병용투여될 수 있는 예시적인 항-TNFRSF4(OX40) 항체는 MEDI6469, MEDI6383, 타볼릭시주맙(MEDI0562), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368 및 WO2016179517호, WO2017096179호, WO2017096182호, WO2017096281호 및 WO2018089628호에 기재된 것을 포함한다.

[0225] 병용투여될 수 있는 예시적인 항-TNFRSF5(CD40) 항체는 RG7876, SEA-CD40, APX-005M 및 ABBV-428을 포함한다.

[0226] 일부 실시 형태에서, 항-TNFRSF7(CD27) 항체 바릴루맙(varlilumab)(CDX-1127)이 병용투여된다.

[0227] 병용투여될 수 있는 예시적인 항-TNFRSF9(4-1BB, CD137) 항체는 우렐루맙, 우토밀루맙(PF-05082566), AGEN-2373 및 ADG-106을 포함한다.

[0228] 일부 실시 형태에서, 항-TNFRSF17(BCMA) 항체 GSK-2857916이 병용투여된다.

[0229] 병용투여될 수 있는 예시적인 항-TNFRSF18(GITR) 항체는 MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323 및 WO2017096179호, WO2017096276호, WO2017096189호 및 WO2018089628호에 기재된 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, TNFRSF4(OX40)와 TNFRSF18(GITR)을 동시에 표적으로 하는 항체 또는 이의 단편이 병용투여된다. 이러한 항체는 예를 들어 WO2017096179호 및 WO2018089628호에 기재되어 있다.

[0230] 병용투여될 수 있는 TNFRSF 패밀리 구성원을 표적으로 하는 이중특이적 항체는 PRS-343(CD-137/HER2), AFM26(BCMA/CD16A), AFM-13(CD16/CD30), 오드로넥스타맙(odronextamab)(REGN-1979; CD20/CD3), AMG-420(BCMA/CD3), INHIBRX-105(4-1BB/PDL1), FAP-4-IBBL(4-1BB/FAP), 플라모타맙(XmAb-13676; CD3/CD20), RG-7828(CD20/CD3), CC-93269(CD3/BCMA), REGN-5458(CD3/BCMA) 및 IMM-0306(CD47/CD20)을 포함한다.

[0231] *이중특이적 T 세포 인게이저(engager)*

[0232] 일부 실시 형태에서, 본원에 기재된 항체 및/또는 융합 단백질은 이중특이적 T 세포 인게이저(예를 들어, Fc를 갖지 않음) 또는 항 CD3 이중특이적 항체(예를 들어, Fc를 가짐)와 함께 투여된다. 병용될 수 있는 예시적인 항 CD3 이중특이적 항체 또는 BiTE에는 두보툭시주맙(JNJ-64052781; CD19/CD3), AMG-211(CEA/CD3), AMG-160(PSMA/CD3), RG7802(CEA/CD3), ERY-974(CD3/GPC3), PF-06671008(카드헤린/CD3), APVO436 (CD123/CD3), 플로테투주맙(flotetuzumab)(CD123/CD3), 오드로넥스타맙(REGN-1979; CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), JNJ-0819(헴/CD3), JNJ-7564(CD3/헴), AMG-757(DLL3-CD3), AMG-330(CD33/CD3), AMG-420(BCMA/CD3), AMG-427(FLT3/CD3), AMG-562(CD19/CD3), AMG-596(EGFRvIII/CD3), AMG-673(CD33/CD3), AMG-701(BCMA/CD3), AMG-757(DLL3/CD3), AMG-211(CEA/CD3), 블리나투모맙(blinatumomab)(CD19/CD3), huGD2-BsAb(CD3/GD2), ERY974(GPC3/CD3), GEMoab(CD3/PSCA), RG6026(CD20/CD3), RG6194(HER2/CD3), PF-06863135(BCMA/CD3), SAR440234(CD3/CDw123), JNJ-9383(MGD-015), AMG-424(CD38/CD3), 티두타맙(tidutamab)(XmAb-

18087(SSTR2/CD3)), JNJ-63709178(CD123/CD3), MGD-007(CD3/gpA33), MGD-009(CD3/B7H3), IMCgp100(CD3/gp100), XmAb-14045(CD123/CD3), XmAb-13676(CD3/CD20), 티두타맙(XmAb-18087; SSTR2/CD3), 카투막소맙 (CD3/EpCAM), REGN-4018 (MUC16/CD3), 모수네투주맙(RG-7828; CD20/CD3), CC-93269(CD3/BCMA), REGN-5458(CD3/BCMA), GRB-1302(CD3/Erbb2), GRB-1342(CD38/CD3), GEM-333(CD3/CD33)이 포함된다. 적절한 경우, 항-CD3 결합 이중특이적 분자는 Fc를 가질 수도 갖지 않을 수도 있다. 병용투여될 수 있는 예시적인 이중특이적 T 세포 인게이저는 CD3와, 예를 들어 CD19(예를 들어, 블리나투모맙); CD33(예를 들어, AMG330); CEA(예를 들어, MEDI-565); 수용체 티로신 키나제-유사 고아 수용체 1(ROR1)(문헌[Gohil, *et al.*, *Oncoimmunology*. (2017) May 17;6(7):e1326437]); PD-L1(문헌[Horn, *et al.*, *Oncotarget*. 2017 Aug 3;8(35):57964-57980]); 및 EGFRvIII(문헌[Yang, *et al.*, *Cancer Lett*. 2017 Sep 10;403:224-230])을 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 종양 관련 항원을 표적화한다.

[0233] *이중특이적 및 삼중특이적 자연살해(NK) 세포 인게이저*

[0234] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 NK세포 활성화 수용체, 예를 들어 CD16A, C형 렉틴 수용체(CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H 및 NKG2F), 천연 세포독성 수용체(NKp30, NKp44 및 NKp46), 살해세포 C형 렉틴 유사 수용체(NKp65, NKp80), Fc 수용체 FcγR(항체 의존성 세포독성을 매개함), SLAM 패밀리 수용체(예를 들어, 2B4, SLAM6 및 SLAM7), 살해세포 면역글로불린 유사 수용체(KIR)(KIR-2DS 및 KIR-3DS), DNAM-1 및 CD137(41BB)에 대한 이중특이적 NK세포 인게이저(BiKE) 또는 삼중특이적 NK세포 인게이저(TriKE)(예를 들어, Fc를 갖지 않음), 또는 이중특이적 항체(예를 들어, Fc를 가짐)와 함께 투여된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 항-CD16 이중특이적 항체, BiKE 또는 TriKE는 AFM26(BCMA/CD16A)과 AFM-13(CD16/CD30)을 포함한다. 필요에 따라, 항-CD16 결합 이중특이적 분자는 Fc를 가질 수도 있고 갖지 않을 수도 있다. 병용투여될 수 있는 예시적인 이중특이적 NK세포 인게이저는 CD16 및, 예를 들어, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD123, EGFR, EpCAM, 강글리오시드 GD2, HER2/neu, HLA 클래스 II, 및 FOLR1을 포함하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 종양 관련 항원을 표적화한다. BiKE 및 TriKE는, 예를 들어, 문헌[Felices, *et al.*, *Methods Mol Biol*. (2016) 1441:333−346]; 문헌[Fang, *et al.*, *Semin Immunol*. (2017) 31:37-54]에 기재되어 있다.

[0235] *MCL1 아폽토시스 조절제, BCL2 패밀리 구성원(MCL1) 저해제*

[0236] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 MCL1 아폽토시스 조절제, BCL2 패밀리 구성원(MCL1, TM; EAT; MCL1L; MCL1S; Mcl-1; BCL2L3; MCL1-ES; bcl2-L-3; mcl1/EAT; NCBI 유전자 번호 4170) 저해제와 함께 투여된다. MCL1 저해제의 예는 타포토클락스(tapotoclax)(AMG-176), AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037, PRT-1419, GS-9716 및 WO2018183418호, WO2016033486호 및 WO2017147410호에 기재된 것을 포함한다.

[0237] *SHP2 저해제*

[0238] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 단백질 티로신 포스파타제 비수용체 11형(PTPN11; BPTP3, CFC, JMML, METCDS, NS1, PTP-1D, PTP2C, SH-PTP2, SH-PTP3, SHP2; NCBI 유전자 번호 5781) 저해제와 함께 투여된다. SHP2 저해제의 예는 TNO155(SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630 및 WO2018172984호 및 WO2017211303호에 기재된 것을 포함한다.

[0239] *조혈 전구세포 키나제 1(HPK1) 저해제 및 분해제*

[0240] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 미토겐 활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 키나제 1(MAP4K1, HPK1; NCBI 유전자 번호 11184) 저해제와 함께 투여된다. 조혈 전구세포 키나제 1(HPK1) 저해제의 예는 제한 없이 WO2020092621호, WO2018183956호, WO2018183964호, WO2018167147호, WO2018049152호, WO2020092528호, WO2016205942호, WO2016090300호, WO2018049214호, WO2018049200호, WO2018049191호, WO2018102366호, WO2018049152호 및 WO2016090300호에 기재된 것을 포함한다.

[0241] *아폽토시스 신호 조절 키나제(ASK) 저해제*

[0242] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 ASK 저해제, 예를 들어 미토겐 활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 5(MEKK5; ASK1, MAPKKK5, MEKK5; NCBI 유전자 번호 4217)와 함께 투여된다. ASK1 저해제의 예는 WO2011008709호(Gilead Sciences)와 WO 2013112741호(Gilead Sciences)에 기재된 것을 포함한다.

[0243] *브루톤 티로신 키나제(BTK) 저해제*

[0244] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 브루톤 티로신 키나제(BTK, AGMX1, AT, ATK,

BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; NCBI 유전자 번호 695) 저해제와 함께 투여된다. BTK 저해제의 예는 (S)-6-아미노-9-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-7-(4-페녹시페닐)-7H-퓨린-8(9H)-온, 아칼라브루티닙(acalabrutinib)(ACP-196), 자누브루티닙(zanubrutinib)(BGB-3111), CB988, HM71224, 이브루티닙(ibrutinib), M-2951(에보브루티닙(evobrutinib)), M7583, 티라브루티닙(tirabrutinib)(ONO-4059), PRN-1008, 스페브루티닙(CC-292), TAK-020, 베카브루티닙(vecabrutinib), ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, PCI-32765 및 TAS-5315를 포함한다.

[0245] *사이클린 의존성 키나제(CDK) 저해제*

[0246] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 사이클린 의존성 키나제 1(CDK1, CDC2; CDC28A; P34CDC2; NCBI 유전자 번호 983); 사이클린 의존성 키나제 2(CDK2, CDKN2; p33(CDK2); NCBI 유전자 번호 1017); 사이클린 의존성 키나제 3(CDK3, NCBI 유전자 번호 1018); 사이클린 의존성 키나제 4(CDK4, CMM3; PSK-J3; NCBI 유전자 번호 1019); 사이클린 의존성 키나제 6(CDK6, MCPH12; PLSTIRE; NCBI 유전자 번호 1021); 사이클린 의존성 키나제 7(CDK7, CAK; CAK1; HCAK; MO15; STK1; CDKN7; p39MO15; NCBI 유전자 번호 1022) 또는 사이클린 의존성 키나제 9(CDK9, TAK; C-2k; CTK1; CDC2L4; PITALRE; NCBI 유전자 번호 1025) 저해제와 함께 투여된다. CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 및/또는 9의 저해제는 아베마시클립(abemaciclib), 알보시딥(alvocidib)(HMR-1275, 플라보피리돌(flavopiridol)), AT-7519, 디나시클립(dinaciclib), 이브란세(ibrance), FLX-925, LEE001, 팔보시클립(palbociclib), 사무라시클립(samuraciclib), 리보시클립(ribociclib), 리고세르팁(rigosertib), 셀리넥소르(selinexor), UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, 밀시클립(milciclib), 트릴라시클립(trilaciclib), 시무로세르팁(simurosertib) 수화물(TAK931) 및 TG-02를 포함한다.

[0247] *디스코이딘 도메인 수용체(DDR) 저해제*

[0248] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 디스코이딘 도메인 수용체 티로신 키나제 1(DDR1, CAK, CD167, DDR, EDDR1, HGK2, MCK10, NEP, NTRK4, PTK3, PTK3A, RTK6, TRKE; NCBI 유전자 번호 780); 및/또는 디스코이딘 도메인 수용체 티로신 키나제 2(DDR2, MIG20a, NTRKR3, TKT, TYRO10, WRCN; NCBI 유전자 번호 4921) 저해제와 조합된다. DDR 저해제의 예는 다사티닙 및 WO2014/047624호(Gilead Sciences), US 2009-0142345호(Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011호(Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802호(Chugai Pharmaceutical) 및 WO2013/034933호(Imperial Innovations)에 개시된 것을 포함한다.

[0249] *표적화된 E3 리가제 리간드 복합체*

[0250] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 표적화된 E3 리가제 리간드 복합체와 함께 투여된다. 이러한 복합체는 표적 단백질 결합 부분 및 E3 리가제 결합 부분(예를 들어, 아폽토시스 단백질 저해제(IAP)(예를 들어, XIAP, c-IAP1, c-IAP2, NIL-IAP, Bruce 및 잔존) E3 유비퀴틴 리가제 결합 부분, 폰 히펠-린다우(Von Hippel-Lindau) E3 유비퀴틴 리가제(VHL) 결합 부분, 세레블론 E3 유비퀴틴 리가제 결합 부분, 마우스 이중 미소 2 상동체(mouse double minute 2 homolog)(MDM2) E3 유비퀴틴 리가제 결합 부분)을 가지며, 예를 들어, 유비퀴틴 경로를 통해, 표적화 단백질의 분해를 촉진 또는 증가시키는 데 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 표적화된 E3 리가제 리간드 복합체는 본원에 기재된 단백질을 표적화하거나 이에 결합하는 표적화 또는 결합 부분 및 E3 리가제 리간드 또는 결합 부분을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 표적화된 E3 리가제 리간드 복합체는 Cbl 원종양유전자 B(CBLB; Cbl-b, Nbla00127, RNF56; NCBI 유전자 번호 868) 및 저산소 유도 인자 1 서브유닛 알파(HIF1A; NCBI 유전자 번호 3091)로부터 선택된 단백질을 표적으로 하거나 이에 결합하는 표적화 또는 결합 부분을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 표적화된 E3 리가제 리간드 복합체는 키나제 저해제(예를 들어, BTK의 소분자 키나제 저해제) 및 E3 리가제 리간드 또는 결합 부분을 포함한다. 예를 들어, WO2018098280호를 참조한다. 일부 실시 형태에서, 표적화된 E3 리가제 리간드 복합체는 인터류킨-1(IL-1) 수용체 관련 키나제-4(IRAK-4); 급속 가속 섬유육종(RAF, 예컨대 c-RAF, A-RAF, 및/또는 B-RAF), c-Met/p38, 또는 BRD 단백질; 및 E3 리가제 리간드 또는 결합 부분을 표적으로 하거나 이에 결합하는 결합 부분을 포함한다. 예를 들어, WO2019099926호, WO2018226542호, WO2018119448호, WO2018223909호, WO2019079701호를 참조한다. 병용투여될 수 있는 추가의 표적화된 E3 리가제 리간드 접합체는 예를 들어 WO2018237026호, WO2019084026호, WO2019084030호, WO2019067733호, WO2019043217호, WO2019043208호 및 WO2018144649호에 기재되어 있다.

[0251] *히스톤 데아세틸라제(HDAC) 저해제*

[0252] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 히스톤 데아세틸라제, 예를 들어 히스톤 데아세틸라제 9(HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; 유전자 번호 9734)

저해제와 함께 투여된다. HDAC 저해제의 예는 아벡시노스타트(abexinostat), ACY-241, AR-42, BEBT-908, 벨리노스타트(belinostat), CKD-581, CS-055(HBI-8000), CUDC-907(피메피노스타트(fimepinostat)), 엔티노스타트(entinostat), 기비노스타트(givinostat), 모세티노스타트(mocetinostat), 파노비노스타트(panobinostat), 프라시노스타트(pracinostat), 퀴시노스타트(quisinostat)(JNJ-26481585), 레스미노스타트(resminostat), 리콜리노스타트(ricolinostat), SHP-141, 발프로산(VAL-001), 보리노스타트(vorinostat), 티노스타무스틴(tinostamustine), 레메티노스타트(remetinostat) 및 엔티노스타트를 포함한다.

[0253] *인돌아민-피롤-2,3-다이옥시게나제 1(IDO1) 저해제*

[0254] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 인돌아민 2,3-다이옥시게나제 1(IDO1; NCBI 유전자 번호 3620) 저해제와 함께 투여된다. IDO1 저해제의 예는 BLV-0801, 에파카도스타트(epacadostat), 린로도스타트(linrodostat)(F-001287, BMS-986205), GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, 인독시모드(indoximod), NKTR-218, NLG-919 기반 백신, PF-06840003, 피라노나프토퀴논 유도체(SN-35837), 레스미노스타트, SBLK-200802, shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455 및 LY-3381916을 포함한다.

[0255] *야누스 키나제(JAK) 저해제*

[0256] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 야누스 키나제 1(JAK1, JAK1A, JAK1B, JTK3; NCBI 유전자 번호 3716); 야누스 키나제 2(JAK2, JTK10, THCYT3; NCBI 유전자 번호 3717); 및/또는 야누스 키나제 3(JAK3, JAK-3, JAK3_HUMAN, JAKL, L-JAK, LJAK; NCBI 유전자 번호 3718) 저해제와 함께 투여된다. JAK 저해제의 예는 AT9283, AZD1480, 바리시티닙(baricitinib), BMS-911543, 페드라티닙(fedratinib), 필고티닙(filgotinib)(GLPG0634), 간도티닙(gandotinib)(LY2784544), INCB039110(이타시티닙(itacitinib)), 레스타우르티닙(lestaurtinib), 모멜로티닙(momelotinib)(CYT0387), 일기나티닙(ilginatinib) 말레에이트(NS-018), 파크리티닙(pacritinib)(SB1518), 페피시티닙(peficitinib)(ASP015K), 룩솔리티닙(ruxolitinib), 토파시티닙(tofacitinib)(이전에는 타소시티닙(tasocitinib)), INCB052793 및 XL019를 포함한다.

[0257] *리실 옥시다제 유사 단백질(LOXL) 저해제*

[0258] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 LOXL 단백질, 예를 들어 LOXL1(NCBI 유전자 번호 4016), LOXL2(NCBI 유전자 번호 4017), LOXL3(NCBI 유전자 번호 84695), LOXL4(NCBI 유전자 번호 84171) 및/또는 LOX(NCBI 유전자 번호 4015)의 저해제와 함께 투여된다. LOXL2 저해제의 예는 WO 2009017833호(Arresto Biosciences), WO 2009035791호(Arresto Biosciences) 및 WO 2011097513호(Gilead Biologics)에 기재된 항체를 포함한다.

[0259] *매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 저해제*

[0260] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 매트릭스 메탈로펩티다제(MMP) 저해제, 예를 들어, MMP1(NCBI 유전자 번호 4312), MMP2(NCBI 유전자 번호 4313), MMP3(NCBI 유전자 번호 4314), MMP7(NCBI 유전자 번호 4316), MMP8(NCBI 유전자 번호 4317), MMP9(NCBI 유전자 번호 4318); MMP10(NCBI 유전자 번호 4319); MMP11(NCBI 유전자 번호 4320); MMP12(NCBI 유전자 번호 4321), MMP13(NCBI 유전자 번호 4322), MMP14(NCBI 유전자 번호 4323), MMP15(NCBI 유전자 번호 4324), MMP16(NCBI 유전자 번호 4325), MMP17(NCBI 유전자 번호 4326), MMP19(NCBI 유전자 번호 4327), MMP20(NCBI 유전자 번호 9313), MMP21(NCBI 유전자 번호 118856), MMP24(NCBI 유전자 번호 10893), MMP25(NCBI 유전자 번호 64386), MMP26(NCBI 유전자 번호 56547), MMP27(NCBI 유전자 번호 64066) 및/또는 MMP28(NCBI 유전자 번호 79148) 저해제와 함께 투여된다. MMP9 저해제의 예는 마리마스타트(marimastat)(BB-2516), 시페마스타트(cipemastat)(Ro 32-3555), GS-5745(안데칼릭시맙(andecaliximab)) 및 WO 2012027721호(Gilead Biologics)에 기재된 것을 포함한다.

[0261] *RAS 및 RAS 경로 저해제*

[0262] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 KRAS 원종양유전자, GTPase(KRAS; 일명, NS; NS3; CFC2; RALD; K-Ras; KRAS1; KRAS2; RASK2; KI-RAS; C-K-RAS; K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2; NCBI 유전자 번호 3845); NRAS 원종양유전자, GTPase(NRAS; 일명, NS6; CMNS; NCMS; ALPS4; N-ras; NRAS1; NCBI 유전자 번호 4893) 또는 HRAS 원종양유전자, GTPase(HRAS; 일명, CTLO; KRAS; HAMSV; HRAS1; KRAS2; RASH1; RASK2; Ki-Ras; p21ras; C-H-RAS; c-K-ras; H-RASIDX; c-Ki-ras; C-BAS/HAS; C-HA-RAS1; NCBI 유전자 번호 3265) 저해제와 함께 투여된다. Ras 저해제는 폴리뉴클레오티드(예를 들어, 전사 저해제) 또는 폴리펩티드(예를 들어, GTPase 효소 저해제) 수준에서 Ras를 저해할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상기 저해제는 Ras 경로에서 하나 이상의 단백질을 표적으로 하며, 예를 들어 EGFR, Ras, Raf(A-Raf, B-Raf, C-Raf),

MEK(MEK1, MEK2), ERK, PI3K, AKT 및 mTOR 중 하나 이상을 저해한다. 병용투여될 수 있는 예시적인 K-Ras 저해제는 소토라십(sotorasib)(AMG-510), COTI-219, ARS-3248, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, SML-8-73-1(G12C), 아다그라십(adagrasib)(MRTX-849), ARS-1620(G12C), SML-8-73-1(G12C), 화합물 3144(G12D), Kobe0065/2602(Ras GTP), RT11, MRTX-849(G12C), 및 KRpep-2와 KRpep-2d를 포함하여 K-Ras(G12D) 선택적 저해성 펩티드를 포함한다. 예시적인 *KRAS* mRNA 저해제는 항-KRAS U1 어댑터, AZD-4785, siG12D-LODER™ 및 siG12D 엑소좀을 포함한다. 병용투여될 수 있는 예시적인 MEK 저해제는 비니메티닙(binimetinib), 코비메티닙(cobimetinib), PD-0325901, 피마세르팁(pimasertib), RG-7304, 셀루메티닙(selumetinib), 트라메티닙(trametinib) 및 하기 및 본원에 기재된 것을 포함한다. 병용투여될 수 있는 예시적인 Raf 이량체 저해제는 BGB-283, HM-95573, LXH-254, LY-3009120, RG7304 및 TAK-580을 포함한다. 병용투여될 수 있는 예시적인 ERK 저해제는 LTT-462, LY-3214996, MK-8353, 라복세르티닙(ravoxertinib) 및 울릭세르티닙(ulixertinib)을 포함한다. 병용투여될 수 있는 예시적인 Ras GTPase 저해제는 리고세르팁을 포함한다. 병용투여될 수 있는 예시적인 PI3K 저해제는 이델라리십(idelalisib)(Zydelig®), 알펠리십(alpelisib), 부팔리십(buparlisib), 픽틸리십(pictilisib), 이나볼리십(inavolisib)(RG6114), ASN-003을 포함한다. 병용투여될 수 있는 예시적인 AKT 저해제는 카피바세르팁(capivasertib)과 GSK2141795를 포함한다. 병용투여될 수 있는 예시적인 PI3K/mTOR 저해제는 닥톨리십(dactolisib), 오미팔리십(omipalisib), 복스탈리십(voxtalisib), 게다톨리십(gedatolisib), GSK2141795, GSK-2126458, 이나볼리십(RG6114), 사파니세르팁(sapanisertib), ME-344, 시롤리무스(sirolimus)(경구용 나노 비정형 제형, 암), 라세메티로신(racemetyrosine)(TYME-88(mTOR/사이토크롬 P450 3A4)), 템시롤리무스(temsirolimus)(TORISEL®, CCI-779), CC-115, 오나타세르팁(onatasertib)(CC-223), SF-1126 및 PQR-309(비미랄리십(bimiralisib))를 포함한다. 일부 실시 형태에서, CDKN2A 돌연변이를 갖는 Ras 유도 암(예를 들어, NSCLC)은 MEK 저해제 셀루메티닙 및 CDK4/6 저해제 팔보시클립의 병용투여에 의해 억제될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Zhou, *et al*., *Cancer Lett*. 2017 Nov 1;408:130-137]을 참조한다. 또한, K-RAS와 돌연변이 N-RAS는 비가역적 ERBB1/2/4 저해제 네라티닙에 의해 감소될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Booth, *et al*., *Cancer Biol Ther*. 2018 Feb 1;19(2):132-137]을 참조한다.

[0263] *미토겐 활성화 단백질 키나제(MEK) 저해제*

[0264] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 미토겐 활성화 단백질 키나제 키나제 7(MAP2K7, JNKK2, MAPKK7, MEK, MEK 7, MKK7, PRKMK7, SAPKK-4, SAPKK4; NCBI 유전자 번호 5609) 저해제와 함께 투여된다. MEK 저해제의 예는 안트로퀴노놀(antroquinonol), 비니메티닙, 코비메티닙(GDC-0973, XL-518), MT-144, 셀루메티닙(AZD6244), 소라페닙, 트라메티닙(GSK1120212), 우프로세르팁(uprosertib) + 트라메티닙, PD-0325901, 피마세르팁, LTT462, AS703988, CC-90003 및 레파메티닙(refametinib)을 포함한다.

[0265] *포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 저해제*

[0266] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제 촉매 서브유닛, 예를 들어, 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제 촉매 서브유닛 알파(PIK3CA, CLAPO, CLOVE, CWS5, MCAP, MCM, MCMTC, PI3K, PI3K-알파, p110-알파; NCBI 유전자 번호 5290); 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제 촉매 서브유닛 베타(PIK3CB, P110BETA, PI3K, PI3KBETA, PIK3C1; NCBI 유전자 번호 5291); 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제 촉매 서브유닛 감마(PIK3CG, PI3CG, PI3K, PI3K감마, PIK3, p110감마, p120-PI3K; 유전자 번호 5494); 및/또는 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제 촉매 서브유닛 델타(PIK3CD, APDS, IMD14, P110델타, PI3K, p110D, NCBI 유전자 번호 5293) 저해제와 함께 투여된다. 일부 실시 형태에서, PI3K 저해제는 pan-PI3K 저해제이다. PI3K 저해제의 예는 ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, 부팔리십(BKM120), BYL719(알펠리십), CH5132799, 코판리십(copanlisib)(BAY 80-6946), 두벨리십(duvelisib), GDC-0032, GDC-0077, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, 이델라리십(Zydelig®), INCB50465, IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, 리고세르팁, RP5090, RP6530, SRX3177, 타셀리십(taselisib), TG100115, TGR-1202(움브랄리십(umbralisib)), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147(SAR245408), XL499, XL756, 보르트만닌(wortmannin), ZSTK474, 및 WO2005113556호(ICOS), WO 2013/052699호(Gilead Calistoga), WO2013116562호(Gilead Calistoga), WO2014100765호(Gilead Calistoga), WO2014100767호(Gilead Calistoga) 및 WO2014201409호(Gilead Sciences)에 기재된 화합물을 포함한다.

[0267] *비장 티로신 키나제(SYK) 저해제*

[0268] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 비장 관련 티로신 키나제(SYK, p72-Syk, NCBI

유전자 번호 6850) 저해제와 함께 투여된다. SYK 저해제의 예는 6-(1H-인다졸-6-일)-N-(4-모르폴리노페닐)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민, BAY-61-3606, 세르둘라티닙(cerdulatinib)(PRT-062607), 엔토스플레티닙(entospletinib), 포스타마티닙(fostamatinib)(R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, 타마티닙(tamatinib)(R406), 구사시티닙(gusacitinib)(ASN-002) 및 US8450321호(Gilead Connecticut) 및 US20150175616호에 기재된 것을 포함한다.

[0269] *톨 유사 수용체(TLR) 작용제*

[0270] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 톨 유사 수용체(TLR)의 작용제, 예를 들어, TLR1(NCBI 유전자 번호 7096), TLR2(NCBI 유전자 번호 7097), TLR3(NCBI 유전자 번호 7098), TLR4(NCBI 유전자 번호 7099), TLR5(NCBI 유전자 번호 7100), TLR6(NCBI 유전자 번호 10333), TLR7(NCBI 유전자 번호 51284), TLR8(NCBI 유전자 번호 51311), TLR9(NCBI 유전자 번호 54106), 및/또는 TLR10(NCBI 유전자 번호 81793)의 작용제와 함께 투여된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 TLR7 작용제는 DS-0509, GS-9620(베사톨리모드(vesatolimod)), 베사톨리모드 유사체, LHC-165, TMX-101(이미퀴모드(imiquimod)), GSK-2245035, 레시퀴모드, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, BDB-001, DSP-0509와, US20100143301호(Gilead Sciences), US20110098248호(Gilead Sciences), US20090047249호(Gilead Sciences), US20140045849호(Janssen), US20140073642호(Janssen), WO2014056953호(Janssen), WO2014076221호(Janssen), WO2014128189호(Janssen), US20140350031호(Janssen), WO2014023813호(Janssen), US20080234251호(Array Biopharma), US20080306050호(Array Biopharma), US20100029585호(Ventirx Pharma), US20110092485호(Ventirx Pharma), US20110118235호(Ventirx Pharma), US20120082658호(Ventirx Pharma), US20120219615호(Ventirx Pharma), US20140066432호(Ventirx Pharma), US20140088085호(Ventirx Pharma), US20140275167호(Novira Therapeutics) 및 US20130251673호(Novira Therapeutics)에 개시된 화합물을 포함한다. 병용투여될 수 있는 TLR7/TLR8 작용제는 NKTR-262이다. 병용투여될 수 있는 예시적인 TLR8 작용제는 E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, 모톨리모드, 레시퀴모드, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052 및 US20140045849호(Janssen), US20140073642호(Janssen), WO2014/056953호(Janssen), WO2014/076221호(Janssen), WO2014/128189호(Janssen), US20140350031호(Janssen), WO2014/023813호(Janssen), US20080234251호(Array Biopharma), US20080306050호(Array Biopharma), US20100029585호(Ventirx Pharma), US20110092485호(Ventirx Pharma), US20110118235호(Ventirx Pharma), US20120082658호(Ventirx Pharma), US20120219615호(Ventirx Pharma), US20140066432호(Ventirx Pharma), US20140088085호(Ventirx Pharma), US20140275167호(Novira Therapeutics) 및 US20130251673호(Novira Therapeutics)에 개시된 화합물을 포함한다. 병용투여될 수 있는 예시적인 TLR9 작용제는 AST-008, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, 리테니모드, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, 아가톨리모드(agatolimod), DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, 레프톨리모드(leftolimod)(MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10 및 PUL-042를 포함한다. TLR3 작용제의 예에는, 린타톨리모드, poly-ICLC, RIBOXXON®, Apoxxim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 및 ND-1.1이 포함된다.

[0271] *티로신 키나제 저해제(TKI)*

[0272] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 티로신 키나제 저해제(TKI)와 함께 투여된다. TKI는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 및 섬유아세포 성장인자(FGF), 혈소판 유래 성장인자(PDGF) 및 혈관내피 성장인자(VEGF)에 대한 수용체를 표적화할 수 있다. TKI의 예는 제한 없이 아파티닙(afatinib), ARQ-087(데라잔티닙(derazantinib)), asp5878, AZD3759, AZD4547, 보수티닙(bosutinib), 브리가티닙(brigatinib), 카보잔티닙, 세디라닙, 크레놀라닙(crenolanib), 다코미티닙(dacomitinib), 다사티닙, 도비티닙, E-6201, 에르다피티닙(erdafitinib), 엘로티닙(erlotinib), 게피티닙(gefitinib), 길테리티닙(gilteritinib)(ASP-2215), FP-1039, HM61713, 이코티닙(icotinib), 이마티닙, KX2-391(Src), 라파티닙(lapatinib), 레스타우르티닙, 렌바티닙, 미도스타우린, 닌테다닙(nintedanib), ODM-203, 오시메르티닙(osimertinib)(AZD-9291), 포나티닙, 포지오티닙(poziotinib), 퀴자르티닙, 라도티닙(radotinib), 로실레티닙(rociletinib), 설파티닙(sulfatinib)(HMPL-012), 수니티닙, 파미티닙 L-말레이트(MAC-4), 티보아닙(tivoanib), TH-4000 및 MEDI-575(항-PDGFR 항체)를 포함한다. 예시적인 EGFR 표적화제는 네라티닙, 투카티닙 (ONT-380), 테세바티닙, 모보세르티닙(TAK-788), DZD-9008, 바리티닙, 아비베르티닙(ACEA-0010), EGF816(나자르티닙), 올무티닙(BI-1482694), 오시머티닙(AZD-9291), AMG-596 (EGFRvIII/CD3), 리피라페닙(BGB-283), 벡티빅스, 레이저티닙(레클라자(LECLAZA)®), 및 문헌[Booth, et al., Cancer Biol Ther. 2018 Feb 1;19(2):132-137]에 개시된 화합물들을 포함한다. EGFR을 표적으로 하는 항체는 모도툭시맙, 세툭시맙 사로탈로칸(RM-1929), 세리반투맙, 네시투무

맙, 데파툭시주맙 마포도틴(ABT-414), 토무조툭시맙, 데파툭시주맙(ABT-806) 또는 세툭시맙을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0273] *화학치료제*

[0274] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 화학치료제 또는 항종양제와 함께 투여된다.

[0275] 본 명세서에 사용되는 용어 "화학치료제" 또는 "화학치료법"(또는 화학치료제를 이용한 치료의 경우 "화학치료법")은 암의 치료에 유용한 임의의 비단백질성(예를 들어, 비펩티드성) 화합물을 포함하는 것으로 여겨진다. 화학치료제의 예는 알킬화제, 예컨대 티오테파(thiotepa) 및 사이클로포스파미드(cyclophosphamide)(CYTOXAN®); 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판(busulfan), 임프로설판(improsulfan) 및 피포설판(piposulfan); 아지리딘, 예컨대 벤조데파(benzodepa), 카르보퀀(carboquone), 메투레데파(meturedepa) 및 우레데파(uredepa); 에틸렌이민 및 메틸아멜라민, 예컨대 알트레타민(altretamine), 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포르아미드, 트라이에틸렌티오포스포르아미드 및 트라이메틸올로멜라민; 아세토게닌, 예를 들어 불라타신(bullatacin) 및 불라타시논(bullatacinone); 캄프토테신(camptothecin), 예컨대 합성 유사체인 토포테칸(topotecan); 브리오스타틴(bryostatin), 칼리스타틴(callystatin); CC-1065, 예컨대 이의 합성 유사체인 아도젤레신(adozelesin), 카르젤레신(carzelesin) 및 비젤레신(bizelesin); 크립토피신(cryptophycin), 특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8;돌라스타틴(dolastatin); 두오카르마이신(duocarmycin), 예컨대 합성 유사체인 KW-2189 및 CBI-TMI; 엘레우테로빈(eleutherobin); 5-아자시티딘(azacitidine); 판크라티스타틴(pancratistatin); 사르코딕티인(sarcodictyin); 스폰기스타틴(spongistatin); 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실(chlorambucil), 클로르나파진(chlornaphazine), 사이클로포스파미드, 글루포스파미드(glufosfamide), 에보포스파미드(evofosfamide), 벤다무스틴(bendamustine), 에스트라무스틴(estramustine), 이포스파미드(ifosfamide), 메클로레타민(mechlorethamine), 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란(melphalan), 노벰비킨(novembichin), 페네스테린(phenesterine), 프레드니무스틴(prednimustine), 트로포스파미드(trofosfamide) 및 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴(carmustine), 클로로조토신(chlorozotocin), 포레무스틴(foremustine), 로무스틴(lomustine), 니무스틴(nimustine) 및 라니무스틴(ranimustine); 항생제, 예컨대 에네디인(enediyne) 항생제(예를 들어, 칼리키아마이신(calicheamicin), 특히 칼리키아마이신 감마II 및 칼리키아마이신 phiI1), 다이네마이신(dynemicin)(다이네마이신 A 포함), 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트, 에스페라마이신(esperamicin), 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 에네디인 항생제 발색단, 아클라시노마이신(aclacinomycin), 악티노마이신, 아우트라마이신(authramycin), 아자세린(azaserine), 블레오마이신, 칵티노마이신(cactinomycin), 카라비신(carabicin), 카르니노마이신(carrninomycin), 카르지노필린(carzinophilin), 크로모마이신(chromomycin), 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신(detorubicin), 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신(예컨대, 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 에소루비신(esorubicin), 이다루비신, 마르셀로마이신(marcellomycin), 미토마이신(mitomycin), 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신(nogalamycin), 올리보마이신(olivomycin), 페플로마이신(peplomycin), 포르피로마이신(porfiromycin), 퓨로마이신(puromycin), 쿠엘라마이신(quelamycin), 로도루비신(rodorubicin), 스트렙토니그린(streptonigrin), 스트렙토조신, 투베르시딘(tubercidin), 우베니멕스(ubenimex), 지노스타틴(zinostatin) 및 조루비신(zorubicin); 항대사산물, 예컨대 메토트렉세이트(methotrexate) 및 5-플루오로우라실(5-FU); 폴산 유사체, 예컨대 데모프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 및 트라이메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 클라드리빈(cladribine), 펜토스타틴(pentostatin), 플루다라빈(fludarabine), 6-메르캅토퓨린, 티아미프린(thiamiprine) 및 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈(ancitabine), 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르(carmofur), 시타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘(doxifluridine), 에노시타빈(enocitabine) 및 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트(dromostanolone propionate), 에피티오스타놀(epitiostanol), 메피티오스탄(mepitiostane) 및 테스토락톤(testolactone); 항부신 작용제(anti-adrenal), 예컨대 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 미토탄(mitotane) 및 트릴로스탄(trilostane); 폴산 보충제, 예컨대 프롤린산; 방사선치료제, 예컨대 라듐-223; 트리코테센(trichothecene), 특히 T-2 독소, 베라쿠린 A(verracurin A), 로리딘 A(roridin A) 및 안구이딘(anguidine); 탁소이드, 예컨대 파클리탁셀(탁솔(TAXOL)®), 아브락산, 도세탁셀(탁소테레(TAXOTERE)®), 카바지탁셀, BIND-014, 테세탁셀; 사비자불린(Veru-111); 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴(cisplatin) 및 카르보플라틴(carboplatin), NC-6004 나노플라틴; 아세글라톤(aceglatone); 알도포스파미드 글리코시드(aldophosphamide glycoside); 아미노레불린산(aminolevulinic acid); 에닐우라실(eniluracil); 암사크린(amsacrine); 헤스트라부실(hestrabucil); 비산트렌(bisantrene); 에다트락세이트(edatraxate); 데포파민(defofamine); 데메콜신(demecolcine); 디아지퀀(diaziquone); 엘포름틴(elformthine); 엘립티늄 아세테이트

(elliptinium acetate); 에포틸론(epothilone); 에토글루시드(etoglucid); 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난(lentinan); 류코보린(leucovorin); 로니다민(lonidamine); 메이탄시노이드(maytansinoid), 예컨대 메이탄신(maytansine) 및 안사미토신(ansamitocin); 미토구아존(mitoguazone); 미톡산트론(mitoxantrone); 모피다몰(mopidamol); 니트라크린(nitracrine); 펜토스타틴; 페나메트(phenamet); 피라루비신(pirarubicin); 로속산트론(losoxantrone); 플루오로피리미딘; 폴린산(folinic acid); 포도필린산(podophyllinic acid); 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진(procarbazine); 다당류-K(PSK); 라족산(razoxane); 리족신(rhizoxin); 시조피란(sizofiran); 스피로게르마늄; 테누아존산(tenuazonic acid); 트라벡테딘(trabectedin), 트라이아지퀀(triaziquone); 2,2',2''-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신(vindesine); 다카르바진(dacarbazine); 만노무스틴(mannomustine); 미토브로니톨(mitobronitol); 미토락톨(mitolactol); 피포브로만(pipobroman); 가시토신(gacytosine); 아라비노시드("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 클로람부실; 겜시타빈(gemcitabine)(GEMZAR®); 6-티오구아닌; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 빈블라스틴(vinblastine); 백금; 에토포사이드(etoposide)(VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴(vincristine); 비노렐빈(vinorelbine)(NAVELBINE®); 노반트론(novantrone); 테니포사이드(teniposide); 에다트렉세이트(edatrexate); 다우노마이신(daunomycin); 아미노프테린(aminopterin); Xeoloda; 이반드로네이트(ibandronate); CPT-11; 토포아이소머라제 저해제 RFS 2000; 다이플루오로메틸오르니틴(DFMO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 카페시타빈(capecitabine); NUC-1031; FOLFOX(폴린산, 5-플루오로우라실, 옥살리플라틴); FOLFIRI(폴린산, 5-플루오로우라실, 이리노테칸); FOLFOXIRI(폴린산, 5-플루오로우라실, 옥살리플라틴, 이리노테칸), FOLFIRINOX(폴린산, 5-플루오로우라실, 이리노테칸, 옥살리플라틴), 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 이러한 제제는 본원에 기재된 항체 또는 임의의 표적화제 상에 접합되어 항체-약물 복합체(ADC) 또는 표적화 약물 복합체를 생성할 수 있다.

[0276] *항호르몬제*

[0277] "화학치료제"의 정의는 항호르몬제, 예컨대 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 효소 아로마타제 저해제, 항안드로겐, 및 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 저해하는 작용을 하는 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체를 포함한다.

[0278] 항에스트로겐 및 SERM의 예에는 타목시펜(NOLVADEXTM 포함), 랄록시펜(raloxifene), 드롤록시펜(droloxifene), 4-하이드록시타목시펜, 트라이옥시펜(trioxifene), 케옥시펜(keoxifene), LY117018, 오나프리스톤(onapristone) 및 토레미펜(toremifene)(FARESTON®)이 포함된다.

[0279] 효소 아로마타제 저해제는 부신에서 에스트로겐 생산을 조절한다. 이의 예는 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate)(MEGACE®), 엑세메스탄(exemestane), 포르메스탄(formestane), 파드로졸(fadrozole), 보로졸(vorozole)(RIVISOR®), 레트로졸(FEMARA®) 및 아나스트로졸(ARIMIDEX®)을 포함한다.

[0280] 항안드로겐의 예는 아팔루타미드(apalutamide), 아비라테론(abiraterone), 엔잘루타미드(enzalutamide), 플루타미드(flutamide), 갈레테론(galeterone), 닐루타미드(nilutamide), 비칼루타미드(bicalutamide), 류프롤리드(leuprolide), 고세렐린(goserelin), ODM-201, APC-100, ODM-204, 에노보삼(enobosarm)(GTX-024), 다롤루타미드(darolutamide) 및 IONIS-AR-2.5Rx(안티센스)를 포함한다.

[0281] 프로게스테론 수용체 길항제의 예는 오나프리스톤을 포함한다. 부가적인 프로게스테론 표적화제는 TRI-CYCLEN LO(노르에틴드론(norethindrone) + 에티닐에스트라디올), 노르게스티메이트(norgestimate) + 에티닐에스트라디올(Tri-Cyclen) 및 레보노르게스트렐(levonorgestrel)을 포함한다.

[0282] *혈관신생 저해제*

[0283] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 혈관신생 저해제와 함께 투여된다. 병용투여될 수 있는 혈관신생 저해제에는 레티노이드산 및 이의 유도체, 2-메톡시에스트라디올, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, 레고라페닙(regorafenib), 네쿠파라닙(necuparanib), 수라민(suramin), 스쿠알라민, 메탈로프로테이나제-1의 조직 저해제, 메탈로프로테이나제-2의 조직 저해제, 플라스미노겐 활성화제 저해제-1, 플라스미노겐 활성화제 저해제-2, 연골 유래 저해제, 파클리탁셀(nab-파클리탁셀), 혈소판 인자 4, 프로타민 설페이트(클루페인(clupeine)), 황산화된 키틴 유도체(대개(queen crab) 껍질로부터 제조됨), 황산화된 다당류 펩티도글리칸 복합체(sp-pg), 스타우로스포린(staurosporine), 프롤린 유사체를 포함하는 매트릭스 대사 조절제, 에컨대 l-아제티딘-2-카르복실산(LACA), 시스하이드록시프롤린, d,I-3,4-데하이드로프롤린, 티아프롤린, α,α'-다이피

리딜, 베타-아미노프로피오니트릴 푸마레이트, 4-프로필-5-(4-피리디닐)-2(3h)-옥사졸론, 메토트렉세이트, 미톡산트론, 헤파린, 인터페론, 2-마크로글로불린-혈청, 닭 메탈로프로테이나제-3 저해제(ChIMP-3), 키모스타틴(chymostatin), 베타-사이클로덱스트린 테트라데카설페이트, 에포네마이신(eponemycin), 푸마길린(fumagillin), 금 나트륨 티오말레이트, d-페니실라민, 베타-1-항콜라게나제-혈청, 알파-2-항플라스민, 비산트렌, 로벤자리트 이나트륨(lobenzarit disodium), n-2-카르복시페닐-4-클로로안트로닐산 이나트륨 또는 "CCA", 탈리도미드(thalidomide), 혈관형성 억제성 스테로이드(angiostatic steroid), 카르복시 아미노이미다졸, 메탈로프로테이나제 저해제, 예컨대 BB-94, S100A9의 저해제, 예컨대 타스퀴니모드(tasquinimod)가 포함된다. 다른 혈관신생 저해제는 항체, 바람직하게는 이러한 혈관신생성 성장 인자, 즉, 베타-FGF, 알파-FGF, FGF-5, VEGF 아이소형, VEGF-C, HGF/SF, 및 Ang-1/Ang-2에 대한 모노클로날 항체를 포함한다. 병용투여될 수 있는 항 VEGFA 항체의 예로는 베바시주맙(bevacizumab), 바누시주맙(vanucizumab), 파리시맙(faricimab), 딜파시맙(dilpacimab)(ABT-165; DLL4/VEGF) 또는 나비식시주맙(navicixizumab)(OMP-305B83; DLL4/VEGF)이 포함된다.

[0284] *항섬유화제*

[0285] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 항섬유화제와 함께 투여된다. 병용투여될 수 있는 항섬유화제는 베타-아미노프로피오니트릴(BAPN)과 같은 화합물뿐만 아니라, 리실 옥시다제 저해제와, 비정상적인 콜라겐 침착과 관련된 질환 및 병태의 치료에서의 이의 사용에 관한 US4965288호, 및 다양한 병리학적 섬유증 상태의 치료를 위해 LOX를 저해하는 화합물에 관한 US4997854호에 개시된 화합물(상기 문헌들은 본원에 참조로 인용됨)을 포함한다. 추가의 예시적인 저해제는 US4943593호(2-이소부틸-3-플루오로-, 클로로- 또는 브로모-알릴아민과 같은 화합물에 관한 문헌), US5021456호, US5059714호, US5120764호, US5182297호, US5252608호(2-(1-나프틸옥시메틸)-3-플루오로알릴아민에 관한 문헌) 및 US 20040248871호(상기 문헌들은 본원에 참조로 인용됨)에 기재되어 있다.

[0286] 예시적인 항섬유화제는 또한, 리실 옥시다제 활성 부위의 카르보닐기와 반응하는 1차 아민, 및 더욱 특히 카르보닐과의 결합 후 공명에 의해 안정화되는 생성물을 생성하는 것, 예컨대 하기 1차 아민을 포함한다: 에틸렌다이아민, 하이드라진, 페닐하이드라진 및 이들의 유도체; 세미카르바지드 및 우레아 유도체; 아미노니트릴, 예컨대 BAPN 또는 2-니트로에틸아민; 불포화 또는 포화 할로아민, 예컨대 2-브로모에틸아민, 2-클로로에틸아민, 2-트라이플루오로에틸아민, 3-브로모프로필아민 및 p-할로벤질아민; 및 셀레노호모시스테인 락톤.

[0287] 다른 항섬유화제는 세포에 침투하거나 침투하지 않는 구리 킬레이트제이다. 예시적인 화합물은 리실 옥시다제에 의한 리실 및 하이드록시리실 잔기의 산화적 탈아미노화에서 유도되는 알데히드 유도체를 차단하는 간접 저해제를 포함한다. 이의 예는 티올아민, 특히 D-페니실라민 및 이의 유사체, 예컨대 2-아미노-5-메르캅토-5-메틸헥산산, D-2-아미노-3-메틸-3-((2-아세트아미도에틸)다이티오)부탄산, p-2-아미노-3-메틸-3-((2-아미노에틸)다이티오)부탄산, 나트륨-4-((p-1-다이메틸-2-아미노-2-카르복시에틸)다이티오)부탄 설푸레이트, 2-아세트아미도에틸-2-아세트아미도에탄티올 설파네이트 및 나트륨-4-메르캅토부탄설피네이트 삼수화물을 포함한다.

[0288] *항염증제*

[0289] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 항염증제와 함께 투여된다. 예시적인 항염증제는 아르기나제(ARG1(NCBI 유전자 번호 383), ARG2(NCBI 유전자 번호 384)), 탄산탈수효소(CA1(NCBI 유전자 번호 759), CA2(NCBI 유전자 번호 760), CA3(NCBI 유전자 번호 761), CA4(NCBI 유전자 번호 762), CA5A(NCBI 유전자 번호 763), CA5B(NCBI 유전자 번호 11238), CA6(NCBI 유전자 번호 765), CA7(NCBI 유전자 번호 766), CA8(NCBI 유전자 번호 767), CA9(NCBI 유전자 번호 768), CA10(NCBI 유전자 번호 56934), CA11(NCBI 유전자 번호 770), CA12(NCBI 유전자 번호 771), CA13(NCBI 유전자 번호 377677), CA14(NCBI 유전자 번호 23632)), 프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제 1(PTGS1, COX-1; NCBI 유전자 번호 5742), 프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제 2(PTGS2, COX-2; NCBI 유전자 번호 5743), 분비된 포스포리파제 A2, 프로스타글란딘 E 신타제(PTGES, PGES; 유전자 번호 9536), 아라키도네이트 5-리폭시게나제(ALOX5, 5-LOX; NCBI 유전자 번호 240), 가용성 에폭사이드 하이드롤라제 2(EPHX2, SEH; NCBI 유전자 번호 2053), 및/또는 미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 8(MAP3K8, TPL2; NCBI 유전자 번호 1326) 중 하나 이상의 저해제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 저해제는 이중 저해제, 예를 들어 COX-2/COX-1, COX-2/SEH, COX-2/CA, COX-2/5-LOX의 이중 저해제이다.

[0290] 병용투여될 수 있는 프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제 1(PTGS1, COX-1; NCBI 유전자 번호 5742) 저해제의 예에는 모페졸락, GLY-230 및 TRK-700이 포함된다.

[0291] 병용투여될 수 있는 프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제 2(PTGS2, COX-2; NCBI 유전자 번호 5743) 저해제의 예는 디클로페낙(diclofenac), 멜록시캄(meloxicam), 파레콕시브(parecoxib), 에토리콕시브(etoricoxib), AP-101, 셀레콕시브(celecoxib), AXS-06, 디클로페낙 칼륨, DRGT-46, AAT-076, 메이수오술리(meisuoshuli), 루미라콕시브(lumiracoxib), 멜록시캄, 발데콕시브(valdecoxib), 잘토프로펜(zaltoprofen), 니메술리드(nimesulide), 아니트라자펜(anitrazafen), 아프리콕시브(apricoxib), 시미콕시브(cimicoxib), 데라콕시브(deracoxib), 플루미졸(flumizole), 피로콕시브(firocoxib), 마바콕시브(mavacoxib), NS-398, 파미코그렐(pamicogrel), 파레콕시브, 로베나콕시브(robenacoxib), 로페콕시브(rofecoxib), 루테카르핀(rutecarpine), 틸마콕시브(tilmacoxib) 및 잘토프로펜을 포함한다. 병용투여될 수 있는 이중 COX1/COX2 저해제의 예는 HP-5000, 로르녹시캄(lornoxicam), 케토롤락(ketorolac) 트로메타민, 브롬페낙(bromfenac) 나트륨, ATB-346, HP-5000을 포함한다. 병용투여될 수 있는 이중 COX-2/탄산탈수효소(CA) 저해제의 예는 폴마콕시브(polmacoxib)와 임레콕시브(imrecoxib)를 포함한다.

[0292] 병용투여될 수 있는 분비 포스포리파제 A2, 프로스타글란딘 E 신타제(PTGES, PGES; 유전자 번호 9536) 저해제의 예는 LY3023703, GRC 27864와, WO2015158204호, WO2013024898호, WO2006063466호, WO2007059610호, WO2007124589호, WO2010100249호, WO2010034796호, WO2010034797호, WO2012022793호, WO2012076673호, WO2012076672호, WO2010034798호, WO2010034799호, WO2012022792호, WO2009103778호, WO2011048004호, WO2012087771호, WO2012161965호, WO2013118071호, WO2013072825호, WO2014167444호, WO2009138376호, WO2011023812호, WO2012110860호, WO2013153535호, WO2009130242호, WO2009146696호, WO2013186692호, WO2015059618호, WO2016069376호, WO2016069374호, WO2009117985호, WO2009064250호, WO2009064251호, WO2009082347호, WO2009117987 및 WO2008071173에 기재된 화합물을 포함한다. 메트포르민(metformin)이 COX2/PGE2/STAT3 축을 억제하는 것으로 추가로 확인되었으며, 병용투여될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Tong, *et al.*, *Cancer Lett*. (2017) 389:23-32]; 및 문헌[Liu, *et al.*, *Oncotarget*. (2016) 7(19):28235-46]을 참조한다.

[0293] 병용투여될 수 있는 탄산탈수효소(예를 들어, CA1(NCBI 유전자 번호 759), CA2(NCBI 유전자 번호 760), CA3(NCBI 유전자 번호 761), CA4(NCBI 유전자 번호 762), CA5A(NCBI 유전자 번호 763), CA5B(NCBI 유전자 번호 11238), CA6(NCBI 유전자 번호 765), CA7(NCBI 유전자 번호 766), CA8(NCBI 유전자 번호 767), CA9(NCBI 유전자 번호 768), CA10(NCBI 유전자 번호 56934), CA11(NCBI 유전자 번호 770), CA12(NCBI 유전자 번호 771), CA13(NCBI 유전자 번호 377677), CA14(NCBI 유전자 번호 23632) 중 하나 이상) 저해제의 예는 아세타졸라미드(acetazolamide), 메타졸라미드(methazolamide), 도르졸라미드(dorzolamide), 조니사미드(zonisamide), 브린졸라미드(brinzolamide) 및 디클로르펜아미드를 포함한다. 병용투여될 수 있는 이중 COX-2/CA1/CA2 저해제는 CG100649를 포함한다.

[0294] 병용투여될 수 있는 아라키도네이트 5-리폭시게나제(ALOX5, 5-LOX; NCBI 유전자 번호 240) 저해제의 예에는 메클로페나메이트 나트륨, 질류톤이 포함된다.

[0295] 병용투여될 수 있는 가용성 에폭사이드 하이드롤라제 2(EPHX2, SEH; NCBI 유전자 번호 2053) 저해제의 예는 WO2015148954호에 기재된 화합물을 포함한다. 병용투여될 수 있는 COX-2/SEH의 이중 저해제에는 WO2012082647호에 기재된 화합물을 포함한다. 병용투여될 수 있는 SEH 및 지방산 아미드 하이드롤라제(FAAH; NCBI 유전자 번호 2166)의 이중 저해제는 WO2017160861호에 기재된 화합물들을 포함한다.

[0296] 병용투여될 수 있는 미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제 키나제 8(MAP3K8, 종양 진행 유전자좌-2, TPL2; NCBI 유전자 번호 1326)의 저해제의 예는 GS-4875, GS-5290, BHM-078, 및 WO2006124944호, WO2006124692호, WO2014064215호, WO2018005435호, 문헌[Teli, *et al., J Enzyme Inhib Med Chem*. (2012) 27(4):558-70]; 문헌[Gangwall, *et al., Curr Top Med Chem*. (2013) 13(9):1015-35]; 문헌[Wu, *et al., Bioorg Med Chem Lett*. (2009) 19(13):3485-8]; 문헌[Kaila, *et al.*, *Bioorg Med Chem*. (2007) 15(19):6425-42]; 및 문헌[Hu, *et al., Bioorg Med Chem Lett*. (2011) 21(16):4758-61]에 기재된 것들을 포함한다.

[0297] *종양 산소화제*

[0298] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 종양 산소화 또는 재산소화를 촉진 또는 증가시키거나, 종양 저산소증을 예방 또는 감소시키는 제제와 함께 투여된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 제제는, 예를 들어, 저산소 유도 인자-1 알파(HIF-1α) 억제제, 예컨대 PT-2977, PT-2385; VEGF 저해제, 예컨대 베바시주맙, IMC-3C5, GNR-011, 타니비루맙, LYN-00101, ABT-165; 및/또는 산소 운반체 단백질(예를 들어 헴 산화질소 및/또는 산소 결합 단백질(HNOX)), 예컨대 WO 2007137767호, WO 2007139791호, WO 2014107171호

및 WO 2016149562호에 기재된 OMX-302 및 HNOX 단백질을 포함한다.

[0299] *면역치료제*

[0300] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 면역치료제와 함께 투여된다. 일부 실시 형태에서, 면역치료제는 항체이다. 병용투여될 수 있는 예시적인 면역치료제에는, 아바고보맙(abagovomab), AB308, ABP-980, 아데카투무맙(adecatumumab), 아푸투주맙(afutuzumab), 알렘투주맙, 알투모맙(altumomab), 아마툭시맙(amatuximab), 아나투모맙(anatumomab), 아르시투모맙(arcitumomab), 아테졸리주맙, 바비툭시맙(bavituximab), 벡투모맙(bectumomab), 베바시주맙, 비바투주맙(bivatuzumab), 블리나투모맙, 브렌툭시맙(brentuximab), 카미단루맙(camidanlumab), 칸투주맙(cantuzumab), 카투막소맙, CC49, 세툭시맙, 시타투주맙(citatuzumab), 식수투무맙(cixutumumab), 클리바투주맙(clivatuzumab), 코나투무맙(conatumumab), 다세투주맙(dacetuzumab), 달로투주맙(dalotuzumab), 다라투무맙, 데투모맙(detumomab), 디누툭시맙(dinutuximab), 돔바날리맙, 드로지투맙(drozitumab), 둘리고투맙(duligotumab), 두시기투맙(dusigitumab), 에크로멕시맙(ecromeximab), 엘로투주맙(elotuzumab), 에미베투주맙(emibetuzumab), 엔시툭시맙(ensituximab), 에르투막소맙(ertumaxomab), 에타라시주맙(etaracizumab), 파를레투주맙(farletuzumab), 피클라투주맙(ficlatuzumab), 피기투무맙(figitumumab), 플란보투맙(flanvotumab), 푸툭시맙(futuximab), 가니투맙(ganitumab), 젬투주맙(gemtuzumab), 기렌툭시맙(girentuximab), 글렘바투무맙(glembatumumab), 이브리투모맙(ibritumomab), 이고보맙(igovomab), 임가투주맙(imgatuzumab), 인다툭시맙(indatuximab), 이노투주맙(inotuzumab), 인테투무맙(intetumumab), 이필리무맙(YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 및 MDX-101), 이라투무맙(iratumumab), 라베투주맙(labetuzumab), 렉사투무맙(lexatumumab), 린투주맙(lintuzumab), 로르보투주맙(lorvotuzumab), 루카투무맙(lucatumumab), 마파투무맙(mapatumumab), 마투주맙(matuzumab), 밀라투주맙(milatuzumab), 민레투모맙(minretumomab), 미투모맙(mitumomab), 모가물리주맙, 목세투모맙(moxetumomab), 납투모맙(naptumomab), 나르나투맙(narnatumab), 네시투무맙, 니모투주맙(nimotuzumab), 노페투모맙(nofetumomab), OBI-833, 오비누투주맙, 오카라투주맙(ocaratuzumab), 오파투무맙(ofatumumab), 올라라투맙(olaratumab), 오나르투주맙(onartuzumab), 오포르투주맙(oportuzumab), 오레고보맙(oregovomab), 파니투무맙(panitumumab), 파르사투주맙(parsatuzumab), 파수도톡스(pasudotox), 파트리투맙(patritumab), 펨투모맙(pemtumomab), 페르투주맙, 핀투모맙(pintumomab), 프리투무맙(pritumumab), 라코투모맙(racotumomab), 라드레투맙(radretumab), 라무시루맙(Cyramza®), 릴로투무맙(rilotumumab), 리툭시맙, 로바투무맙(robatumumab), 사말리주맙(samalizumab), 사투모맙(satumomab), 시브로투주맙(sibrotuzumab), 실툭시맙(siltuximab), 솔리토맙(solitomab), 심투주맙(simtuzumab), 타카투주맙(tacatuzumab), 타플리투모맙(taplitumomab), 테나투모맙(tenatumomab), 테프로투무맙(teprotumumab), 티가투주맙(tigatuzumab), 토시투모맙(tositumomab), 트라스투주맙, 투코투주맙(tucotuzumab), 우빌리툭시맙(ubilituximab), 벨투주맙(veltuzumab), 보르세투주맙(vorsetuzumab), 보투무맙(votumumab), 잘루투무맙(zalutumumab), 짐베렐리맙 및 3F8이 포함된다. 리툭시맙은 변연부 림프종, WM, CLL 및 소형 림프구성 림프종을 포함하는 무통성 B세포 암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 리툭시맙과 화학치료제의 조합이 특히 효과적이다.

[0301] 예시적인 치료용 항체는 인듐-111, 이트륨-90(90Y-클리바투주맙) 또는 요오드-131과 같은 방사성동위원소 입자로 추가로 표지되거나 이와 조합될 수 있다.

[0302] 일부 실시 형태에서, 면역치료제는 항체-약물 복합체(ADC)이다. 병용투여될 수 있는 예시적인 ADC에는, 비제한적으로, 상기 및 본원에 열거된 단백질 또는 항원을 표적화하는 약물 결합 항체, 이의 단편, 또는 항체 모방체가 포함된다. 병용투여될 수 있는 예시적인 ADC는 젬투주맙, 브렌툭시맙, 벨란타맙(예를 들어, 벨란타맙 마포도틴), 카미단루맙(예를 들어, 카미단루맙 테시린), 트라스투주맙(예를 들어, 트라스투주맙 데룩스테칸; 트라스투주맙 엠탄신), 이노투주맙, 이노투주맙, 글렘바투무맙, 아네투맙, 미르베툭시맙(예를 들어, 미르베툭시맙 소라브탄신), 데파툭시주맙, 바다스툭시맙, 라베투주맙, 라디라투주맙(예를 들어, 라디라투주맙 베도틴), 론카스투시맙(예를 들어, 론카스투시맙 테시린), 사시투주맙(예를 들어 사시투주맙 고비테칸), 다토포타맙(예를 들어, 다토포타맙 데룩스테칸; DS-1062; 다토-DXd), 파트리투맙(예를 들어, 파트리투맙 데룩스테칸), 리파스투주맙, 인두사투맙, 폴라투주맙(예를 들어, 폴라투주맙 베도틴), 피나투주맙, 콜툭시맙, 우피피타맙(예를 들어, 우피피타맙 릴소도틴), 인다툭시맙, 밀라투주맙, 로발피투주맙(예를 들어, 로발피투주맙 테시린), 엔포르투맙(예를 들어, 엔포르투맙 베도틴), 티소투맙(예를 들어, 티소투맙 베도틴), 투사미타맙(예를 들어, 투사미타맙 라브탄신), 디시타맙(예를 들어, 디시타맙 베도틴), 텔리소투주맙 베도틴(ABBV-399), AGS-16C3F, ASG-22ME, AGS67E, AMG172, AMG575, BAY1129980, BAY1187982, BAY94-9343, GSK2857916, Humax-TF-ADC, IMGN289, IMGN151, IMGN529, IMGN632, IMGN853, IMGC936, LOP628, PCA062, MDX-1203 (BMS936561), MEDI-547, PF-06263507, PF-

06647020, PF-06647263, PF-06664178, RG7450, RG7458, RG7598, SAR566658, SGN-CD19A, SGN-CD33A, SGN-CD70A, SGN-LIV1A, SYD985, DS-7300, XMT-1660, IMMU-130 및 IMMU-140를 포함한다. 병용투여될 수 있는 ADC는, 예를 들어 문헌[Lambert, *et al.*, *Adv Ther* (2017) 34:1015-1035] 및 문헌[de Goeij, *Current Opinion in Immunology* (2016) 40:14-23]에 기재되어 있다.

[0303] 약물 결합 항체, 이의 단편, 또는 항체 모방체에 접합될 수 있는 예시적인 치료제(예를 들어, 항암제 또는 항종양제)에는 비제한적으로, 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE), 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF), 칼리키아마이신, 안사미토신, 메이탄신 또는 이의 유사체(예를 들어, 메르탄신/엠탄신(DM1), 라브탄신/소라브탄신(DM4)), 안트라실린(예를 들어, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신), 피롤로벤조다이아제핀(PBD) DNA 가교결합제 SC-DR002(D6.5), 듀오카르마이신, 미세소관 억제제(MTI)(예를 들어, 탁산, 빈카 알칼로이드, 에포틸론), 피롤로벤조다이아제핀(PBD) 또는 이의 이량체, 듀오카르마이신(A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065), 및 본원에 기재된 다른 항암제 또는 항종양제가 포함된다. 일부 실시 형태에서, 약물 결합 항체에 접합되는 치료제는 토포아이소머라제 I 저해제(예를 들어, 캄프토테신 유사체, 예컨대 이리노테칸 또는 이의 활성 대사산물 SN38)이다. 일부 실시 형태에서, 약물 결합 항체, 이의 단편 또는 항체 모방체에 접합될 수 있는 치료제(예를 들어, 항암제 또는 항종양제)는 면역 체크포인트 저해제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 접합된 면역 체크포인트 저해제는 CD274(PDL1, PD-L1), 프로그램 세포사 1(PDCD1, PD1, PD-1) 또는 CTLA4의 접합된 소분자 저해제이다. 일부 실시 형태에서, CD274 또는 PDCD1의 접합된 소분자 저해제는 GS-4224, GS-4416, INCB086550 및 MAX10181로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, CTLA4의 접합된 소분자 저해제는 BPI-002를 포함한다.

[0304] 일부 실시 형태에서, 병용투여될 수 있는 ADC에는 종양 관련 칼슘 신호전달물질 2(TROP-2; TACSTD2; EGP-1; NCBI 유전자 번호 4070)를 표적으로 하는 항체가 포함된다. 예시적인 항 TROP-2 항체에는 TROP2-XPAT(Amunix), BAT-8003(Bio-Thera Solutions), TROP-2-IR700(Chiome Bioscience), 다토포타맙 데룩스테칸(Daiichi Sankyo, AstraZeneca), GQ-1003(Genequantum Healthcare, Samsung BioLogics), DAC-002(Hangzhou DAC Biotech, Shanghai Junshi Biosciences), 사시투주맙 고비테칸(Gilead Sciences), E1-3s(Immunomedics/Gilead, IBC Pharmaceuticals), TROP2-TRACTr(Janux Therapeutics), LIV-2008(LivTech/Chiome, Yakult Honsha, Shanghai Henlius BioTech), LIV-2008b(LivTech/Chiome), 항 TROP-2a(Oncoxx), 항 TROP-2b(Oncoxx), OXG-64(Oncoxx), OXS-55(Oncoxx), 인간화 항 Trop2-SN38 항체 복합체(Shanghai Escugen Biotechnology, TOT Biopharma), 항 Trop2 항체-CLB-SN-38 복합체(Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical), SKB-264(Sichuan Kelun Pharmaceutical/Klus Pharma), TROP2-Ab8(Abmart), Trop2-IgG(Nanjing Medical University(NMU)), 90Y-DTPA-AF650(Peking University First Hospital), hRS7-CM(SynAffix), 89Zr-DFO-AF650(University of Wisconsin-Madison), 항 Trop2 항체(Mediterranea Theranostic, LegoChem Biosciences), KD-065(Nanjing KAEDI Biotech), 및 WO2020016662(Abmart), WO2020249063(Bio-Thera Solutions), US20190048095(Bio-Thera Solutions), WO2013077458(LivTech/Chiome), EP20110783675(Chiome), WO2015098099(Daiichi Sankyo), WO2017002776(Daiichi Sankyo), WO2020130125(Daiichi Sankyo), WO2020240467(Daiichi Sankyo), US2021093730(Daiichi Sankyo), US9850312(Daiichi Sankyo), CN112321715(Biosion), US2006193865(Immunomedics/Gilead), WO2011068845(Immunomedics/Gilead), US2016296633(Immunomedics/Gilead), US2017021017(Immunomedics/Gilead), US2017209594(Immunomedics/Gilead), US2017274093(Immunomedics/Gilead), US2018110772(Immunomedics/Gilead), US2018185351(Immunomedics/Gilead), US2018271992(Immunomedics/Gilead), WO2018217227(Immunomedics/Gilead), US2019248917(Immunomedics/Gilead), CN111534585(Immunomedics/Gilead), US2021093730(Immunomedics/Gilead), US2021069343(Immunomedics/Gilead), US8435539(Immunomedics/Gilead), US8435529(Immunomedics/Gilead), US9492566(Immunomedics/Gilead), WO2003074566(Gilead), WO2020257648(Gilead), US2013039861(Gilead), WO2014163684(Gilead), US9427464(LivTech/Chiome), US10501555(Abruzzo Theranostic/Oncoxx), WO2018036428(Sichuan Kelun Pharma), WO2013068946(Pfizer), WO2007095749(Roche) 및 WO2020094670(SynAffix)에 기재된 것들이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 항 Trop-2 항체는 hRS7, Trop-2-XPAT 및 BAT-8003로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 항 Trop-2 항체는 hRS7이다. 일부 실시 형태에서, hRS7은 본 명세서에 참고로 포함되는 미국 특허 제7,238,785호; 제7,517,964호 및 제8,084,583호에 개시된 바와 같다. 일부 실시 형태에서, 항체-약물 복합체는 링커에 의해 연결된 항 Trop-2 항체 및 항암제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 링커는 미국 특허 제7,999,083호에 개시된 링커를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 링커는 CL2A이다. 일부 실시 형태에서, 항체-약물 복합체의 약물 부분

은 화학치료제이다. 일부 실시 형태에서, 화학치료제는 독소루비신(DOX), 에피루비신, 모르폴리노독소루비신(모르폴리노-DOX), 시아노모르폴리노독소루비신(시아노모르폴리노-DOX), 2-피롤리노-독소루비신(2-PDOX), CPT, 10-하이드록시캄프토테신, SN-38, 토포테칸, 루르토테칸(lurtotecan), 9-아미노캄프토테신, 9-니트로캄프토테신, 탁산, 겔다나마이신(geldanamycin), 안사마이신(ansamycin) 및 에포틸론으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 화학요법제 부분은 SN-38이다. 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 사시투주맙 고비테칸과 함께 투여된다.

[0305] 일부 실시 형태에서, 병용투여될 수 있는 ADC에는 암배아항원 관련 세포 접착 분자 1(CEACAM1; CD66a; NCBI 유전자 번호 634)을 표적으로 하는 항체가 포함된다. 일부 실시 형태에서, CEACAM1 항체는 hMN-14(예를 들어, WO1996011013에 기재된 바와 같음)이다. 일부 실시 형태에서, CEACAM1-ADC는 WO2010093395호에 기재된 바와 같다(항 CEACAM-1-CL2A-SN38). 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 CEACAM1-ADC IMMU-130과 함께 투여된다.

[0306] 일부 실시 형태에서, 병용투여될 수 있는 ADC에는, 인간 백혈구 항원 복합체(HLA-DR)에 의해 인코딩되는 MHC 클래스 II 세포 표면 수용체를 표적으로 하는 항체가 포함된다. 일부 실시 형태에서, HLA-DR 항체는 hL243(예를 들어, WO2006094192호에 기재된 바와 같음)이다. 일부 실시 형태에서, HLA-DR-ADC는 WO2010093395호에 기재된 바와 같다(항 HLA-DR-CL2A-SN38). 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 HLA-DR-ADC IMMU-140과 함께 투여된다.

[0307] *암 유전자 치료법 및 세포 치료법*

[0308] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 암 유전자 치료법 및 세포 치료법과 함께 투여된다. 암 유전자 치료법 및 세포 치료법은 돌연변이 또는 개변 유전자를 대체하기 위한 암세포에의 정상 유전자의 삽입; 돌연변이 유전자를 침묵시키기 위한 유전자 변형; 암 세포를 직접 사멸시키기 위한 유전적 접근법; (환자의 자체 면역계의 대부분을 대체하여 암 세포에 대한 면역 반응을 향상시키거나, 환자의 자체 면역계(T 세포 또는 자연 살해 세포)를 활성화하여 암 세포를 살해하거나, 암 세포를 발견하고 살해하도록 설계된 면역세포의 주입을 포함함); 세포 활성을 변형시켜 암에 대한 내인성 면역 반응을 추가로 변경시키는 유전적 접근법을 포함한다.

[0309] *세포 치료법*

[0310] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 1종 이상의 세포 치료법과 함께 투여된다. 예시적인 세포 치료법은 제한 없이 자연 살해(NK) 세포, NK-T 세포, T 세포, 사이토카인 유도 살해(CIK) 세포, 대식세포(MAC), 종양침윤림프구(TIL) 및/또는 수지상세포(DC) 집단 중 하나 이상의 병용투여를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 세포 치료법은 예를 들어, 알파/베타 TCR T 세포, 감마/델타 TCR T 세포, 조절 T(Treg) 세포 및/또는 TRuC™ T 세포 집단을 병용투여하는 T 세포 치료법을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 세포 치료법은 예를 들어, NK-92 세포를 병용투여하는 NK 세포 치료법을 포함한다. 필요에 따라, 세포 치료법은 대상에 대해 자가, 동계, 또는 동종이계인 세포의 병용투여를 수반할 수 있다.

[0311] 일부 실시 형태에서, 세포 치료법은 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 세포를 병용투여하는 것을 포함한다. 이러한 치료법에서, 면역 이펙터 세포의 집단은 CAR을 발현하도록 조작되며, CAR은 종양 항원 결합 도메인을 포함한다. T 세포 치료법에서, T 세포 수용체(TCR)는 종양 세포의 표면 상에 제시된 종양 유래 펩티드를 표적화하도록 조작된다.

[0312] CAR의 구조와 관련하여, 일부 실시 형태에서, CAR은 항원 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 세포내 도메인은 1차 신호전달 도메인, 공자극 도메인, 또는 1차 신호전달 도메인과 공자극 도메인 둘 다를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 1차 신호전달 도메인은 CD3 제타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, 공통 FcR 감마(FCERIG), FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD79a, CD79b, Fc감마 RIIa, DAP10 및 DAP12로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질의 기능성 신호전달 도메인을 포함한다.

[0313] 일부 실시 형태에서, 공자극 도메인은 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRFI), CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1A(NCBI 유전자 번호 909), CD1B(NCBI 유전자 번호 910), CD1C(NCBI 유전자 번호 911), CD1D(NCBI 유전자 번호 912), CD1E(NCBI 유전자 번호 913), ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2(CD18, LFA-1), ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1(CD226),

SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 및 NKG2D로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질의 기능성 도메인을 포함한다.

[0314] 일부 실시 형태에서, 막관통 도메인은 T 세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 사슬, CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, ICOS(CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM(LIGHTR), SLAMF7, NKp80(KLRF1), CD160, CD19, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1A, CD1B, CD1C, CD1D, CD1E, ITGAE, CD103, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2(LFA-1, CD18), ITGB7, TNFR2, DNAM1(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(TACTILE), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D 및 NKG2C로 이루어지는 군으로부터 선택되는 단백질의 막관통 도메인을 포함한다.

[0315] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR 또는 CAR 항원 결합 도메인 또는 면역요법제(예를 들어, 단일특이적 또는 다중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편 또는 항체 모방체)는 종양 관련 항원(TAA)에 결합한다. 일부 실시 형태에서, 종양 관련 항원은 CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1(CD2 서브세트 1, CRACC, SLAMF7, CD319, 및 19A24로도 지칭됨); C형 렉틴 유사 분자-1(CLL-1 또는 CLECLI); CD33; 표피 성장 인자 수용체 변이체 III(EGFRvlll); 강글리오시드 G2(GD2); 강글리오시드 GD3(αNeuSAc(2-8)αNeuSAc(2-3)βDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer); 강글리오시드 GM3(αNeuSAc(2-3)βDGalp(1-4)βDGlcp(1-1)Cer); TNF 수용체 수퍼패밀리 구성원 17(TNFRSF17, BCMA); Tn 항원((Tn Ag) 또는 (GaINAcu-Ser/Thr)); 전립선 특이적 막 항원(PSMA); 수용체 티로신 키나제 유사 고아 수용체 1(RORI); 종양 관련 당단백질 72(TAG72); CD38; CD44v6; 암배아항원(CEA); 상피세포 접착 분자(EPCAM); B7H3(CD276); KIT(CD117); 인터류킨-13 수용체 서브유닛 알파-2(IL-13Ra2 또는 CD213A2); 메소텔린; 인터류킨 11 수용체 알파(IL-11Ra); 전립선 줄기세포 항원(PSCA); 프로테아제 세린 21(테스티신(Testisin) 또는 PRSS21); 혈관내피 성장 인자 수용체 2(VEGFR2); 루이스(Y)항원; CD24; 혈소판 유래 성장 인자 수용체 베타(PDGFR-베타); 단계 특이적 배아 항원-4(SSEA-4); CD20; 델타 유사 3(DLL3); 폴레이트 수용체 알파; 수용체 티로신 단백질 키나제, ERBB2(Her2/neu); 세포 표면 관련 뮤신 1(MUC1); 표피성장 인자 수용체(EGFR); 신경세포 접착 분자(NCAM); 프로스타제; 전립선 산성 포스파타제(PAP); 연장 인자 2 돌연변이형(ELF2M); 에프린 B2; 섬유아세포 활성화 단백질 알파(FAP); 인슐린 유사 성장 인자 1 수용체(IGF-I 수용체), 탄산탈수효소 IX(CAIX); 프로테아좀(프로좀, 마크로파인) 서브유닛, 베타 타입, 9(LMP2); 당단백질 100(gp100); 절단점 클러스터 영역(BCR) 및 아벨손(Abelson) 뮤린 백혈병 바이러스 종양유전자 호몰로그 1(Abl)(bcr-abl)로 이루어진 종양유전자 융합 단백질; 티로시나제; 에프린 A형 수용체 2(EphA2); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 접착 분자(sLe); 트랜스글루타미나제 5(TGS5); 고분자량 흑색종 관련 항원(HMWMAA); o-아세틸-GD2 강글리오시드(OAcGD2); 폴레이트 수용체 베타; 종양 내피 마커 1(TEM1/CD248); 종양 내피 마커 7 관련(TEM7R); 전립선의 6개의 막관통 상피 항원 I(STEAP1); 클라우딘 6(CLDN6); 갑상선 자극 호르몬 수용체(TSHR); G 단백질 결합 수용체 클래스 C 그룹 5, 구성원 D(GPRCSD); 염색체 X 오픈 리딩 프레임 61(CXORF61); CD97; CD179a; 역형성 림프종 키나제(ALK); 폴리시알산; 태반 특이적 1(PLAC1); globoH 글리코세라미드의 육당질 부분(GloboH); 유선 분화 항원(NY-BR-1); 우로플라킨(uroplakin) 2(UPK2); A형 간염 바이러스 세포 수용체 1(HAVCR1); 아드레날린수용체 베타 3(ADRB3); 파넥신(pannexin) 3(PANX3); G 단백질 결합 수용체 20(GPR20); 림프구 항원 6 복합체, 유전자좌 K 9(LY6K); 후각 수용체 51E2(ORS IE2); TCR 감마 대체 리딩 프레임 단백질(TARP); 빌름스(Wilms) 종양 단백질(WT1); 암/고환 항원 1(NY-ESO-1); 암/고환 항원 2(LAGE-la); 흑색종 관련 항원 1(MAGE-A1); 염색체 12p 상에 위치한, ETS 전위-변이체 유전자 6(ETV6-AML); 정자 단백질 17(SPA17); X 항원 패밀리, 구성원 1A(XAGE1); 안지오포이에틴 결합 세포 표면 수용체 2(Tie 2); 흑색종 암 고환 항원-1(MADCT-1); 흑색종 암 고환 항원-2(MAD-CT-2); fos 관련 항원 1; 종양 단백질 p53(p53); p53 돌연변이체; 프로스테인(prostein); 서바이빈; 텔로머라제; 전립선암 종양 항원-1(PCTA-1 또는 갈렉틴 8), T 세포에 의해 인식되는 흑색종 항원 1(MelanA 또는 MARTI); 래트 육종(Ras) 돌연변이체; 인간 텔로머라제 역전사효소(hTERT); 육종 전위 절단점; 흑색종 아폽토시스 저해제(ML-IAP); ERG(막관통 프로테아제, 세린 2(TMPRSS2) ETS 융합 유전자); N-아세틸 글루코사미닐-트랜스퍼라제 V(NA17); 쌍을 이룬 박스 단백질 Pax-3(PAX3); 안드로겐 수용체; 사이클린 B1;v-myc 조류 골수세포종 바이러스 종양유전자 신경모세포종 유래 호몰로그(MYCN); ras 동족체 패밀리 구성원 C(RhoC); 티로시나제 관련 단백질 2(TRP-2); 사이토크롬 P450 1B1(CYP IBI); CCCTC 결합 인자(아연 핑거 단백질) 유사 단백질(BORIS 또는 각인 부위 조절인자의 형제(Brother of the Regulator of Imprinted Sites)), T 세포에 의해 인

식되는 편평세포 암종 항원 3(SART3); 쌍을 이룬 박스 단백질 Pax-5(PAX5); 프로아크로신(proacrosin) 결합 단백질 sp32(OY-TES I); 림프구 특이적 단백질 티로신 키나제(LCK); A 키나제 고정 단백질 4(AKAP-4); 윤활막 육종, X 절단점 2(SSX2); 최종당화산물의 수용체(RAGE-I); 신장 유비퀴터스 1(RUI); 신장 유비퀴터스 2(RU2); 레구마인(legumain); 인간 유두종바이러스 E6(HPV E6); 인간 유두종바이러스 E7(HPV E7); 장 카르복실 에스테라제; 돌연변이된 열충격 단백질 70-2(mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; 백혈구 관련 면역글로불린 유사 수용체 1(LAIRI); IgA 수용체의 Fc 단편(FCAR 또는 CD89); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 서브패밀리 A 구성원 2(LILRA2); CD300 분자 유사 패밀리 구성원 f(CD300LF); C형 렉틴 도메인 패밀리 12 구성원 A(CLEC12A); 골수 간질세포 항원 2(BST2); EGF 유사 모듈 함유 뮤신 유사 호르몬 수용체 유사 2(EMR2); 림프구 항원 75(LY75); 글리피칸-3(GPC3); Fc 수용체 유사 5(FCRL5); 및 면역글로불린 람다-유사 폴리펩티드 1(IGLL 1)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 표적은 MHC에 제시된 종양 관련 항원의 에피토프이다.

[0316] 일부 실시 형태에서, 종양 항원은 CD150, 5T4, ActRIIA, B7, TNF 수용체 수퍼패밀리 구성원 17(TNFRSF17, BCMA), CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, ED-B 피브로넥틴, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHa2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, 조합형 HER1-HER2, 조합형 HER2-HER3, HERV-K, HIV-1 외피 당단백질 gp120, HIV-1 외피 당단백질 gp41, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11R알파, IL-13R-알파2, IL-2, IL-22R-알파, IL-6, IL-6R, Ia, Ii, L1-CAM, L1-세포 접착 분자, 루이스 Y, L1-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, NKG2C 리간드, NKG2D 리간드, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1(DR4), TRAIL-R2(DR5), VEGF, VEGFR2, WT-I, G-단백질 결합 수용체, 알파태아단백질(AFP), 혈관형성 인자, 외인성 동족 결합 분자(ExoCBM), 종양유전자 생성물, 항-폴레이트 수용체, c-Met, 암배아 항원(CEA), 사이클린(D 1), 에프린 B2, 상피 종양 항원, 에스트로겐 수용체, 태아 아세틸콜린 e 수용체, 폴레이트 결합 단백질, gp100, B형 간염 표면 항원, 카파 사슬, 카파 경쇄, kdr, 람다 사슬, 리빈, 흑색종-관련 항원, 메소텔린, 마우스 이중 미소 2 상동체(MDM2), 뮤신 16(MUC16), 돌연변이화 p53, 돌연변이화 ras, 괴사 항원, 종양태아 항원, ROR2, 프로게스테론 수용체, 전립선 특이적 항원, tEGFR, 테나신, P2-마이크로지오불린, Fc 수용체-유사 5(FcRL5)로부터 선택된다.

[0317] 일부 실시 형태에서, 항원 결합 도메인은 주조직적합성 복합체(MHC) 분자에 제시된 표적 또는 종양 관련 항원(TAA)의 에피토프에 결합한다. 일부 실시 형태에서, TAA는 암 고환 항원이다. 일부 실시 형태에서, 암 고환 항원은 아크로신 결합 단백질(ACRBP; CT23, OY-TES-1, SP32; NCBI 유전자 번호 84519), 알파 태아단백질(AFP; AFPD, FETA, HPAFP; NCBI 유전자 번호 174); A 키나제 고정 단백질 4(AKAP4; AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p82; NCBI 유전자 번호 8852), ATPase 패밀리 AAA 도메인 함유 2(ATAD2; ANCCA, CT137, PRO2000; NCBI 유전자 번호 29028), 동원체 스캐폴드 1(KNL1; AF15Q14, CASC5, CT29, D40, MCPH4, PPP1R55, Spc7, hKNL-1, hSpc105; NCBI 유전자 번호 57082), 중심체 단백질 55(CEP55; C10orf3, CT111, MARCH, URCC6; NCBI 유전자 번호 55165), 암/고환 항원 1A(CTAG1A; ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1; NCBI 유전자 번호 246100), 암/고환 항원 1B(CTAG1B; CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1; NCBI 유전자 번호 1485), 암/고환 항원 2(CTAG2; CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B; NCBI 유전자 번호 30848), CCCTC 결합 인자 유사(CTCFL; BORIS, CT27, CTCF-T, HMGB1L1, dJ579F20.2; NCBI 유전자 번호 140690), 카테닌 알파 2(CTNNA2; CAP-R, CAPR, CDCBM9, CT114, CTNR; NCBI 유전자 번호 1496), 암/고환 항원 83(CT83; CXorf61, KK-LC-1, KKLC1; NCBI 유전자 번호 203413), 사이클린 A1(CCNA1; CT146; NCBI 유전자 번호 8900), DEAD-박스 헬리카제 43(DDX43; CT13, HAGE; NCBI 유전자 번호 55510), 발달 만능성 관련 2(DPPA2; CT100, ECAT15-2, PESCRG1; NCBI 유전자 번호 151871), 태아 및 성인 고환 발현 1(FATE1; CT43, FATE; NCBI 유전자 번호 89885), FMR1 이웃(FMR1NB; CT37, NY-SAR-35, NYSAR35; NCBI 유전자 번호 158521), HORMA 도메인 함유 1(HORMAD1; CT46, NOHMA; NCBI 유전자 번호 84072), 인슐린 유사 성장 인자 2 mRNA 결합 단백질 3(IGF2BP3; CT98, IMP-3, IMP3, KOC, KOC1, VICKZ3; NCBI 유전자 번호 10643), 류신 지퍼 단백질 4(LUZP4; CT-28, CT-8, CT28, HOM-TES-85; NCBI 유전자 번호 51213), 림프구 항원 6 패밀리 구성원 K(LY6K; CT97, HSJ001348, URLC10, ly-6K; NCBI 유전자 번호 54742), 마엘스트롬 정자발생 트랜스포존 사일런서(maelstrom spermatogenic transposon silencer)(MAEL; CT128, SPATA35; NCBI 유전자 번호 84944), MAGE 패밀리 구성원 A1(MAGEA1; CT1.1, MAGE1; NCBI 유전자 번호 4100); MAGE 패밀리 구성원 A3(MAGEA3; CT1.3, HIP8, HYPD, MAGE3, MAGEA6; NCBI 유전자 번호 4102); MAGE 패밀리 구성원 A4(MAGEA4; CT1.4, MAGE-41, MAGE-X2, MAGE4, MAGE4A, MAGE4B; NCBI 유전자 번호 4103); MAGE 패밀리 구성원 A11(MAGEA11; CT1.11, MAGE-11, MAGE11, MAGEA-11; NCBI 유전자

번호 4110); MAGE 패밀리 구성원 C1(MAGEC1; CT7, CT7.1; NCBI 유전자 번호 9947); MAGE 패밀리 구성원 C2(MAGEC2; CT10, HCA587, MAGEE1; NCBI 유전자 번호 51438); MAGE 패밀리 구성원 D1(MAGED1; DLXIN-1, NRAGE; NCBI 유전자 번호 9500); MAGE 패밀리 구성원 D2(MAGED2; 11B6, BARTS5, BCG-1, BCG1, HCA10, MAGE-D2; NCBI 유전자 번호 10916), 키네신 패밀리 구성원 20B(KIF20B; CT90, KRMP1, MPHOSPH1, MPP-1, MPP1; NCBI 유전자 번호 9585), NDC80 동원체 복합체의 NUF2 구성요소(NUF2; CDCA1, CT106, NUF2R; NCBI 유전자 번호 83540), 핵 RNA 방출 인자 2(NXF2; CT39, TAPL-2, TCP11X2; NCBI 유전자 번호 56001), PAS 도메인 함유 억제제 1(PASD1; CT63, CT64, OXTES1; NCBI 유전자 번호 139135), PDZ 결합 키나제(PBK; CT84, HEL164, Nori-3, SPK, TOPK; NCBI 유전자 번호 55872), piwi 유사 RNA 매개 유전자 침묵 2(PIWIL2; CT80, HILI, PIWIL1L, mili; NCBI 유전자 번호 55124), 흑색종에서 우선적으로 발현되는 항원(PRAME; CT130, MAPE, OIP-4, OIP4; NCBI 유전자 번호 23532), 정자 관련 항원 9(SPAG9; CT89, HLC-6, HLC4, HLC6, JIP-4, JIP4, JLP, PHET, PIG6; NCBI 유전자 번호 9043), 핵과 관련된 정자 단백질, X-연관, 패밀리 구성원 A1(SPANXA1; CT11.1, CT11.3, NAP-X, SPAN-X, SPAN-Xa, SPAN-Xb, SPANX, SPANX-A; NCBI 유전자 번호 30014), SPANX 패밀리 구성원 A2(SPANXA2; CT11.1, CT11.3, SPANX, SPANX-A, SPANX-C, SPANXA, SPANXC; NCBI 유전자 번호 728712), SPANX 패밀리 구성원 C(SPANXC; CT11.3, CTp11, SPANX-C, SPANX-E, SPANXE; NCBI 유전자 번호 64663), SPANX 패밀리 구성원 D(SPANXD; CT11.3, CT11.4, SPANX-C, SPANX-D, SPANX-E, SPANXC, SPANXE, dJ171K16.1; NCBI 유전자 번호 64648), SSX 패밀리 구성원 1(SSX1; CT5.1, SSRC; NCBI 유전자 번호 6756), SSX 패밀리 구성원 2(SSX2; CT5.2, CT5.2A, HD21, HOM-MEL-40, SSX; NCBI 유전자 번호 6757), 연접실 복합체 단백질 3(SYCP3; COR1, RPRGL4, SCP3, SPGF4; NCBI 유전자 번호 50511), 고환 발현 14, 세포간 브릿지 형성 인자(TEX14; CT113, SPGF23; NCBI 유전자 번호 56155), 전사 인자 Dp 패밀리 구성원 3(TFDP3; CT30, DP4, HCA661; NCBI 유전자 번호 51270), 세린 프로테아제 50(PRSS50; CT20, TSP50; NCBI 유전자 번호 29122), TTK 단백질 키나제(TTK; CT96, ESK, MPH1, MPS1, MPS1L1, PYT; NCBI 유전자 번호 7272) 및 아연 핑거 단백질 165(ZNF165; CT53, LD65, ZSCAN7; NCBI 유전자 번호 7718)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 주조직적합성 복합체(MHC) 분자에 제시된 암 고환 항원의 에피토프에 결합하는 T 세포 수용체(TCR)와 TCR 유사 항체는 당업계에 알려져 있으며, 본원에 기재된 이종이량체에 사용될 수 있다. 신생물과 관련된 암 고환 항원은, 예를 들어, 문헌[Gibbs, *et al., Trends Cancer* 2018 Oct;4(10):701-712] 및 cta.lncc.br/index.php의 CT 데이터베이스 웹사이트에 요약되어 있다. MHC에 제시된 NY-ESO-1의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR 및 TCR 유사 항체는, 예를 들어, 문헌[Stewart-Jones, *et al., Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Apr 7;106(14):5784-8]; WO2005113595호, WO2006031221호, WO2010106431호, WO2016177339호, WO2016210365호, WO2017044661호, WO2017076308호, WO2017109496호, WO2018132739호, WO2019084538호, WO2019162043호, WO2020086158호 및 WO2020086647호에 기재되어 있다. MHC에 제시된 PRAME의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR과 TCR 유사 항체는 예를 들어 WO2011062634호, WO2016142783호, WO2016191246호, WO2018172533호, WO2018234319호 및 WO2019109821호에 기재되어 있다. MHC에 제시된 MAGE 변이체의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR과 TCR 유사 항체는 예를 들어 WO2007032255호, WO2012054825호, WO2013039889호, WO2013041865호, WO2014118236호, WO2016055785호, WO2017174822호, WO2017174823호, WO2017174824호, WO2017175006호, WO2018097951호, WO2018170338호, WO2018225732호 및 WO2019204683호에 기재되어 있다. MHC에 제시된 알파 태아단백질(AFP)의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR과 TCR 유사 항체는 예를 들어 WO2015011450호에 기재되어 있다. MHC에 제시된 SSX2의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR과 TCR 유사 항체는 예를 들어 WO2020063488호에 기재되어 있다. MHC에 제시된 KK-LC-1(CT83)의 에피토프에 결합하는 예시적인 TCR과 TCR 유사 항체는 예를 들어 WO2017189254호에 기재되어 있다.

[0318] 세포 치료법의 예는 알겐판투셀(Algenpantucel)-L, 시푸류셀(Sipuleucel)-T, (BPX-501) 리보겐렉류셀(rivogenlecleucel) US9089520호, WO2016100236호, AU-105, ACTR-087, 활성화된 동종이계 자연 살해세포 CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, LFU-835 조혈 줄기세포, 이밀렉류셀(Imilecleucel)-T, 발타류셀(baltaleucel)-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, FT-1050 처리된 골수 줄기세포 치료법, CD4CARNK-92 세포, CryoStim, AlloStim, 렌티바이러스 형질도입된 huCART-meso 세포, CART-22 세포, EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T 세포, 자가 4H11-28z/fIL-12/EFGRt T 세포, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOc259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602 및 CSG-005를 포함한다.

[0319] 일부 실시 형태에서, 병용투여되는 1종 이상의 추가의 치료제는 이의 작용 메커니즘에 따라, 예를 들어 하기 군으로 분류될 수 있다:

[0320] • 아데노신 데아미나제를 표적으로 하는 제제, 예컨대 펜토스타틴 또는 클라드리빈;

[0321] • ATM을 표적으로 하는 제제, 예컨대 AZD1390;

[0322] • MET를 표적으로 하는 제제, 예컨대 사볼리티닙(savolitinib), 캅마티닙(capmatinib), 테포티닙(tepotinib), ABT-700, AG213, JNJ-38877618(OMO-1), 메레스티닙(merestinib), HQP-8361, BMS-817378 또는 TAS-115;

[0323] • 미토겐 활성화 단백질 키나제를 표적으로 하는 제제, 예컨대 안트로퀴노놀, 비니메티닙, 코비메티닙, 셀루메티닙, 트라메티닙, 우프로세르팁, 미르다메티닙(PD-0325901), 피마세르팁, 레파메티닙, 또는 WO2011008709, WO2013112741, WO2006124944, WO2006124692, WO2014064215, WO2018005435, 문헌[Zhou, et al., Cancer Lett. 2017 Nov 1, 408:130-137], 문헌[Teli, et al., J Enzyme Inhib Med Chem. (2012) 27(4):558-70]; 문헌[Gangwall, et al., Curr Top Med Chem. (2013) 13(9):1015-35]; 문헌[Wu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2009) 19(13):3485-8]; 문헌[Kaila, et al., Bioorg Med Chem. (2007) 15(19):6425-42]; 또는 문헌[Hu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2011) 21(16):4758-61]에 개시된 화합물;

[0324] • 티미딘 키나제를 표적으로 하는 제제, 예컨대 아글라티마젠 베사데노벡(aglatimagene besadenovec)(ProstAtak, PancAtak, GliAtak, GMCI 또는 AdV-tk);

[0325] • 인터류킨 경로를 표적으로 하는 제제, 예컨대 페길로데카킨(pegilodecakin)(AM-0010)(페그 IL10), CA-4948(IRAK4 저해제);

[0326] • 사이토크롬 P450 패밀리 구성원을 표적으로 하는 제제, 예컨대 레트로졸, 아나스트로졸, 아미노글루테티미드, 메게스트롤 아세테이트(MEGACE®), 엑세메스탄, 포르메스탄, 파드로졸, 보로졸(RIVISOR®), 레트로졸(FEMARA®) 또는 아나스트로졸(ARIMIDEX®);

[0327] • CD73을 표적으로 하는 제제, 예컨대 CD73 저해제(예를 들어, 켐리클루스타트(quemliclustat)(AB680)) 또는 항 CD73 항체(예를 들어, 올레클루맙);

[0328] • DKK3을 표적으로 하는 제제, 예컨대 MTG-201;

[0329] • EEF1A2를 표적으로 하는 제제, 예컨대 플리티뎁신(plitidepsin);

[0330] • EIF4A1을 표적으로 하는 제제, 예컨대 로히니팁(rohinitib);

[0331] • 엔도글린을 표적으로 하는 제제, 예컨대 TRC105(카로툭시맙(carotuximab));

[0332] • 엑스포틴-1을 표적으로 하는 제제, 예컨대 엘타넥소르(eltanexor);

[0333] • 지방산 아미드 하이드롤라제를 표적으로 하는 제제, 예컨대 WO2017160861에 개시된 화합물;

[0334] • 열충격 단백질 90 베타 패밀리 구성원 1을 표적으로 하는 제제, 예컨대 안로티닙(anlotinib);

[0335] • 락토트랜스페린을 표적으로 하는 제제, 예컨대 룩소테미티드(ruxotemitide)(LTX-315);

[0336] • 리실 옥시다제를 표적으로 하는 제제, 예컨대 US4965288, US4997854, US4943593, US5021456, US5059714, US5120764, US5182297, US5252608 또는 US20040248871에 개시된 화합물;

[0337] • MAGE 패밀리 구성원을 표적으로 하는 제제, 예컨대 KITE-718, MAGE-A10C796T 또는 MAGE-A10 TCR;

[0338] • MDM2를 표적으로 하는 제제, 예컨대 ALRN-6924, CMG-097, 밀라데메탄(milademetan) 모노토실레이트 일수화물(DS-3032b) 또는 AMG-232;

[0339] • MDM4를 표적으로 하는 제제, 예컨대 ALRN-6924;

[0340] • 멜란-A를 표적으로 하는 제제, 예컨대 MART-1 F5 TCR 조작된 PBMC;

[0341] • 메소텔린을 표적으로 하는 제제, 예컨대 CSG-MESO 또는 TC-210;

[0342] • METAP2를 표적으로 하는 제제, 예컨대 M8891 또는 APL-1202;

[0343] • NLRP3을 표적으로 하는 제제, 예컨대 BMS-986299;

[0344] • 옥소글루타레이트 데하이드로게나제를 표적으로 하는 제제, 예컨대 데비미스타트(devimistat)(CPI-613);

[0345] • 태반 성장인자를 표적으로 하는 제제, 예컨대 아플리베르셉트(aflibercept);

[0346] • SLC10A3을 표적으로 하는 제제, 예컨대 WO2015148954, WO2012082647 또는 WO2017160861에 개시된 화합물;

[0347] • 형질전환 성장인자 알파(TGFα)를 표적으로 하는 제제, 예컨대 WO2019103203에 개시된 화합물;

[0348] • 종양 단백질 p53을 표적으로 하는 제제, 예컨대 케베트린(kevetrin)(자극제);

[0349] • 혈관내피 성장인자 A를 표적으로 하는 제제, 예컨대 아플리베르셉트;

[0350] • 혈관내피 성장인자 수용체를 표적으로 하는 제제, 예컨대 프루퀸티닙(fruquintinib) 또는 MP0250;

[0351] • VISTA를 표적으로 하는 제제, 예컨대 CA-170 또는 HMBD-002;

[0352] • WEE1을 표적으로 하는 제제, 예컨대 아다보세르팁(adavosertib)(AZD-1775);

[0353] • ABL1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 이마티닙, 레바스티닙, 아스시미닙(asciminib) 또는 포나티닙(ICLUSIG®);

[0354] • 아데노신 수용체를 표적으로 하는 소분자 길항제, 예컨대 CPI-444, AZD-4635, 프렐라데난트(preladenant), 에트루마데난트(etrumadenant)(AB928) 또는 PBF-509;

[0355] • 아라키도네이트 5-리폭시게나제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 메클로페나메이트 나트륨 또는 질레우톤;

[0356] • ATR 세린/트레오닌 키나제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 BAY-937, 세랄라세르팁(ceralasertib)(AZD6738), AZD6783, VX-803 또는 VX-970(베르조세르팁(berzosertib));

[0357] • AXL 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 벰센티닙(bemcentinib)(BGB-324), SLC-0211 또는 길테리티닙(Axl/Flt3);

[0358] • 브루톤 티로신 키나제(BTK)를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 (S)-6-아미노-9-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-7-(4-페녹시페닐)-7H-퓨린-8(9H)-온, 아칼라브루티닙(ACP-196), 자누브루티닙(BGB-3111), CB988, 포셀티닙(poseltinib)(HM71224), 이브루티닙(Imbruvica), M-2951(에보브루티닙), 티라브루티닙(ONO-4059), 릴자브루티닙(rilzabrutinib)(PRN-1008), 스페브루티닙(CC-292), 베카브루티닙, ARQ-531(MK-1026), SHR-1459, DTRMWXHS-12 또는 TAS-5315;

[0359] • 신경영양 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 라로트렉티닙(larotrectinib), 엔트렉티닙(entrectinib) 또는 셀리트렉티닙(selitrectinib)(LOXO-195);

[0360] • ROS 원종양유전자 1, 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 엔트렉티닙, 레포트렉티닙(repotrectinib)(TPX-0005) 또는 롤라티닙(lorlatinib);

[0361] • SRC 원종양유전자, 비수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 VAL-201, 티르바니불린(tirbanibulin)(KX2-391) 또는 일기나티닙 말레에이트(NS-018);

[0362] • B세포 림프종 2를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 나비토클락스(navitoclax)(ABT-263), 베네토클락스(venetoclax)(ABT-199, RG-7601) 또는 AT-101(고시폴(gossypol));

[0363] • 브로모도메인 및 외부 도메인(BET) 브로모도메인 함유 단백질을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 ABBV-744, INCB-054329, INCB057643, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, NHWD-870, ODM-207, ZBC246, ZEN3694, CC-95775(FT-1101), 미베브레십(mivebresib), BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610 또는 GS-5829;

[0364] • 탄수화물 설포트랜스퍼라제 15를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 STNM-01;

[0365] • 탄산탈수효소를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 폴마콕시브, 아세타졸라미드 또는 메타졸라미드;

[0366] • 카테닌 베타 1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 CWP-291 또는 PRI-724;

[0367] • C-C 모티프 케모카인 수용체를 표적으로 하는 소분자 길항제, 예컨대 CCX-872, BMS-813160(CCR2/CCR5), 또는 MK-7690(비크리비록);

[0368] • C-X-C 모티프 케모카인 수용체(예를 들어, CXCR4)를 표적으로 하는 소분자 길항제, 예컨대 발릭사포르티드(balixafortide);

[0369] • 세레블론을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 아바도미드(avadomide)(CC-122), CC-92480, CC-90009 또는 이베르도미드(iberdomide);

[0370] • 체크포인트 키나제 1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 SRA737;

[0371] • 보체 성분을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 임프라임(Imprime) PGG(Biothera Pharmaceuticals);

[0372] • C-X-C 모티프 케모카인 리간드(예를 들어, CXCL12)를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 올랍테세드 페골(olaptesed pegol)(NOX-A12);

[0373] • 사이토크롬 P450 패밀리를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 ODM-209, LAE-201, 세비테로넬(seviteronel)(VT-464), CFG920, 아비라테론 또는 아비라테론 아세테이트;

[0374] • DEAD-박스 헬리카제 5를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 수피녹신(supinoxin)(RX-5902);

[0375] • DGK α를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 WO2021130638에 기재된 바와 같은 것들;

[0376] • 디아블로 IAP 결합 미토콘드리아 단백질을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 BI-891065;

[0377] • 다이하이드로폴레이트 환원효소를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 프랄라트렉세이트 또는 페메트렉세드 이나트륨;

[0378] • DNA 의존성 단백질 키나제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 MSC2490484A(네디세르팁(nedisertib)), VX-984, AsiDNA(DT-01), LXS-196 또는 소트라스타우린(sotrastaurin);

[0379] • MARCKS를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 BIO-11006;

[0380] • RIPK1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 GSK-3145094;

[0381] • Rho 관련 코일드 코일 함유 단백질 키나제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 AT13148 또는 KD025;

[0382] • DNA 토포아이소머라제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 이리노테칸, 피르테칸 페골(firtecan pegol) 또는 암루비신;

[0383] • 도파민 수용체 D2를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 ONC-201;

[0384] • DOT1 유사 히스톤 라이신 메틸트랜스퍼라제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 피노메토스타트(pinometostat)(EPZ-5676);

[0385] • EZH2를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 타제메토스타트(tazemetostat), CPI-1205 또는 PF-06821497;

[0386] • 지방산 신타제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 TVB-2640(Sagimet Biosciences);

[0387] • 섬유아세포 성장인자 수용체 2(FGFR2)를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 베마리투주맙(bemarituzumab)(FPA144);

[0388] • 집점 접착 키나제(FAK, PTK2)를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 VS-4718, 데팍티닙 또는 GSK2256098;

[0389] • 폴레이트 수용체 1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 프랄라트렉세이트;

[0390] • FOXM1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 티오스트렙톤(thiostrepton);

[0391] • 갈렉틴 3을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 벨라펙틴(belapectin)(GR-MD-02);

[0392] • 글루코코르티코이드 수용체를 표적으로 하는 소분자 길항제, 예컨대 렐라코릴란트(relacorilant)(CORT-125134);

[0393] • 글루타미나제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예를 들어 CB-839(텔라글레나스타트(telaglenastat)) 또는 비스-2-(5-페닐아세트아미도-1,3,4-티아다이아졸-2-일)에틸 설파이드(BPTES)이지만 이에 한정되지 않음;

[0394] • GNRHR을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 엘라골릭스(elagolix), 렐루골릭스(relugolix) 또는 데가렐릭스(degarelix);

[0395] • EPAS1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 벨주티판(belzutifan)(PT-2977(Merck & Co.));

[0396] • 아이소시트레이트 탈수소효소(NADP(+))를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 이보시데닙(ivosidenib)(AG-120), 보라시데닙(vorasidenib)(AG-881)(IDH1 및 IDH2), IDH-305 또는 에나시데닙(enasidenib)(AG-221);

[0397] • 라이신 데메틸라제 1A를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 CC-90011;

[0398] • MAPK 상호작용 세린/트레오닌 키나제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 토미보세르팁(tomivosertib)(eFT-508);

[0399] • 노치 수용체를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 AL-101(BMS-906024);

[0400] • 폴로 유사 키나제 1(PLK1)을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 볼라세르팁(volasertib) 또는 온반세르팁(onvansertib);

[0401] • 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제(PARP)를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 올라파립(olaparib)(MK7339), 루카파립(rucaparib), 벨리파립(veliparib), 탈라조파립(talazoparib), ABT-767, 파미파립(pamiparib)(BGB-290), 플루아졸레팔리(fluazolepali)(SHR-3162), 니라파립(niraparib)(JNJ-64091742), 스테노파립(stenoparib)(2X-121(e-7499)), 심미파립(simmiparib), IMP-4297, SC-10914, IDX-1197, HWH-340, CEP 9722, CEP-8983, E7016, 3-아미노벤즈아미드 또는 CK-102;

[0402] • 폴리콤 단백질 EED를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 MAK683;

[0403] • 포큐파인 O-아실트랜스퍼라제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 WNT-974;

[0404] • 프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 신타제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 HP-5000, 로르녹시캄, 케토롤락 트로메타민, 브롬페낙 나트륨, 오테나프록세술(otenaproxesul)(ATB-346), 모페졸락, GLY-230, TRK-700, 디클로페낙, 멜록시캄, 파레콕시브, 에토리콕시브, 셀레콕시브, AXS-06, 디클로페낙 칼륨, 개질((reformulated) 셀레콕시브(DRGT-46), AAT-076, 메이수오술리, 루미라콕시브, 멜록시캄, 발데콕시브, 잘토프로펜, 니메술리드, 아니트라자펜, 아프리콕시브, 시미콕시브, 데라콕시브, 플루미졸, 피로콕시브, 마바콕시브, 파미코그렐, 파레콕시브, 로베나콕시브, 로페콕시브, 루테카르핀, 틸마콕시브, 잘토프로펜 또는 임레콕시브;

[0405] • 단백질 아르기닌 N-메틸트랜스퍼라제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 MS203, PF-06939999, GSK3368715, 또는 GSK3326595;

[0406] • PTPN11을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 TNO155(SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630(SAR442720), 또는 WO2018172984 또는 WO2017211303에 개시된 화합물;

[0407] • 레티노산 수용체를 표적으로 하는 소분자 길항제, 예컨대 타미바로텐(tamibarotene)(SY-1425);

[0408] • 리보솜 단백질 S6 키나제 B1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 MSC2363318A;

[0409] • S100 칼슘 결합 단백질 A9를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 타스퀴니모드;

[0410] • 셀렉틴 E를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 우프롤레셀란(uproleselan) 나트륨(GMI-1271);

[0411] • SF3B1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 H3B-8800;

[0412] • 시르투인-3을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 YC8-02;

[0413] • SMO를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 소니데깁(sonidegib)(Odomzo®, 이전에는 LDE-225), 비스모데깁(vismodegib)(GDC-0449), 글라스데깁(glasdegib)(PF-04449913), 이트라코나졸(itraconazole), 파티데깁(patidegib) 또는 탈라데깁(taladegib);

[0414] • 소마토스타틴 수용체를 표적으로 하는 소분자 길항제, 예컨대 OPS-201;

[0415] • 스핑고신 키나제 2를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 오파가닙(opaganib)(Yeliva®, ABC294640);

[0416] • STAT3을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 나파부카신(napabucasin)(BBI-608);

[0417] • 탄키라제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 G007-LK 또는 스테노파립(2X-121(e-7499));

[0418] • TFGBR1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 갈루니세르팁(galunisertib), PF-06952229;

[0419] • 티미딜레이트 신타제를 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 이데트렉세드(idetrexed)(ONX-0801);

[0420] • 종양 단백질 p53을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 CMG-097;

[0421] • 발로신 함유 단백질을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 CB-5083;

[0422] • WT1을 표적으로 하는 소분자 저해제, 예컨대 옴비페피무트(ombipepimut)-S(DSP-7888);

[0423] • 아데노신 수용체를 표적으로 하는 소분자 작용제, 예컨대 나모데노손(namodenoson)(CF102);

[0424] • 아스파라기나제를 표적으로 하는 소분자 작용제(들), 예컨대 크리산타스파제(crisantaspase)(Erwinase®), GRASPA(ERY-001, ERY-ASP), 칼라스파르가제 페골(calaspargase pegol) 또는 페가스파르가제(pegaspargase);

[0425] • CCAAT 인핸서 결합 단백질 알파를 표적으로 하는 소분자 작용제, 예컨대 MTL-501;

[0426] • 사이토크롬 P450 패밀리를 표적으로 하는 소분자 작용제, 예컨대 미토탄;

[0427] • DExD/H-박스 헬리카제 58을 표적으로 하는 소분자 작용제, 예컨대 RGT-100;

[0428] • GNRHR을 표적으로 하는 소분자 작용제, 예컨대 류프로렐린(leuprorelin) 아세테이트, 류프로렐린 아세테이트 서방성 데포(ATRIGEL), 트립토렐린(triptorelin) 파모에이트 또는 고세렐린 아세테이트;

[0429] • GRB2를 표적으로 하는 소분자 작용제, 예컨대 프렉시게베르센(prexigebersen)(BP1001);

[0430] • NFE2L2를 표적으로 하는 소분자 작용제, 예컨대 오마벨록솔론(omaveloxolone)(RTA-408);

[0431] • NOD2를 표적으로 하는 소분자 작용제, 예컨대 미파무르티드(mifamurtide)(리포솜);

[0432] • RAR 관련 고아 수용체 감마를 표적으로 하는 소분자 작용제, 예컨대 신티로르곤(cintirorgon)(LYC-55716);

[0433] • 레티노산 수용체(RAR)를 표적으로 하는 소분자 작용제, 예컨대 트레티노인(tretinoin);

[0434] • STING1을 표적으로 하는 소분자 작용제, 예컨대 ADU-S100(MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 환상 GAMP(cGAMP) 또는 환상 다이-AMP;

[0435] • 갑상선 호르몬 수용체 베타를 표적으로 하는 소분자 작용제, 예컨대 레보티록신(levothyroxine) 나트륨;

[0436] • 종양괴사인자를 표적으로 하는 소분자 작용제, 예컨대 타소네르민(tasonermin);

[0437] • 바큘로바이러스 IAP 반복체 함유 5를 표적으로 하는 안티센스제, 예컨대 EZN-3042;

[0438] • GRB2를 표적으로 하는 안티센스제, 예컨대 프렉시게베르센;

[0439] • 열충격 단백질 27을 표적으로 하는 안티센스제, 예컨대 아파토르센(apatorsen);

[0440] • STAT3을 표적으로 하는 안티센스제, 예컨대 단바티르센(danvatirsen)(IONIS-STAT3-2.5Rx);

[0441] • C-C 모티프 케모카인 수용체를 표적으로 하는 유전자 요법, 예컨대 SB-728-T;

[0442] • 인터류킨을 표적으로 하는 유전자 요법, 예컨대 EGENE-001, 타보키노겐 텔세플라스미드(tavokinogene telseplasmid), 노가펜데킨(nogapendekin) 알파(ALT-803), NKTR-255, NIZ-985(hetIL-15), SAR441000 또는 MDNA-55;

[0443] • 클라우딘 18을 표적으로 하는 항체, 예컨대 클라우딕시맙(claudiximab);

[0444] • 클러스테린(clusterin)을 표적으로 하는 항체, 예컨대 AB-16B5;

[0445] • 보체 성분을 표적으로 하는 항체, 예컨대 라불리주맙(ravulizumab)(ALXN-1210);

[0446] • C-X-C 모티프 케모카인 리간드를 표적으로 하는 항체, 예컨대 BMS-986253(HuMax-Inflam);

[0447] • 델타 유사 표준 노치 리간드 4(DLL4)를 표적으로 하는 항체, 예컨대 뎀시주맙(demcizumab), 나비식시주맙(DLL4/VEGF);

[0448] • EPH 수용체 A3을 표적으로 하는 항체, 예컨대 피바투주맙(fibatuzumab)(KB-004);

[0449] • 상피 세포 접착 분자를 표적으로 하는 항체, 예컨대 오포르투주맙 모나톡스(VB4-845);

[0450] • 섬유아세포 성장인자를 표적으로 하는 항체, 예컨대 GAL-F2, B-701(보파타맙(vofatamab));

[0451] • 간세포 성장인자를 표적으로 하는 항체, 예컨대 MP-0250;

[0452] • 인터류킨을 표적으로 하는 항체, 예컨대 카나키누맙(canakinumab)(ACZ885), 게보키주맙(gevokizumab)(VPM087), CJM-112, 구셀쿠맙(guselkumab), 탈라코투주맙(talacotuzumab)(JNJ-56022473), 실툭시맙 또는 토실리주맙(tocilizumab);

[0453] • LRRC15를 표적으로 하는 항체, 예컨대 ABBV-085 또는 쿠사투주맙(cusatuzumab)(ARGX-110);

[0454] • 메소텔린을 표적으로 하는 항체, 예컨대 BMS-986148, SEL-403 또는 항-MSLN-MMAE;

[0455] • 미오스타틴을 표적으로 하는 항체, 예컨대 란도그로주맙(landogrozumab);

[0456] • 노치 수용체를 표적으로 하는 항체, 예컨대 타렉스투맙(tarextumab);

[0457] • TGFB1(TGFβ1)을 표적으로 하는 항체, 예컨대 SAR439459, ABBV-151, NIS793, SRK-181, XOMA089, 또는 WO2019103203에 개시된 화합물;

[0458] • fms 관련 수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 백신, 예컨대 HLA-A2402/HLA-A0201 구속성 에피토프 펩티드 백신;

[0459] • 열충격 단백질 27을 표적으로 하는 백신, 예컨대 PSV-AML(PhosphoSynVax);

[0460] • PD-L1을 표적으로 하는 백신, 예컨대 IO-120 + IO-103(PD-L1/PD-L2 백신) 또는 IO-103;

[0461] • 종양 단백질 p53을 표적으로 하는 백신, 예컨대 MVA-p53;

[0462] • WT1을 표적으로 하는 백신, 예컨대 WT-1 유사체 펩티드 백신(WT1-CTL);

[0463] • 바큘로바이러스 IAP 반복체 함유 5를 표적으로 하는 세포 치료법, 예컨대 종양 용해물/MUC1/서바이빈 PepTivator 로딩된 수지상 세포 백신;

[0464] • 탄산탈수효소를 표적으로 하는 세포 치료법, 예컨대 DC-Ad-GMCAIX;

[0465] • C-C 모티프 케모카인 수용체를 표적으로 하는 세포 치료법, 예컨대 CCR5-SBC-728-HSPC;

[0466] • 폴레이트 하이드롤라제 1을 표적으로 하는 세포 치료법, 예컨대 CIK-CAR.PSMA 또는 CART-PSMA-TGFβRDN;

[0467] • GSTP1을 표적으로 하는 세포 치료법, 예컨대 CPG3-CAR(GLYCAR);

[0468] • HLA-A를 표적으로 하는 세포 치료법, 예컨대 FH-MCVA2TCR 또는 NeoTCR-P1;

[0469] • 인터류킨을 표적으로 하는 세포 치료법, 예컨대 CST-101;

[0470] • KRAS를 표적으로 하는 세포 치료법, 예컨대 항-KRAS G12D mTCR PBL;

[0471] • MET를 표적으로 하는 세포 치료법, 예컨대 항-cMet RNA CAR T;

[0472] • MUC16을 표적으로 하는 세포 치료법, 예컨대 JCAR-020;

[0473] • PD-1을 표적으로 하는 세포 치료법, 예컨대 PD-1 녹아웃 T 세포 치료법(식도암/NSCLC);

[0474] • PRAME를 표적으로 하는 세포 치료법, 예컨대 BPX-701;

[0475] • 형질전환 단백질 E7을 표적으로 하는 세포 치료법, 예컨대 KITE-439;

[0476] • WT1을 표적으로 하는 세포 치료법, 예컨대 WT1-CTL, ASP-7517 또는 JTCR-016.

[0477] ***예시적인 병용 요법***

[0478] *림프종 또는 백혈병 병용 요법*

[0479] 일부 화학치료제는 림프종 또는 백혈병을 치료하는 데 적합하다. 이러한 제제는 알데스류킨(aldesleukin), 알보시딥, 아미포스틴(amifostine) 삼수화물, 아미노캄프토테신, 안티네오플라스톤(antineoplaston) A10, 안티네오플라스톤 AS2-1, 항흉선세포 글로불린, 삼산화비소, Bcl-2 패밀리 단백질 저해제 ABT-263, 베타 알레틴(alethine), BMS-345541, 보르테조밉(bortezomib)(VELCADE®), 보르테조밉(VELCADE®, PS-341), 브리오스타틴 1, 부설판, 캄파트(campath)-1H, 카르보플라틴, 카르필조밉(carfilzomib)(Kyprolis®), 카르무스틴, 카스포푼긴(caspofungin) 아세테이트, CC-5103, 클로람부실, CHOP(사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레

드니손(prednisone)), 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈(clofarabine), 쿠르쿠민(curcumin), CVP(사이클로포스파미드, 빈크리스틴 및 프레드니손), 사이클로포스파미드, 사이클로스포린(cyclosporine), 시타라빈(cytarabine), 데니류킨 디프티톡스(denileukin diftitox), 덱사메타손(dexamethasone), 도세탁셀, 돌라스타틴 10, 독소루비신, 독소루비신 하이드로클로라이드, DT-PACE(덱사메타손, 탈리도미드, 시스플라틴, 독소루비신, 사이클로포스파미드 및 에토포사이드), 엔자스타우린(enzastaurin), 에포에틴(epoetin) 알파, 에토포사이드, 에버롤리무스(everolimus)(RAD001), FCM(플루다라빈, 사이클로포스파미드 및 미톡산트론), FCR(플루다라빈, 사이클로포스파미드 및 리툭시맙), 펜레티니드(fenretinide), 필그라스팀, 플라보피리돌, 플루다라빈, FR(플루다라빈 및 리툭시맙), 겔다나마이신(17 AAG), hyperCVAD(과분획화된 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 덱사메타손, 메토트렉세이트 및 시타라빈), ICE(이포스파미드, 카르보플라틴 및 에토포사이드), 이포스파미드, 이리노테칸 하이드로클로라이드, 인터페론 알파-2b, 익사베필론(ixabepilone), 레날리도미드(lenalidomide)(REVLIMID®, CC-5013), 림포카인 활성화 살해 세포, MCP(미톡산트론, 클로람부실 및 프레드니솔론(prednisolone)), 멜팔란, 메스나, 메토트렉세이트, 미톡산트론 하이드로클로라이드, 모텍사핀 가돌리늄(motexafin gadolinium), 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil), 넬라라빈(nelarabine), 오바토클락스(obatoclax)(GX15-070), 오블리메르센(oblimersen), 옥트레오티드(octreotide) 아세테이트, 오메가-3 지방산, Omr-IgG-am(WNIG, Omrix), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 파클리탁셀, 팔보시클립(PD0332991), 페그필그라스팀, PEG화된 리포솜 독소루비신 하이드로클로라이드, 페리포신(perifosin), 프레드니솔론, 프레드니손, 재조합 flt3 리간드, 재조합 인간 트롬보포이에틴, 재조합 인터페론 알파, 재조합 인터류킨-11, 재조합 인터류킨-12, 리툭시맙, R-CHOP(리툭시맙 및 CHOP), R-CVP(리툭시맙 및 CVP), R-FCM(리툭시맙 및 FCM), R-ICE(리툭시맙 및 ICE), R MCP(리툭시맙 및 MCP), R-로스코비틴(roscovitine)(셀리시클립(seliciclib), CYC202), 사르그라모스팀(sargramostim), 실데나필(sildenafil) 시트레이트, 심바스타틴(simvastatin), 시롤리무스, 스티릴 설폰, 타크롤리무스(tacrolimus), 타네스피마이신(tanespimycin), 템시롤리무스(CCI-779), 탈리도미드, 치료용 동종이계 림프구, 티오테파, 티피파르닙(tipifarnib), 빈크리스틴, 빈크리스틴 설페이트, 비노렐빈 다이타르트레이트, SAHA(수베르아닐로하이드록삼산, 또는 수베로일, 아닐리드 및 하이드록삼산), 베무라페닙(vemurafenib)(Zelboraf®), 베네토클락스(ABT-199)를 포함한다.

[0480] 하나의 변형된 접근법은, 모노클로날 항체가 방사성 동위원소 입자, 예컨대 인듐-111, 이트륨-90, 및 요오드-131과 조합되는 방사면역요법이다. 병용 요법의 예는 요오드-131 토시투모맙(BEXXAR®), 이트륨-90 이브리투모맙 티욱세탄(ZEVALIN®), 및 BEXXAR®과 CHOP를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0481] 상기 언급된 치료법은 줄기세포 이식 또는 치료로 보충되거나 이와 병용될 수 있다. 치료 절차는 말초혈액 줄기세포 이식, 자가 조혈 줄기세포 이식, 자가 골수 이식, 항체 치료법, 생물학적 치료법, 효소 저해제 치료법, 전신 조사, 줄기세포 주입, 줄기세포 지지를 이용한 골수 절제, 시험관내 처리된 말초혈액 줄기세포 이식, 제대혈 이식, 면역효소 기술, 저-LET 코발트-60 감마선 치료법, 블레오마이신, 통상적인 수술, 방사선 치료법 및 비골수파괴성 동종이계 조혈 줄기세포 이식을 포함한다.

[0482] *비호지킨 림프종 병용 요법*

[0483] 특히 B 세포 기원의 비호지킨 림프종(NHL)의 치료는 모노클로날 항체, 표준 화학요법 접근법(예를 들어, CHOP(사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손), CVP(사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니손), FCM(플루다라빈, 사이클로포스파미드, 및 미톡산트론), MCP(미톡산트론, 클로람부실, 프레드니솔론), 모두 임의로 리툭시맙(R) 등을 포함함), 방사면역요법, 및 이들의 조합, 특히 화학요법과 항체 요법의 통합을 사용하는 것을 포함한다.

[0484] NHL/B-세포 암의 치료를 위한 비결합된 모노클로날 항체의 예에는 리툭시맙, 알렘투주맙, 인간 또는 인간화 항-CD20 항체, 루밀릭시맙(lumiliximab), 항-TNF 관련 아폽토시스 유도 리간드(항-TRAIL), 베바시주맙, 갈릭시맙, 에프라투주맙, SGN-40 및 항-CD74가 포함된다.

[0485] NHL/B세포 암의 치료에 사용되는 실험적 항체 제제의 예에는, 오파투무맙, ha20, PRO131921, 알렘투주맙, 갈릭시맙, SGN-40, CHIR-12.12, 에프라투주맙, 루밀릭시맙, 아폴리주맙(apolizumab), 밀라투주맙 및 베바시주맙이 포함된다.

[0486] NHL/B세포 암에 대한 표준 화학치료법의 예는 CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP(리툭시맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손), R-FCM, R-CVP 및 R MCP를 포함한다.

[0487] NHL/B세포 암에 대한 방사선면역 치료법의 예는 이트륨-90 이브리투모맙 티욱세탄(ZEVALIN®)과 요오드-131 토

시투모맙(BEXXAR®)을 포함한다.

[0488] *외투 세포 림프종 병용 요법*

[0489] 외투 세포 림프종(MCL)에 대한 치료적 치료는 CHOP, hyperCVAD 및 FCM과 같은 병용 화학요법을 포함한다. 이러한 요법은 또한 병용 요법인 R-CHOP, 하이퍼CVAD-R, 및 R-FCM을 형성하기 위해 모노클로날 항체인 리툭시맙으로 보완될 수 있다. 임의의 전술한 요법은 MCL을 치료하기 위하여 줄기 세포 이식 또는 ICE와 조합될 수 있다.

[0490] MCL을 치료하는 대안적인 접근법은 면역요법이다. 하나의 면역요법은 리툭시맙과 같은 모노클로날 항체를 사용한다. 다른 것은 개별 환자의 종양의 유전적 구성에 기초하는 GTOP-99와 같은 암 백신을 사용한다.

[0491] MCL을 치료하기 위한 변형된 접근법은 방사면역요법이며, 여기서 모노클로날 항체는 요오드-131 토시투모맙(BEXXAR®) 및 이트륨-90 이브리투모맙 티욱세탄(ZEVALIN®)과 같은 방사성 동위원소 입자와 조합된다. 또 다른 예에서, BEXXAR®이 CHOP를 이용한 순차적 치료에 사용된다.

[0492] MCL을 치료하기 위한 다른 접근법은 특히 리툭시맙과 조합하여, 보르테조밉(VELCADE® 또는 PS-341)과 같은 프로테아좀 저해제를 투여하거나, 탈리도미드와 같은 항혈관형성제를 투여하는 고용량 화학요법과 결합된 자가 줄기 세포 이식을 포함한다.

[0493] 다른 치료 접근법은 Bcl-2 단백질의 분해를 유도하고 화학요법에 대한 암세포 감수성을 증가시키는 약물, 예컨대 오블리메르센을 다른 화학요법제와 병용하여 투여하는 것이다.

[0494] 추가의 치료 접근법은 세포 성장을 저해하고, 심지어 세포 사멸을 유도할 수 있는 mTOR 저해제를 투여하는 것을 포함한다. 비제한적인 예는 RITUXAN®, VELCADE®, 또는 다른 화학요법제와 조합된 시롤리무스, 템시롤리무스(토리셀®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309(비미랄리십), 복스탈리십, GSK-2126458, 및 템시롤리무스이다.

[0495] MCL에 대한 다른 최근 요법이 개시되어 있다. 이러한 예는 플라보피리돌, 팔보시클립(PD0332991), R-로스코비틴(셀리시클립, CYC202), 스티릴 설폰, 오바토클락스(GX15-070), TRAIL, 항-TRAIL 사멸 수용체 DR4 및 DR5 항체, 템시롤리무스(TORISEL®, CCI-779), 에버롤리무스(RAD001), BMS-345541, 쿠르쿠민, SAHA, 탈리도미드, 레날리도미드(REVLIMID®, CC-5013) 및 겔다나마이신(17 AAG)을 포함한다.

[0496] *발덴스트롬 마크로글로불린혈증 병용 요법*

[0497] 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)을 치료하기 위해 사용되는 치료제는 알데스류킨, 알렘투주맙, 알보시딥, 아미포스틴 삼수화물, 아미노캄프토테신, 항신생물약 A10, 항신생물약 AS2-1, 항-흉선세포 글로불린, 삼산화비소, 자가 인간 종양-유래 HSPPC-96, Bcl-2 패밀리 단백질 저해제 ABT-263, 베타 알레틴, 보르테조밉(VELCADE®), 브리오스타틴 1, 부설판, 캄파트-1H, 카르보플라틴, 카르무스틴, 카스포펀진 아세테이트, CC-5103, 시스플라틴, 클로파라빈, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 시타라빈, 데니류킨 디프티톡스, 덱사메타손, 도세탁셀, 돌라스타틴 10, 독소루비신 하이드로클로라이드, DT-PACE, 엔자스타우린, 에포에틴 알파, 에프라투주맙(hLL2- 항-CD22 인간화 항체), 에토포사이드, 에버롤리무스, 펜레티니드, 필그라스팀, 플루다라빈, 이브루티닙, 이포스파미드, 인듐-111 모노클로날 항체 MN-14, 요오드-131 토시투모맙, 이리노테칸 하이드로클로라이드, 익사베필론, 림포카인-활성화 살해 세포, 멜팔란, 메스나, 메토트렉세이트, 미톡산트론 하이드로클로라이드, 모노클로날 항체 CD19(예컨대 티사겐렉류셀-T, CART-19, CTL-019), 모노클로날 항체 CD20, 모텍사핀 가돌리늄, 마이코페놀레이트 모페틸, 넬라라빈, 오블리메르센, 옥트레오티드 아세테이트, 오메가-3 지방산, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페그필그라스팀, 페길화 리포좀 독소루비신 하이드로클로라이드, 펜토스타틴, 페리포신, 프레드니손, 재조합 flt3 리간드, 재조합 인간 트롬보포이에틴, 재조합 인터페론 알파, 재조합 인터류킨-11, 재조합 인터류킨-12, 리툭시맙, 사르그라모스팀, 실데나필 시트레이트(VIAGRA®), 심바스타틴, 시롤리무스, 타크롤리무스, 타네스피마이신, 탈리도미드, 치료 동종이계 림프구, 티오테파, 티피파르닙, 토시투모맙, 울로쿠플루맙, 벨투주맙, 빈크리스틴 설페이트, 비노렐빈 다이타르트레이트, 보리노스타트, WT1 126-134 펩티드 백신, WT-1 유사체 펩티드 백신, 이트륨-90 이브리투모맙 티욱세탄, 이트륨-90 인간화 에프라투주맙, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0498] WM을 치료하는 데 사용되는 치료 절차의 예는 말초혈액 줄기세포 이식, 자가 조혈 줄기세포 이식, 자가 골수 이식, 항체 치료법, 생물학적 치료법, 효소 저해제 치료법, 전신 조사, 줄기세포 주입, 줄기세포 지지를 이용한 골수 절제, 시험관내 처리된 말초혈액 줄기세포 이식, 제대혈 이식, 면역효소 기술, 저-LET 코발트-60 감마선 치료법, 블레오마이신, 통상적인 수술, 방사선 치료법 및 비골수파괴성 동종이계 조혈 줄기세포 이식을 포함한다.

[0499] *미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 병용 요법*

[0500] 미만성 거대 B세포 림프종(DLBCL)을 치료하는 데 사용되는 치료제는 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 항-CD20 모노클로날 항체, 에토포사이드, 블레오마이신, WM에 대해 열거된 다수의 제제, 및 이들의 임의의 조합, 예컨대 ICE와 RICE를 포함한다. 일부 실시 형태에서, DLBCL을 치료하는 데 사용되는 치료제는 리툭시맙(Rituxan®), 사이클로포스파미드, 독소루비신 하이드로클로라이드(하이드록시다우노루비신), 빈크리스틴 설페이트(Oncovin®), 프레드니손, 벤다무스틴, 이포스파미드, 카르보플라틴, 에토포사이드, 이브루티닙, 폴라투주맙 베도틴 piiq, 벤다무스틴, 코판리십, 레날리도미드(Revlimid®), 덱사메타손, 시타라빈, 시스플라틴, Yescarta®, Kymriah®, Polivy®(폴라투주맙 베도틴), BR(벤다무스틴(Treanda®), 겜시타빈, 옥시플라틴(oxiplatin), 옥살리플라틴, 타파시타맙, 폴라투주맙, 사이클로포스파미드, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, DLBCL을 치료하는 데 사용되는 치료제는 R-CHOP(리툭시맙 + 사이클로포스파미드 + 독소루비신 하이드로클로라이드(하이드록시다우노루비신) + 빈크리스틴 설페이트(Oncovin®) + 프레드니손), 리툭시맙 + 벤다무스틴, R-ICE(리툭시맙 + 이포스파미드 + 카르보플라틴 + 에토포사이드), 리툭시맙 + 레날리도미드, R-DHAP(리툭시맙 + 덱사메타손 + 고용량 시타라빈(Ara C) + 시스플라틴), Polivy®(폴라투주맙 베도틴) + BR(벤다무스틴(Treanda®) 및 리툭시맙(Rituxan®), R-GemOx(겜시타빈 + 옥살리플라틴 + 리툭시맙), Tafa-Len(타파시타맙 + 레날리도미드), 타파시타맙 + Revlimid®, 폴라투주맙 + 벤다무스틴, 겜시타빈 + 옥살리플라틴, R-EPOCH(리툭시맙 + 에토포사이드 포스페이트 + 프레드니손 + 빈크리스틴 설페이트(Oncovin®) + 사이클로포스파미드 + 독소루비신 하이드로클로라이드(하이드록시다우노루비신)), 또는 CHOP(사이클로포스파미드 + 독소루비신 하이드로클로라이드(하이드록시다우노루비신) + 빈크리스틴 설페이트(Oncovin®) + 프레드니손)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, DLBCL을 치료하는 데 사용되는 치료제는 타파시타맙, 글로피타맙(glofitamab), 엡코리타맙(epcoritamab), Lonca-T(론카스툭시맙 테시린), Debio-1562, 폴라투주맙, Yescarta, JCAR017, ADCT-402, 브렌툭시맙 베도틴, MT-3724, 오드로넥스타맙, Auto-03, Allo-501A 또는 TAK-007을 포함한다.

[0501] *만성 림프구성 백혈병 병용 요법*

[0502] 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 치료하는 데 사용되는 치료제는 클로람부실, 사이클로포스파미드, 플루다라빈, 펜토스타틴, 클라드리빈, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 프레드니솔론, 알렘투주맙, WM에 대해 열거된 다수의 제제, 및 하기 통상의 병용요법을 포함하는 화학요법과 화학면역요법의 조합을 포함한다: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR 및 FR.

[0503] *고위험 골수이형성 증후군(HR MDS) 병용 요법*

[0504] HR MDS를 치료하는 데 사용되는 치료제는 아자시티딘(Vidaza®), 데시타빈(decitabine)(Dacogen®), 레날리도미드(Revlimid®), 시타라빈, 이다루비신, 다우노루비신, 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조합에는 시타라빈 + 다우노루비신과 시타라빈 + 이다루비신을 포함한다. 일부 실시 형태에서, HR MDS를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 페보네디스타트(pevonedistat), 베네토클락스, 사바톨리맙(sabatolimab), 구아데시타빈, 리고세르팁, 이보시데닙, 에나시데닙, 셀리넥소르, BGB324, DSP-7888 또는 SNS-301이 포함된다.

[0505] *저위험 골수이형성 증후군(LR MDS) 병용 요법*

[0506] LR MDS를 치료하는 데 사용되는 치료제는 레날리도미드, 아자시티딘 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, LR MDS를 치료하는 데 사용되는 치료제는 록사두스타트(roxadustat), 루스파테르셉트(luspatercept), 이메텔스타트(imetelstat), LB-100 또는 리고세르팁을 포함한다.

[0507] *급성 골수성 백혈병(AML) 병용 요법*

[0508] AML을 치료하는 데 사용되는 치료제는 시타라빈, 이다루비신, 다우노루비신, 미도스타우린(Rydapt®), 베네토클락스, 아자시티딘, 이바시데닙(ivasidenib), 길테리티닙, 에나시데닙, 저용량 시타라빈(LoDAC), 미톡산트론, 플루다라빈, 과립구 집락자극인자, 이다루비신, 길테리티닙(Xospata®), 에나시데닙(Idhifa®), 이보시데닙(Tibsovo®), 데시타빈(Dacogen®), 미톡산트론, 에토포사이드, 젬투주맙 오조가마이신(Mylotarg®), 글라스데깁(Daurismo®), 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, AML을 치료하는 데 사용되는 치료제는 FLAG-Ida(플루다라빈, 시타라빈(Ara-C), 과립구 집락자극인자(G-CSF) 및 이다루비신), 시타라빈 + 이다루비신, 시타라빈 + 다우노루비신 + 미도스타우린, 베네토클락스 + 아자시티딘, 시타라빈 + 다우노루비신, 또는 MEC(미톡산트론, 에토포사이드 및 시타라빈)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, AML을 치료하는 데 사용되는 치료제는 페보네디스타트, 베네토클락스, 사바톨리맙, 에프레네타폽트(eprenetapopt) 또는 렘조팔리맙을 포함한다.

[0509] *다발성 골수종(MM) 병용 요법*

[0510] MM을 치료하는 데 사용되는 치료제는 레날리도미드, 보르테조밉, 덱사메타손, 다라투무맙(Darzalex®), 포말리도미드(pomalidomide), 사이클로포스파미드, 카르필조밉(Kyprolis®), 엘로투주맙(Empliciti), 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, MM을 치료하는 데 사용되는 치료제는 RVS(레날리도미드 + 보르테조밉 + 덱사메타손), RevDex(레날리도미드 + 덱사메타손), CYBORD(사이클로포스파미드 + 보르테조밉 + 덱사메타손), Vel/Dex(보르테조밉 + 덱사메타손) 또는 PomDex(포말리도미드 + 저용량 덱사메타손)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, MM을 치료하는 데 사용되는 치료제는 JCARH125, TAK-573, 벨란타맙-m, ide-cel(CAR-T)을 포함한다.

[0511] *유방암 병용 요법*

[0512] 유방암을 치료하는 데 사용되는 치료제는 알부민 결합 파클리탁셀, 아나스트로졸, 아테졸리주맙, 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에버롤리무스, 엑세메스탄, 플루오로우라실, 풀베스트란트(fulvestrant), 겜시타빈, 익사베필론, 라파티닙, 레트로졸, 메토트렉세이트, 미톡산트론, 파클리탁셀, peg화된 리포솜 독소루비신, 페르투주맙, 타목시펜, 토레미펜, 트라스투주맙, 비노렐빈, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 유방암(예를 들어 HR +/-/HER2 +/-)을 치료하는 데 사용되는 치료제는 트라스투주맙(Herceptin®), 페르투주맙(Perjeta®), 도세탁셀, 카르보플라틴, 팔보시클립(Ibrance®), 레트로졸, 트라스투주맙 엠탄신(Kadcyla®), 풀베스트란트(Faslodex®), 올라파립(Lynparza®), 에리불린(eribulin), 투카티닙, 카페시타빈, 라파티닙, 에버롤리무스(Afinitor®), 엑세메스탄, 에리불린 메실레이트(Halaven®), 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 유방암을 치료하는 데 사용되는 치료제는 트라스투주맙 + 페르투주맙 + 도세탁셀, 트라스투주맙 + 페르투주맙 + 도세탁셀 + 카르보플라틴, 팔보시클립 + 레트로졸, 투카티닙 + 카페시타빈, 라파티닙 + 카페시타빈, 팔보시클립 + 풀베스트란트, 또는 에버롤리무스 + 엑세메스탄을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 유방암을 치료하는 데 사용되는 치료제는 트라스투주맙 데룩스테칸(Enhertu®), 다토포타맙 데룩스테칸(DS-1062), 엔포르투맙 베도틴(Padcev®), 발릭사포르티드(balixafortide), 엘라세스트란트(elacestrant), 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 유방암을 치료하는 데 사용되는 치료제는 발릭사포르티드 + 에리불린을 포함한다.

[0513] *삼중 음성유방암(TNBC) 병용 요법*

[0514] TNBC를 치료하는 데 사용되는 치료제는 아테졸리주맙, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 플루오로우라실, 파클리탁셀, 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, TNBC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 올라파립(Lynparza®), 아테졸리주맙(Tecentriq®), 파클리탁셀(Abraxane®), 에리불린, 베바시주맙(Avastin®), 카르보플라틴, 겜시타빈, 에리불린 메실레이트(Halaven®), 사시투주맙 고비테칸(Trodelvy®), 펨브롤리주맙(Keytruda®), 시스플라틴, 독소루비신, 에피루비신, 또는 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시 형태에서, TNBC를 치료하기 위한 치료제는 아테졸리주맙 + 파클리탁셀, 베바시주맙 + 파클리탁셀, 카르보플라틴 + 파클리탁셀, 카르보플라틴 + 겜시타빈, 또는 파클리탁셀 + 겜시타빈을 포함한다. 일부 실시 형태에서, TNBC를 치료하는 데 사용되는 치료제는 에리야스파제(eryaspase), 카피바세르팁, 알펠리십, 루카파립 + 니볼루맙, 아테졸루맙(atezolumab) + 파클리탁셀 + 겜시타빈 + 카페시타빈 + 카르보플라틴, 이파타세르팁(ipatasertib) + 파클리탁셀, 라디라투주맙 베도틴 + 펨브롤리맙(pembrolimab), 두르발루맙 + DS-8201a, 트릴라시클립 + 겜시타빈 + 카르보플라틴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, TNBC를 치료하는 데 사용되는 치료제는 트라스투주맙 데룩스테칸(Enhertu®), 다토포타맙 데룩스테칸(DS-1062), 엔포르투맙 베도틴(Padcev®), 발릭사포르티드, 아다글록사드 시몰레닌(adagloxad simolenin), 넬리페피무트(nelipepimut)-s(NeuVax®), 니볼루맙(Opdivo®), 루카파립, 토리팔리맙(Tuoyi®), 캄렐리주맙, 카피바세르팁, 두르발루맙(Imfinzi®), 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, TNBC를 치료하는 데 사용되는 치료제는 니볼루맙 + 루카파립, 베바시주맙(Avastin®) + 화학치료법, 토리팔리맙 + 파클리탁셀, 토리팔리맙 + 알부민 결합 파클리탁셀, 캄렐리주맙 + 화학치료법, 펨브롤리주맙 + 화학치료법, 발릭사포르티드 + 에리불린, 두르발루맙 + 트라스투주맙 데룩스테칸, 두르발루맙 + 파클리탁셀, 또는 카피바세르팁 + 파클리탁셀을 포함한다.

[0515] *방광암 병용 요법*

[0516] 방광암을 치료하는 데 사용되는 치료제는 다토포타맙 데룩스테칸(DS-1062), 트라스투주맙 데룩스테칸(Enhertu®), 에르다피티닙, 에가넬리십(eganelisib), 렌바티닙, 벰페그알데스류킨(NKTR-214), 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 방광암을 치료하는 데 사용되는 치료제는 에가넬리십 + 니볼루맙, 펨브롤리주맙(Keytruda®) + 엔포르투맙 베도틴(Padcev®), 니볼루맙 + 이필리무맙, 두라발루맙(duravalumab) + 트레멜리무맙, 렌바티닙 + 펨브롤리주맙, 엔포르투맙 베도틴(Padcev®) + 펨브롤리주맙, 및 벰페그알데스류킨 + 니볼루맙을 포함한다.

[0517] *대장암(CRC) 병용 요법*

[0518] CRC를 치료하는 데 사용되는 치료제는 베바시주맙, 카페시타빈, 세툭시맙, 플루오로우라실, 이리노테칸, 류코보린, 옥살리플라틴, 파니투무맙, ziv-아플리베르셉트, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, CRC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 베바시주맙(Avastin®), 류코보린, 5-FU, 옥살리플라틴(FOLFOX), 펨브롤리주맙(Keytruda®), FOLFIRI, 레고라페닙(Stivarga®), 아플리베르셉트(Zaltrap®), 세툭시맙(Erbitux®), Lonsurf(Orcantas®), XELOX, FOLFOXIRI, 또는 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시 형태에서, CRC를 치료하는 데 사용되는 치료제는 베바시주맙 + 류코보린 + 5-FU + 옥살리플라틴(FOLFOX), 베바시주맙 + FOLFIRI, 베바시주맙 + FOLFOX, 아플리베르셉트 + FOLFIRI, 세툭시맙 + FOLFIRI, 베바시주맙 + XELOX, 및 베바시주맙 + FOLFOXIRI를 포함한다. 일부 실시 형태에서, CRC를 치료하는 데 사용되는 치료제는 비니메티닙 + 엔코라페닙(encorafenib) + 세툭시맙, 트라메티닙 + 다브라페닙(dabrafenib) + 파니투무맙, 트라스투주맙 + 페르투주맙, 나파부카신 + FOLFIRI + 베바시주맙, 니볼루맙 + 이필리무맙을 포함한다.

[0519] *식도 및 위식도 접합부 암 병용 요법*

[0520] 식도 및 위식도 접합부 암을 치료하는 데 사용되는 치료제는 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 에피루비신, 플루오로피리미딘, 플루오로우라실, 이리노테칸, 류코보린, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 라무시루맙, 트라스투주맙, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 위식도 접합부 암(GEJ)을 치료하는 데 사용되는 치료제는 헤르셉틴, 시스플라틴, 5-FU, 라미쿠리맙(ramicurimab) 또는 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시 형태에서, GEJ 암을 치료하는 데 사용되는 치료제는 ALX-148, AO-176 또는 IBI-188을 포함한다.

[0521] *위암 병용 요법*

[0522] 위암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 에피루비신, 플루오로피리미딘, 플루오로우라실, 이리노테칸, 류코보린, 미토마이신, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 라무시루맙, 트라스투주맙, 및 이들의 임의의 조합이 포함된다.

[0523] *두경부암 병용 요법*

[0524] 두경부암을 치료하는 데 사용되는 치료제는 아파티닙, 블레오마이신(bleomycin), 카페시타빈, 카르보플라틴, 세툭시맙, 시스플라틴, 도세탁셀, 플루오로우라실, 겜시타빈, 하이드록시우레아, 메토트렉세이트, 니볼루맙, 파클리탁셀, 펨브롤리주맙, 비노렐빈, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0525] 두경부 편평상피암(HNSCC)을 치료하는데 사용되는 치료제는 펨브롤리주맙, 카르보플라틴, 5-FU, 도세탁셀, 세툭시맙(Erbitux®), 시스플라틴, 니볼루맙(Opdivo®) 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, HNSCC를 치료하는 데 사용되는 치료제는 펨브롤리주맙 + 카르보플라틴 + 5-FU, 세툭시맙 + 시스플라틴 + 5-FU, 세툭시맙 + 카르보플라틴 + 5-FU, 시스플라틴 + 5-FU, 및 카르보플라틴 + 5-FU를 포함한다. 일부 실시 형태에서, HNSCC를 치료하는 데 사용되는 치료제는 두르발루맙, 두르발루맙 + 트레멜리무맙, 니볼루맙 + 이필리무맙, 로바류셀(rovaleucel), 펨브롤리주맙, 펨브롤리주맙 + 에파카도스타트, GSK3359609 + 펨브롤리주맙, 렌바티닙 + 펨브롤리주맙, 레티판리맙, 레티판리맙 + 에노비투주맙(enobituzumab), ADU-S100 + 펨브롤리주맙, 에파카도스타트 + 니볼루맙 + 이필리무맙/리릴루맙을 포함한다.

[0526] *비소세포폐암 병용 요법*

[0527] 비소세포폐암(NSCLC)을 치료하는 데 사용되는 치료제는 아파티닙, 알부민 결합 파클리탁셀, 알렉티닙(alectinib), 아테졸리주맙, 베바시주맙, 베바시주맙, 카보잔티닙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 크리조티닙

(crizotinib), 다브라페닙, 도세탁셀, 엘로티닙, 에토포사이드, 겜시타빈, 니볼루맙, 파클리탁셀, 펨브롤리주맙, 페메트렉세드, 라무시루맙, 트라메티닙, 트라스투주맙, 반데타닙(vandetanib), 베무라페닙, 빈블라스틴, 비노렐빈, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, NSCLC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 알렉티닙(Alecensa®), 다브라페닙(Tafinlar®), 트라메티닙(Mekinist®), 오시메르티닙(Tagrisso®), 엔트렉티닙(Tarceva®), 크리조티닙(Xalkori®), 펨브롤리주맙(Keytruda®), 카르보플라틴, 페메트렉세드(Alimta®), nab-파클리탁셀(Abraxane®), 라무시루맙(Cyramza®), 도세탁셀, 베바시주맙(Avastin®), 브리가티닙, 겜시타빈, 시스플라틴, 아파티닙(Gilotrif®), 니볼루맙(Opdivo®), 게피티닙(Iressa®), 및 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시 형태에서, NSCLC를 치료하는 데 사용되는 치료제는 다브라페닙 + 트라메티닙, 펨브롤리주맙 + 카르보플라틴 + 페메트렉세드, 펨브롤리주맙 + 카르보플라틴 + nab-파클리탁셀, 라무시루맙 + 도세탁셀, 베바시주맙 + 카르보플라틴 + 페메트렉세드, 펨브롤리주맙 + 페메트렉세드 + 카르보플라틴, 시스플라틴 + 페메트렉세드, 베바시주맙 + 카르보플라틴 + nab-파클리탁셀, 시스플라틴 + 겜시타빈, 니볼루맙 + 도세탁셀, 카르보플라틴 + 페메트렉세드, 카르보플라틴 + nab-파클리탁셀, 또는 페메트렉세드 + 시스플라틴 + 카르보플라틴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, NSCLC를 치료하는 데 사용되는 치료제는 다토포타맙 데룩스테칸(DS-1062), 트라스투주맙 데룩스테칸(Enhertu®), 엔포르투맙 베도틴(Padcev®), 두르발루맙, 카나키누맙, 세미플리맙, 노가펜데킨 알파, 아벨루맙, 티라골루맙, 돔바날리맙, 비보스톨리맙, 오시펠리맙(ociperlimab), 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, NSCLC를 치료하는 데 사용되는 치료제는 다토포타맙 데룩스테칸 + 펨브롤리주맙, 다토포타맙 데룩스테칸 + 두르발루맙, 두르발루맙 + 트레멜리무맙, 펨브롤리주맙 + 렌바티닙 + 페메트렉세드, 펨브롤리주맙 + 올라파립, 노가펜데킨 알파(N-803) + 펨브롤리주맙, 티라골루맙 + 아테졸리주맙, 비보스톨리맙 + 펨브롤리주맙, 또는 오시펠리맙 + 티스렐리주맙을 포함한다.

[0528] *소세포폐암 병용 요법*

[0529] 소세포폐암(SCLC)을 치료하는 데 사용되는 치료제는 아테졸리주맙, 벤다무스틴, 카르보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포사이드, 겜시타빈, 이필리무맙, 이리노테칸, 니볼루맙, 파클리탁셀, 테모졸로미드(temozolomide), 토포테칸, 빈크리스틴, 비노렐빈, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, SCLC를 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 아테졸리주맙, 카르보플라틴, 시스플라틴, 에토포사이드, 파클리탁셀, 토포테칸, 니볼루맙, 두르발루맙, 트릴라시클립, 또는 이들의 조합이 포함된다. 일부 실시 형태에서, SCLC를 치료하는 데 사용되는 치료제는 아테졸리주맙 + 카르보플라틴 + 에토포사이드, 아테졸리주맙 + 카르보플라틴, 아테졸리주맙 + 에토포사이드, 또는 카르보플라틴 + 파클리탁셀을 포함한다.

[0530] *난소암 병용 요법*

[0531] 난소암을 치료하는 데 사용되는 치료제는 5-플루오로우라실, 알부민 결합된 파클리탁셀, 알트레타민, 아나스트로졸, 베바시주맙, 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신, 에토포사이드, 엑세메스탄, 겜시타빈, 이포스파미드, 이리노테칸, 레트로졸, 류프롤리드 아세테이트, 리포솜 독소루비신, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 올라파립, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파조파닙, 페메트렉세드, 타목시펜, 토포테칸, 비노렐빈, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0532] *췌장암 병용 요법*

[0533] 췌장암을 치료하는 데 사용되는 치료제는 5-FU, 류코보린, 옥살리플라틴, 이리노테칸, 겜시타빈, nab-파클리탁셀(Abraxane®), FOLFIRINOX, 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 췌장암을 치료하는 데 사용되는 치료제는 5-FU + 류코보린 + 옥살리플라틴 + 이리노테칸, 5-FU + 나노리포솜 이리노테칸, 류코보린 + 나노리포솜 이리노테칸, 및 겜시타빈 + nab-파클리탁셀을 포함한다.

[0534] *전립선암 병용 요법*

[0535] 전립선암을 치료하는 데 사용되는 치료제는 엔잘루타미드(Xtandi®), 류프롤리드, 트리플루리딘(trifluridine), 티피라실(tipiracil)(Lonsurf), 카바지탁셀, 프레드니손, 아비라테론(Zytiga®), 도세탁셀, 미톡산트론, 비칼루타미드, LHRH, 플루타미드, ADT, 사비자불린(sabizabulin)(Veru-111), 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 전립선암을 치료하는 데 사용되는 치료제에는, 엔잘루타미드 + 류프롤리드, 트리플루리딘 + 티피라실(Lonsurf), 카바지탁셀 + 프레드니손, 아비라테론 + 프레드니손, 도세탁셀 + 프레드니손, 미톡산트론 + 프레드니손, 비칼루타미드 + LHRH, 플루타미드 + LHRH, 류프롤리드 + 플루타미드, 및 아비라테론 + 프레드니손 + ADT

가 포함된다.

[0536] *추가의 예시적인 병용 요법*

[0537] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 PI3K 저해제, Trop-2 결합제, CD47 길항제, SIRPα 길항제, FLT3R 작용제, PD-1 길항제, PD-L1 길항제, MCL1 저해제, CCR8 결합제, HPK1 길항제, DGKα 저해제, CISH 저해제, PARP-7 저해제, Cbl-b 저해제, KRAS 저해제(예를 들어, KRAS G12C 또는 G12D 저해제), KRAS 분해제, 베타-카테닌 분해제, 헬리오스 분해제, CD73 저해제, 아데노신 수용체 길항제, TIGIT 길항제, TREM1 결합제, TREM2 결합제, CD137 작용제, GITR 결합제, OX40 결합제 및 CAR-T 세포 치료법으로부터 선택되는 1종 이상의 치료제와 함께 투여된다.

[0538] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 PI3Kδ 저해제(예를 들어, 이델라리십), 항 Trop-2 항체 약물 복합체(예를 들어, 사시투주맙 고비테칸, 다토포타맙 데룩스테칸(DS-1062)), 항 CD47 항체 또는 CD47 차단제(예를 들어, 마그롤리맙, DSP-107, AO-176, ALX-148, 레타플리맙(IBI-188), 렘조팔리맙, TTI-621, TTI-622), 항 SIRPα 항체(예를 들어, GS-0189), FLT3L-Fc 융합 단백질(예를 들어, GS-3583), 항 PD-1 항체(펨브롤리주맙, 니볼루맙, 짐베렐리맙), 소분자 PD-L1 저해제(예를 들어, GS-4224), 항 PD-L1 항체(예를 들어, 아테졸리주맙, 아벨루맙), 소분자 MCL1 억제제(예를 들어, GS-9716), 소분자 HPK1 저해제(예를 들어, GS-6451), HPK1 분해제(PROTAC; 예를 들어, ARV-766), 소분자 DGKα 저해제, 소분자 CD73 저해제(예를 들어, 켐리클루스타트 (AB680)), 항 CD73 항체(예를 들어, 올레클루맙), 이중 A2a/2b 아데노신 수용체 길항제(예를 들어, 에트루마데난트(AB928)), 항 TIGIT 항체(예컨대, 티라골루맙, 비보스톨리맙, 돔바날리맙, AB308), 항 TREM1 항체(예를 들어, PY159), 항 TREM2 항체(예를 들어, PY314), CD137 작용제(예를 들어, AGEN-2373), GITR/OX40 결합제(예를 들어, AGEN-1223) 및 CAR-T 세포 요법(예를 들어, 악시카브타겐 실로류셀, 브렉수카브타겐 오토류셀, 티사겐렉류셀)으로부터 선택되는 1종 이상의 치료제와 함께 투여된다.

[0539] 일부 실시 형태에서, 본원에 제공된 항체 및/또는 융합 단백질은 이델라리십, 사시투주맙 고비테칸, 마그롤리맙, GS-0189, GS-3583, 짐베렐리맙, GS-4224, GS-9716, GS-6451, 켐리클루스타트(AB680), 에트루마데난트(AB928), 돔바날리맙, AB308, PY159, PY314, AGEN-1223, AGEN-2373, 악시캅타겐 실로류셀 및 브렉수캅타겐 오토류셀에서 선택되는 1종 이상의 치료제와 함께 투여된다.

[0540] **III.약제학적 조성물**

[0541] 활성 성분이 단독으로 투여될 수도 있지만, 약제학적 제제(조성물)로 제공되는 것이 바람직할 수 있다. 본 발명의 수의학적 사용 및 인간 사용 둘 모두를 위한 제제는 상기 정의된 바와 같은 적어도 1종의 활성 성분을, 이에 대한 1종 이상의 허용 가능한 담체 및 선택적으로 다른 치료 성분과 함께 포함한다. 담체(들)는 제제의 다른 성분들과 상용성이어야 하고, 수용자에게 생리학적으로 무해하다는 의미에서 "허용가능한" 것이어야 한다.

[0542] 제제는 전술한 투여 경로에 적합한 것들이 포함된다. 제제는 편리하게는 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며, 제약 업계에 널리 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 기법과 제제는 일반적으로 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)]에서 찾을 수 있다. 이러한 방법은 활성 성분을 1종 이상의 보조 성분을 구성하는 비활성 성분(예를 들어, 담체, 약제학적 부형제 등)과 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 밀접하게 결합시킨 다음에, 필요에 따라, 생성물을 형상화함으로써 제조된다.

[0543] 특정 실시 형태에서, 경구 투여에 적합한 제제는 소정량의 활성 성분을 각각 함유하는 캡슐, 카세제 또는 정제와 같은 별개의 단위로 제공된다.

[0544] 특정 실시 형태에서, 약제학적 제제는 본 발명의 1종 이상의 화합물을, 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제 및 임의로 다른 치료제와 함께 포함한다. 활성 성분을 함유하는 약제학적 제제는 의도된 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 경구용으로 사용되는 경우, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르가 제조될 수 있다. 경구용 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위한 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 그러한 조성물은 맛좋은 제제를 제공하기 위하여 감미제, 향미제, 착색제 및 방부제를 포함한 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제의 제조에 적합한 무독성의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유하는 정제가 허용된다. 이러한 부형제는 예를 들어, 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 락토스 일수화물, 크로스카멜로스 나트륨, 포비돈, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 전분, 젤라틴 또는 아카시아;

및 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 탤크일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수도 있고, 위장관에서의 붕해 및 흡착을 지연시킴으로써 더 오랜 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하기 위한, 미세캡슐화를 포함한 알려진 기법에 의해 코팅될 수도 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 단독으로 또는 왁스와 함께 이용될 수 있다.

[0545] 투여 형태를 생성하기 위해 비활성 성분과 조합되는 활성 성분의 양은 치료되는 대상과 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 인간에게의 경구 투여를 위한 투여 형태는 적절하고 편리한 양의 담체 물질(예를 들어, 비활성 성분 또는 부형제 물질)과 함께 제형화된 대략 1 mg 내지 1000 mg의 활성 물질을 함유한다. 특정 실시 형태에서, 담체 물질은 전체 조성물의 약 5% 내지 약 95%(중량:중량)로 다양하다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 약 1 mg 내지 800 mg, 1 mg 내지 600 mg, 1 mg 내지 400 mg, 1 mg 내지 200 mg, 1 mg 내지 100 mg 또는 1 mg 내지 50 mg을 함유한다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물 약 400 mg 이하를 함유한다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 약 100 mg을 함유한다.

[0546] 상기에 특별히 언급된 성분들에 더하여, 본원에 개시된 제제는 해당 제제의 종류와 관련하여 당업계에 통상적인 다른 약제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것들은 향미제를 포함할 수 있음을 이해해야 한다.

[0547] 상기 정의된 바와 같은 적어도 1종의 활성 성분을 수의학용 담체와 함께 포함하는 수의학용 조성물이 추가로 제공된다.

[0548] 수의학용 담체는 조성물의 투여 목적에 유용한 물질로서, 수의학 업계에서 달리 불활성이거나 허용 가능하며, 활성 성분과 상용 가능한 고체, 액체 또는 가스성 물질일 수 있다. 이러한 수의학용 조성물은 경구로, 비경구로, 또는 임의의 다른 원하는 경로에 의해 투여될 수 있다.

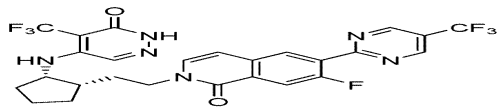
[0549] 활성 성분의 유효 용량은 적어도 치료하고자 하는 병태의 특성, 독성, 화합물이 예방용으로 사용되는지 여부(더 낮은 용량), 전달 방법, 및 약제학적 제제에 따라 달라지며, 통상적인 용량 증량 연구를 사용하여 임상의에 의해 결정될 것이다.

[0550] **IV.투여 경로**

[0551] 1종 이상의 화학식 I의 화합물(본원에서 활성 성분으로도 지칭됨), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 치료하고자 하는 병태에 적절한 임의의 경로를 통해 투여된다. 적합한 경로에는, 경구, 직장, 비강, 국소(협측 및 설하 포함), 질 및 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척수강내 및 경막외 포함) 등이 포함된다. 바람직한 경로는 예를 들어, 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명의 화합물의 이점은 이들이 경구로 생체이용 가능하고 경구 투여될 수 있다는 점이다. 따라서, 하나의 실시 형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 경구용 투여 형태이다. 특정 실시 형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 경구용 고체 투여 형태이다.

[0552] **제제예 1**

[0553] 하기 성분을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐을 제조한다:



[0554] 실시예 437 (라세미체)

[0555] 상기 성분을 혼합하여, 경질 젤라틴 캡슐에 충전한다.

[0556] **제제예 2**

[0557] 하기 성분을 사용하여, 정제 제제를 제조한다:

[0558]

성분	양 (mg/정제)
활성 성분	25.0
미세결정질 셀룰로스	200.0
콜로이드상 이산화규소	10.0
스테아르산	5.0

[0559] 성분을 블렌딩하고, 압축하여, 정제를 형성한다.

[0560] **제제예 3**

[0561] 하기 성분을 함유하는 건조 분말 흡입 제제를 제조한다:

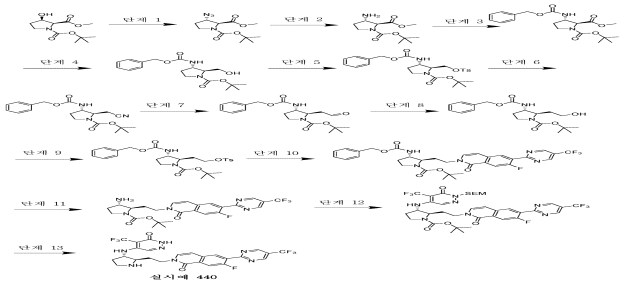
[0562]

성분	중량%
활성 성분	5
락토스	95

[0563] 활성 성분을 락토스와 혼합하여, 혼합물을 건조 분말 흡입 장치에 첨가한다.

[0564] **제제예 4**

[0565] 각각 30 mg의 활성 성분을 함유하는 정제를 다음과 같이 제조한다:

[0566] 

[0567] 활성 성분, 전분 및 셀룰로스를 20번 메쉬 체(U.S.)에 통과시켜, 충분히 혼합한다. 폴리비닐피롤리돈 용액을 얻어진 분말과 혼합한 후에, 16번 메쉬 체(U.S.)에 통과시킨다. 이와 같이 생성된 과립을 50℃ 내지 60℃에서 건조시키고, 16번 메쉬 체(U.S.)에 통과시킨다. 그 다음에, 사전에 30번 메쉬 체(U.S.)에 통과시킨 나트륨 카르복시메틸 전분, 스테아르산마그네슘 및 탤크를 과립에 첨가하고, 혼합한 후에, 정제기에서 압축하여, 각각의 중량이 120 mg인 정제를 얻는다.

[0568] **제제예 5**

[0569] 각각 25 mg의 활성 성분을 함유하는 좌제를 다음과 같이 제조한다:

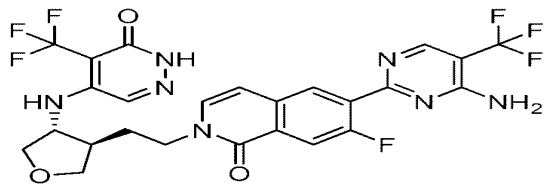
[0570]

성분	양
활성 성분	25 mg
포화 지방산 글리세리드	2,000 mg 까지

[0571] 활성 성분을 60번 메쉬 체(U.S.)에 통과시키고, 필요한 최소한의 열을 사용하여 사전에 용해시킨 포화 지방산 글리세리드에 현탁시킨다. 이어서, 혼합물을 공칭 2.0 g 용량의 좌제 주형에 부어, 냉각시킨다.

[0572] **제제예 6**

[0573] 각각 5.0 mL 용량당 50 mg의 활성 성분을 함유하는 현탁액을 다음과 같이 제조한다:

[0574] 

실시예 441

[0575] 활성 성분, 수크로스 및 잔탄검을 블렌딩하고, 10번 매쉬 체(U.S.)에 통과시킨 후에, 사전에 제조한 수중 미세결정질 셀룰로스와 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스의 용액과 혼합한다. 벤조산나트륨, 향미제 및 착색제를 약간의 물로 희석하여, 교반하면서 첨가한다. 이어서, 충분한 물을 첨가하여, 필요한 양을 생성한다.

[0576] **제제예 7**

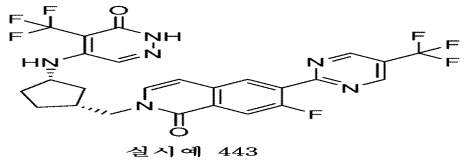
[0577] 피하 제제를 다음과 같이 제조할 수 있다:

[0578]

성분	양
활성 성분	5.0 mg
옥수수유	1.0 mL

[0579] **제제예 8**

[0580] 하기 조성을 갖는 주사용 제제를 제조한다:

[0581] 
실시예 443

[0582] **제제예 9**

[0583] 하기 조성을 갖는 국소용 제제를 제조한다:

[0584]

성분	그램
활성 성분	0.2-10
스판(Span) 60	2.0
트윈(Tween) 60	2.0
미네랄 오일	5.0
바셀린	0.10
메틸 파라벤	0.15
프로필 파라벤	0.05
BHA (부틸화 하이드록시아니솔)	0.01
물	100 이 될 때까지 적정량

[0585] 물을 제외한 상기 모든 성분을 배합하여, 교반하면서 60℃로 가열한다. 이어서, 60℃에서 격렬하게 교반하면서 충분한 양의 물을 첨가하여, 성분들을 에멀젼화시킨 후에, 100 g이 될 때까지 물을 적정량 첨가한다.

[0586] **제제예 10**

[0587] 서방성 조성물

[0588]

성분	중량 범위%
활성 성분	50-95
미세결정질 셀룰로스 (충전제)	1-35
메타크릴산 공중합체	1-35
수산화나트륨	0.1-1.0
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	0.5-5.0
스테아르산마그네슘	0.5-5.0

[0589] 본 발명의 서방성 제제를 다음과 같이 제조할 수 있다: 화합물, pH 의존성 결합제 및 어떤 임의의 부형제를 밀접하게 혼합한다(건식 블렌딩). 이어서, 건식 블렌딩한 혼합물을 블렌딩한 분말에 분무되는 강염기 수용액의 존재 하에서 과립화한다. 과립물을 건조시키고, 스크리닝하고, 임의의 윤활제(예컨대, 탤크 또는 스테아르산마그네슘)와 혼합하여, 정제로 압축한다. 바람직한 강염기 수용액은 물(임의로, 저급 알코올과 같은 수혼화성 용매를 25% 이하 함유함) 중 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 바람직하게는 수산화나트륨 용액이다.

[0590] 얻어진 정제를 식별, 맛 차폐 목적 및 삼킴 용이성 개선을 위해 임의의 필름 형성제로 코팅할 수 있다. 필름 형성제는 전형적으로 정제 중량의 2% 내지 4% 범위의 양으로 존재할 것이다. 적절한 필름 형성제는 당업계에 잘 알려져 있으며, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 양이온성 메타크릴레이트 공중합체(다이메틸아미노에틸 메타크릴레이트/메틸-부틸 메타크릴레이트 공중합체 - Eudragit® E - Röhm. Pharma) 등을 포함한다. 이러한

필름 형성제는 임의로 착색제, 가소제 및 다른 보충 성분을 함유할 수 있다.

[0591] 압축 정제는 바람직하게는 8 Kp 압축을 견디기에 충분한 경도를 갖는다. 정제 크기는 주로 정제 내 화합물의 양에 따라 달라질 것이다. 정제는 화합물 유리 염기를 300 mg 내지 1100 mg 포함할 것이다. 바람직하게는, 정제는 화합물 유리 염기를 400 mg 내지 600 mg, 650 mg 내지 850 mg 및 900 mg 내지 1100 mg 범위의 양으로 포함할 것이다.

[0592] 용해 속도에 영향을 미치기 위해, 화합물 함유 분말이 습식 혼합되는 시간을 제어한다. 바람직하게는, 총 분말 혼합 시간, 즉, 분말이 수산화나트륨 용액에 노출되는 시간은 1분 내지 10분, 바람직하게는 2분 내지 5분 범위일 것이다. 과립화 후에, 입자를 과립기에서 제거하고, 유동층 건조기에 넣어 약 60℃에서 건조시킨다.

[0593] **제제예 11**

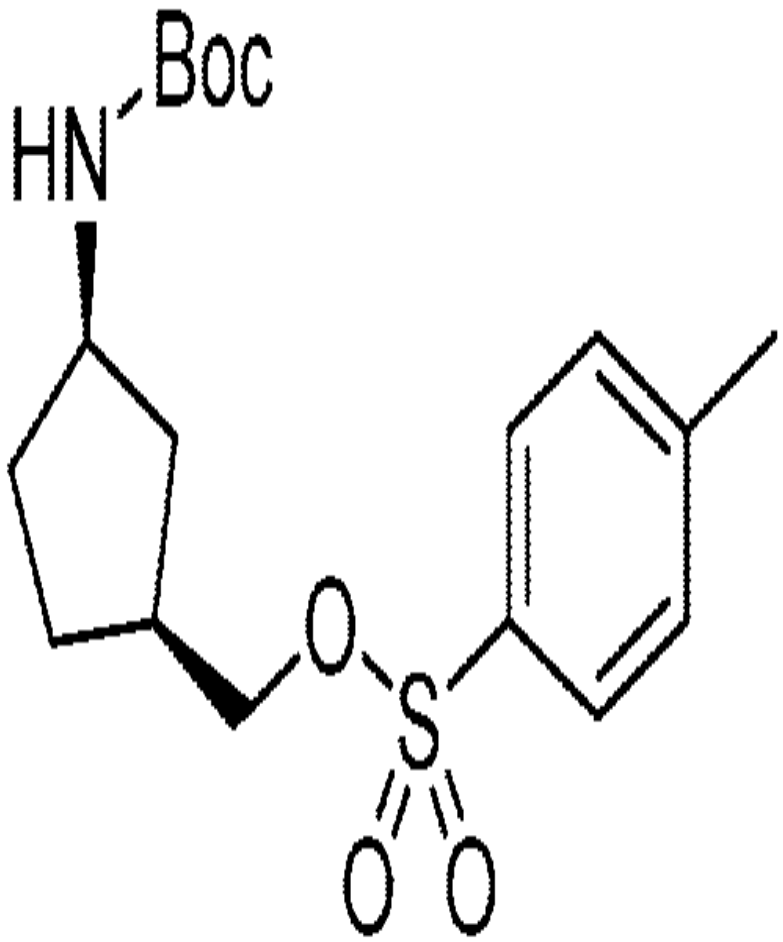
[0594] 하기 성분을 사용하여, 정제 제제를 제조한다:

[0595]

성분	양 (mg/정제)
활성 성분	300.0
미세결정질 셀룰로스	100.0
콜로이드상 이산화규소	10.0
스테아르산	5.0

[0596] 성분을 블렌딩하고, 압축하여, 정제를 형성한다.

[0597] V. 약어 및 두문자어 목록



중간체 62

[0598]

$MgSO_4$	황산마그네슘
MHz	메가헤르츠
Min	분
ml/mL	밀리리터
mM	밀리몰 농도
Mmol	밀리몰
$NaHCO_3$	중탄산나트륨
NBS	N-브로모석신이미드
n-	노르말
nBu/Bu	n-부틸(노르말 부틸)
NaH	수소화나트륨
$NaHCO_3$	중탄산나트륨
nL	나노리터
Nm	나노미터
NMP	1-메틸피롤리딘-2-온
NMR	핵자기 공명
Ph	페닐
psi	제곱 인치당 파운드
Q	사중선
q.s.	언급된 기능을 달성하기에 충분한 양
rac-BINAP Pd G3	메탄설포나토[2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸](2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II)
RP	역상
Rt	실온
RuPhos®	메탄설포나토-2'-메틸아미노-1,1'-바이페닐-2-일- 팔라다사이클(Palladacycle) 4 세대
S	단일선
T	삼중선
t-BuBrettPhos Pd G3	2-(다이-*tert*-부틸포스피노)-2',4',6'-트라이아이소프로필-3,6-다이메톡시-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트
TEA	트라이메틸아민
THF	테트라하이드로푸란
TFA	트라이플루오로아세트산
XPhos Pd G4®	다이사이클로헥실-[2-[2,4,6-트라이(프로판-2-일)페닐]페닐]포스파늄;메탄설폰산;*N*-메틸-2-페닐아닐린;팔라듐

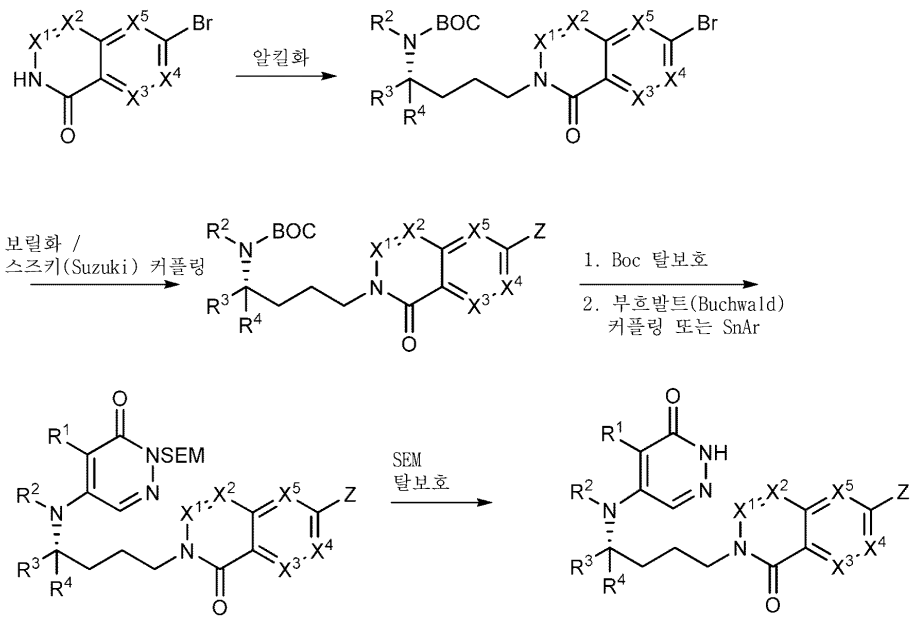
[0599]

[0600] 일반적인 반응 도식

[0601] **실시예**

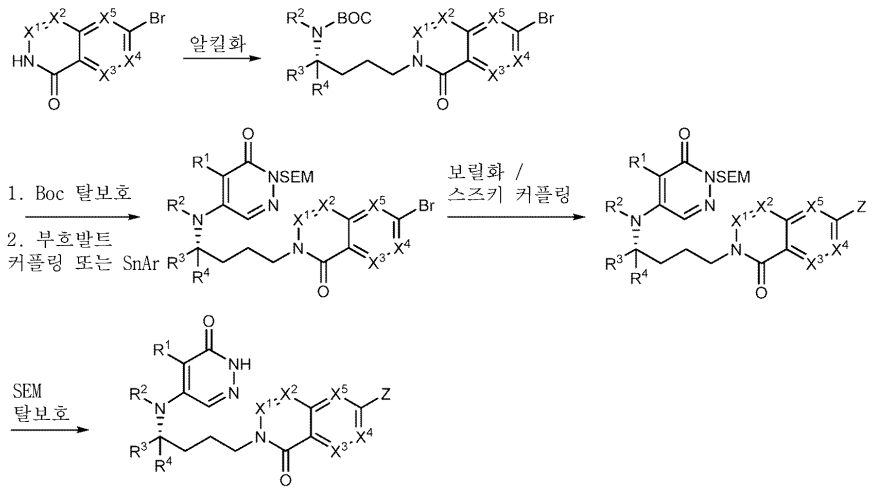
[0602] 다음 실시예는 본 발명의 구체적인 실시 형태를 입증하기 위해 포함된다. 다음 실시예에 개시된 기법은 본 발명의 실시에서 잘 기능하는 기법을 나타내며, 따라서 이의 실시를 위한 특정 모드를 구성하는 것으로 간주될 수 있음이 당업자에 의해 이해되어야 한다. 그러나, 당업자는 본 개시내용을 고려하여, 개시된 특정 실시 형태에서 다수의 변경이 이루어질 수 있으며, 본 발명의 사상과 범위에서 벗어나지 않는 한 여전히 유사하거나 비슷한 결과를 얻을 수 있음을 이해해야 한다.

[0603] i.일반적인 반응 도식 A



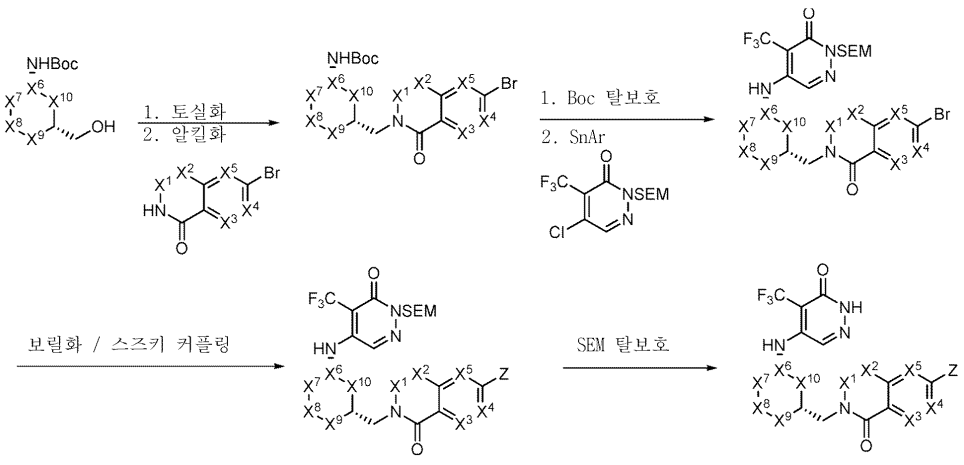
[0604]

[0605] ii.일반적인 반응 도식 B



[0606]

[0607] iii.일반적인 반응 도식 C

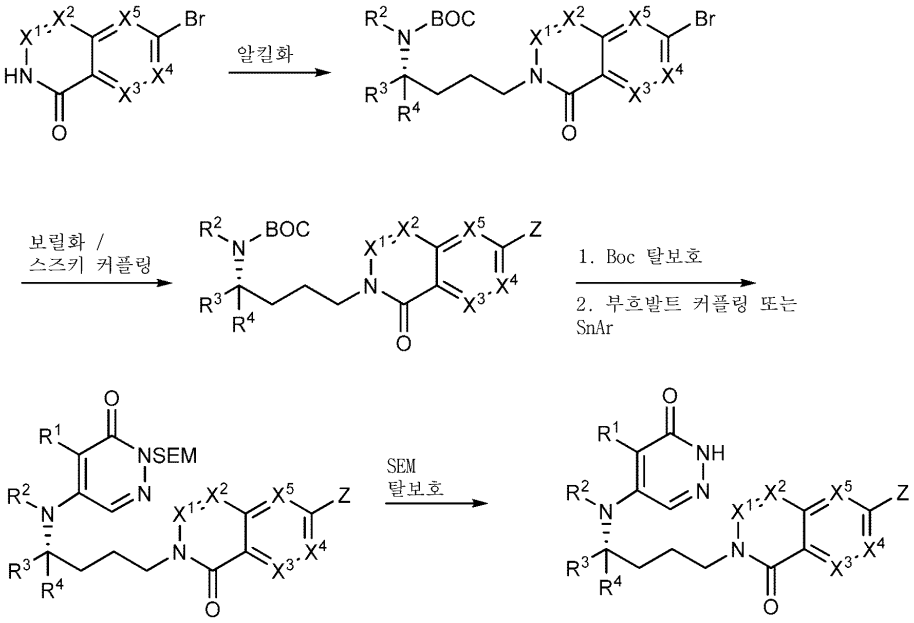


[0608]

[0609] 실시예

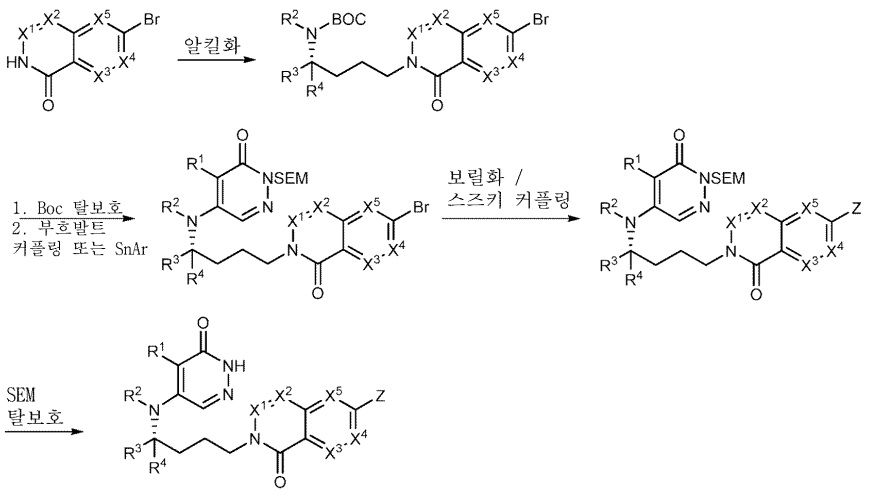
[0610] 다음 실시예는 본 발명의 구체적인 실시 형태를 입증하기 위해 포함된다. 다음 실시예에 개시된 기법은 본 발명의 실시에서 잘 기능하는 기법을 나타내며, 따라서 이의 실시를 위한 특정 모드를 구성하는 것으로 간주될 수 있음이 당업자에 의해 이해되어야 한다. 그러나, 당업자는 본 발명을 고려하여, 개시된 특정 실시 형태에서 다수의 변경이 이루어질 수 있으며, 본 발명의 사상과 범위에서 벗어나지 않고서 여전히 유사하거나 비슷한 결과를 얻을 수 있음을 이해할 것이다.

[0611] **iv.일반적인 반응 도식 A**



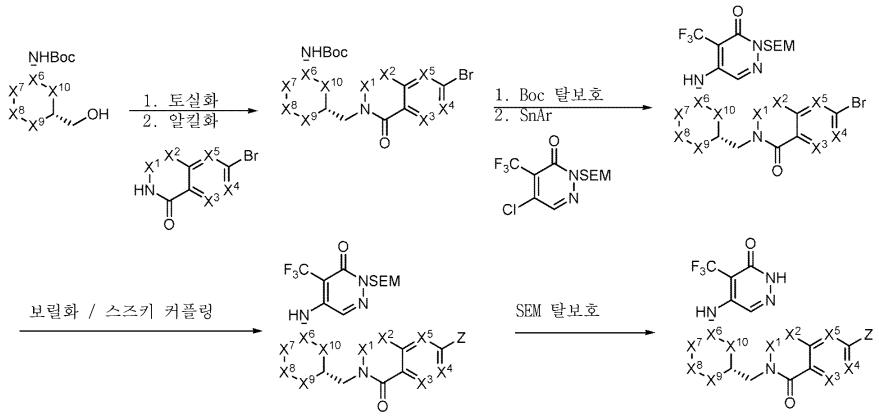
[0612]

[0613] **v.일반적인 반응 도식 B**



[0614]

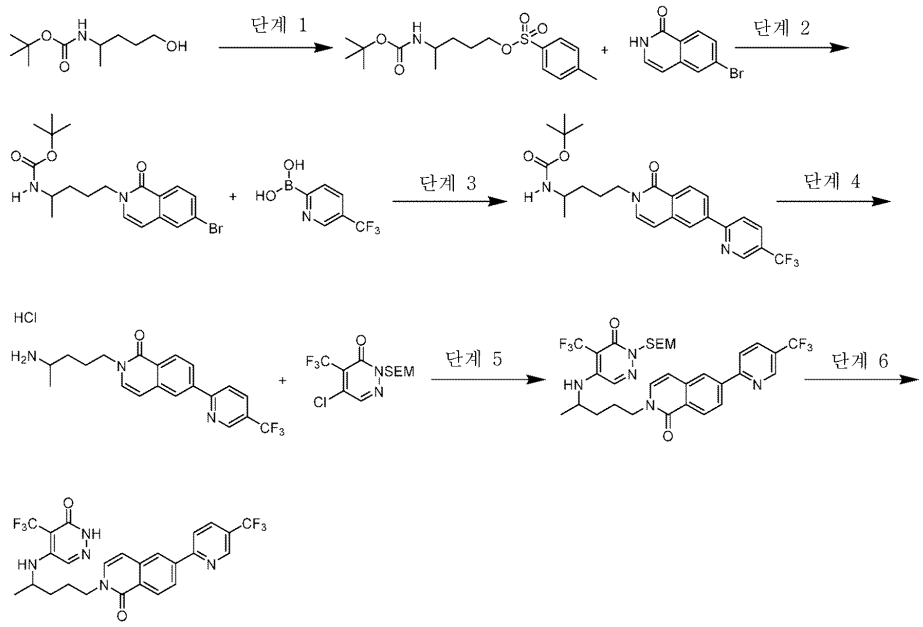
[0615] **vi.일반적인 반응 도식 C**



[0616]

[0617] **ii. 합성예**

[0618] **실시예 1: 2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조**



실시예 1

[0619]

[0620] **단계 1.** 0℃에서 다이클로로메탄 (4.50 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[(1*S*,3*R*)-3-하이드록시사이클로펜틸]카르바메이트 (200 mg, 0.984 mmol) 및 트라이에틸아민 (199 mg, 1.97 mmol)의 교반 용액에, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (188 mg, 0.984 mmol)를 적가하여, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 물로 희석하고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조잔류물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, **4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸 4-메틸벤젠설포네이트**를 얻었다. ES/MS: *m*/*z* 380.4 $[M+Na]^+$.

[0621] **단계 2.** DMF (0.70 mL) 중의 6-브로모-2*H*-아이소퀴놀린-1-온 (55.0 mg, 0.245 mmol)과 4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸 4-메틸벤젠설포네이트 (102 mg, 0.285 mmol)의 혼합물에, Cs_2CO_3 (160 mg, 0.491 mmol)를 첨가하여, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 수세하고, 염수로 세정하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조잔류물을 헥산 중의 EA 0-100%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, ***tert*-부틸 N-[4-(6-브로모-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸**

-부틸]카르바메이트를 얻었다. ES/MS: *m/z* 411.2 $[M+H]^+$.

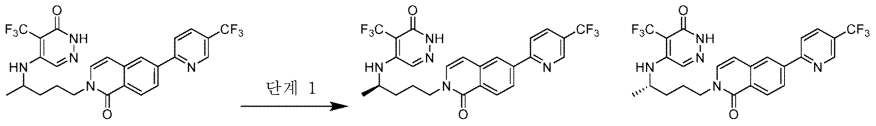
[0622] **단계 3**. 다이옥산 (2.0 mL) 및 물 (0.30 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[4-(6-브로모-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸-부틸]카르바메이트 (106 mg, 0.259 mmol), [5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]보론산 (148 mg, 0.777 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (21.4 mg, 0.026 mmol) 및 KOAc (76.2 mg, 0.777 mmol)의 용액을 질소 가스로 5분간 퍼징하고, 18시간 동안 90℃로 가열하였다. 냉각 시에, 혼합물을 셀라이트(Celite)® 패드를 통해 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조잔류물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, ***tert*-부틸 N-[1-메틸-4-[1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 476.6 $[M+H]^+$.

[0623] **단계 4**. 실온에서 다이클로로메탄 (1.10 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[1-메틸-4-[1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트 (54.2 mg, 0.114 mmol)의 용액에, 트라이플루오로아세트산 (0.19 mL, 5.70 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 용매를 감압 하에 제거하여, **2-(4-아미노펜틸)-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온 하이드로클로라이드**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 376.3 $[M+H]^+$.

[0624] **단계 5**. DMF (2.0 mL) 중의 2-(4-아미노펜틸)-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온 하이드로클로라이드 (47 mg, 0.11 mmol), 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (45 mg, 0.14 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.10 mL, 0.57 mmol)의 혼합물을 15분간 80℃로 가열하였다. 완료 시에, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 수세하고, 염수로 세정하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조잔류물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, **2-[4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 668.1 $[M+H]^+$.

[0625] **단계 6**. 실온에서 다이클로로메탄 (1.0 mL) 중의 2-[4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온 (59.6 mg, 0.084 mmol)의 용액에, 트라이플루오로아세트산 (0.078 mL, 1.02 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 45분간 교반하였다. 과량의 트라이플루오로아세트산 및 용매를 감압 하에 제거하여, 잔류물을 MeOH (1.0 mL)에 용해시켰다. 이것에 에틸렌다이아민 (0.057 mL, 0.84 mmol)을 첨가하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **2-[4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 – 8.33 (m, 3H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 – 6.75 (m, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 3H), 1.77 – 1.63 (m, 3H), 1.52 (s, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ES/MS m/z = 538.1 $[M+H]^+$.

[0626] **<u>실시예 2 및 실시예 3: 2-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온 및 2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온의 제조</u>**



실시예 1 실시예 2 실시예 3

[0627]

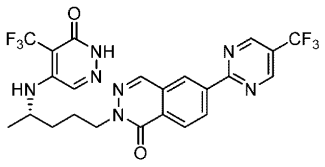
[0628] **단계 1**. 실시예 2 및 실시예 3을 키랄 SFC(AD-H, 5 μm, 21x250 mm 컬럼; 공용매로서의 35% EtOH; 100 bar; 40℃)로 분리하였다. 첫 번째 용출 피크를 (*R*) 배열(**실시예 2**)로 지정하고, 두 번째 용출 피크를 (*S*) 배열(**실시예 3**)로 지정하였다. 최종 화합물에는 TFA가 함유되지 않았다.

[0629] **실시예 2**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 – 8.33 (m, 3H),

8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 – 6.75 (m, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 3H), 1.77 – 1.63 (m, 3H), 1.52 (s, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ES/MS *m/z* : 538.1 $[M+H]^+$.

[0630] **실시예 3**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 – 8.33 (m, 3H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 – 6.75 (m, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 3H), 1.77 – 1.63 (m, 3H), 1.52 (s, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 538.1 $[M+H]^+$.

[0631] **실시예 4: 2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6 [5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]프탈라진-1-온**

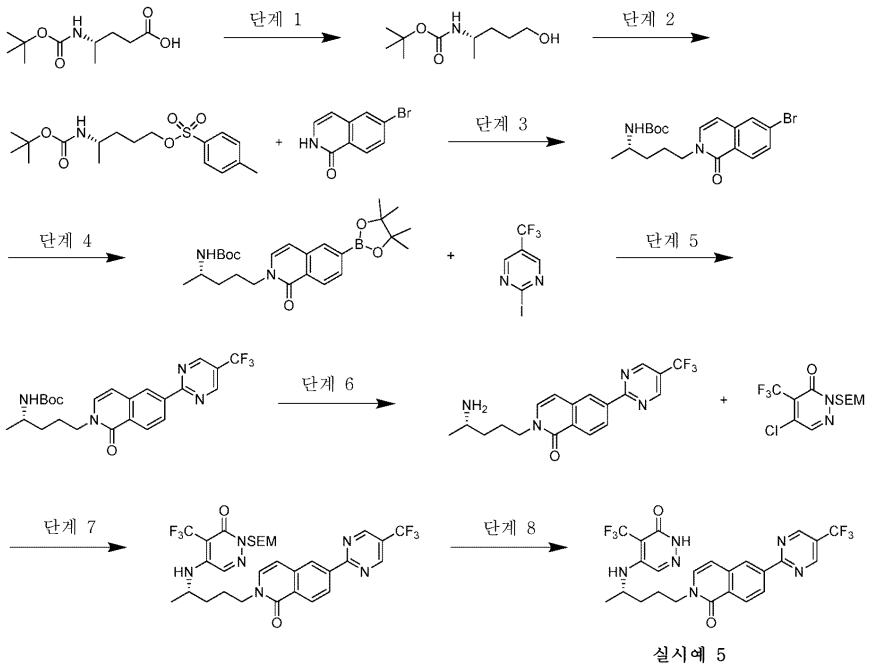


실시예 4

[0632]

[0633] 표제 화합물을 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-2H-프탈라진-1-온을 사용하여, 실시예 1에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 9.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.35 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 1H), 1.55 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS m/z: 540.1 $[M+H]^+$.

[0634] **실시예 5: 2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온의 제조**



실시예 5

[0635]

[0636] **단계 1**. 바이알에 THF (44.4 mL) 중의 (4S)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜탄산 (1000 mg, 4.6 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.642 mL, 4.6 mmol)을 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 질소 분위기 하에 두었다. 이 용액에 클로로포름산에틸 (0.44 mL, 4.6 mmol)을 첨가하고, 반응물을 0℃에서 30분간 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 여과하여, 침전된 트라이에틸아민 하이드로클로라이드를 제거하였다. 혼합 무수물을 함유하는 여과액을 10℃로 유지된 20% THF 수용액 (10.0 mL) 중의 수소화붕소나트륨 (522 mg, 13.8 mmol)의 교반 현탁액에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 30분간 교반한 후에, 1 N HCl로 pH 약 4로 산성화시켰다. 그 다음에, 혼합물을 EtOAc로

추출하여, 2M NaOH 용액으로 세정하고, 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **tert-부틸 N-[(1S)-4-하이드록시-1-메틸-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 204.498 [M+H].

[0637] **단계 2.** 바이알에 DCM (10.1 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(1S)-4-하이드록시-1-메틸-부틸]카르바메이트 (450 mg, 2.21 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.62 mL, 4.43 mmol)을 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (422 mg, 2.21 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반한 후에, 물로 켄칭(quenching)하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **[(4S)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 358.551 [M+H].

[0638] **단계 3.** 바이알에 DMF (3.7 mL) 중의 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 (175 mg, 0.94 mmol), [(4S)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트 (335 mg, 0.94 mmol) 및 탄산세슘을 넣었다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1S)-4-(6-브로모-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 411.125 [M+H].

[0639] **단계 4.** 바이알에 다이옥산 (3.19 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(1S)-4-(6-브로모-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸-부틸]카르바메이트 (314 mg, 0.77 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체 (63 mg, 0.077 mmol), 아세트산칼륨 (226 mg, 2.30 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (292 mg, 1.15 mmol)을 넣었다. 혼합물을 1시간 동안 100℃로 가열하였다. 완료 시에, 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜, ***tert*-부틸 N-[(1S)-1-메틸-4-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 457.26 [M+H].

[0640] **단계 5.** 바이알에 다이옥산 (3.5 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[(1S)-1-메틸-4-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트 (175 mg, 0.38 mmol), 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (158 mg, 0.575 mmol), [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) (12.5 mg, 0.019 mmol) 및 2M 탄산나트륨 수용액 (0.58 mL, 1.15 mmol)을 넣었다. 혼합물을 2시간 동안 80℃로 가열한 다음에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 수세하고, 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1S)-1-메틸-4-[1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 477.247 [M+H].

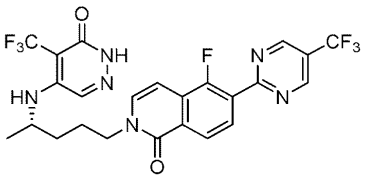
[0641] **단계 6.** 바이알에 DCM (2.2 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(1S)-1-메틸-4-[1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트 (120 mg, 0.25 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 (0.19 mL, 2.5 mmol)을 넣어, 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜, **2-[(4S)-4-아미노펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 377.702 [M+H].

[0642] **단계 7.** 바이알에 DMF (0.71 mL) 중의 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (123 mg, 0.38 mmol), 2-[(4S)-4-아미노펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (94 mg, 0.25 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.22 mL, 1.25 mmol)을 넣었다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 669.33 [M+H].

[0643] **단계 8.** 바이알에 DCM (10.7 mL) 중의 2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (163 mg, 0.24 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 (0.16 mL, 2.4 mmol)을 넣었다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음에, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조생성물을 메탄올 (4.0 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (0.16 mL, 2.44 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 15분간 교반한 다음에, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조생성물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여,

2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.43 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 8.5, 1.6 ㎐, 1H), 8.40 (d, J = 8.5 ㎐, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.86 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.36 (dq, J = 6.8, 3.3 ㎐, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 3H), 1.86 – 1.62 (m, 3H), 1.52 (dq, J = 13.2, 6.3 ㎐, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z* : 539.062.

[0644] **실시예 6: 6-(2-(3-옥소-3-(4-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로필)페닐)-4-(트라이플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온**

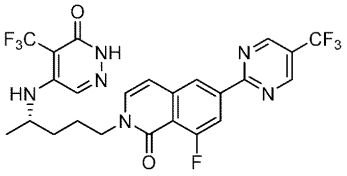


실시예 6

[0645]

[0646] 표제 화합물을 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-5-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하여, **5-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.26 – 8.10 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 ㎐, 1H), 6.81 (d, J = 7.5 ㎐, 1H), 6.35 (dd, J = 8.6, 3.9 ㎐, 1H), 4.02 (q, J = 8.4, 7.4 ㎐, 3H), 1.71 (ddt, J = 21.7, 13.9, 6.6 ㎐, 3H), 1.51 (dq, J = 12.9, 6.1 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 557.002.

[0647] **실시예 7: 8-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**

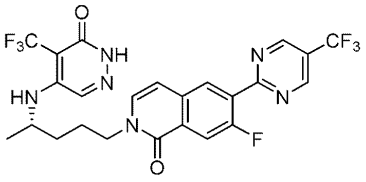


실시예 7

[0648]

[0649] 표제 화합물을 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-8-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하여, **8-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.07 (d, J = 12.8 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.87 (dd, J = 7.4, 1.9 ㎐, 1H), 6.35 (dd, J = 8.8, 3.9 ㎐, 1H), 3.96 (t, J = 6.6 ㎐, 3H), 1.70 (tq, J = 15.1, 7.8, 7.0 ㎐, 3H), 1.51 (dq, J = 13.1, 6.7 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 557.041.

[0650] **실시예 8: 7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**



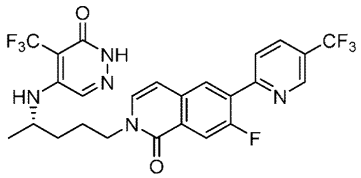
실시예 8

[0651]

[0652] 표제 화합물을 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여,

실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하여, **7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.03 (d, J = 11.3 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.85 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.36 (dq, J = 7.1, 3.5 ㎐, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 ㎐, 3H), 1.71 (ddt, J = 21.7, 13.8, 6.5 ㎐, 3H), 1.52 (tt, J = 13.2, 6.5 ㎐, 1H), 1.18 (d, J = 6.2 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 557.0.

[0653] **실시예 9: 7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온**

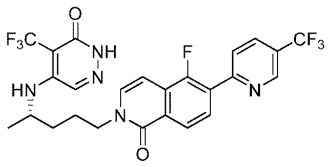


실시예 9

[0654]

[0655] 표제 화합물을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-브로모-5-(트라이플루오로메틸)피리딘을 사용하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하여, **7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.17 (d, J = 2.3 ㎐, 1H), 8.41 (dd, J = 8.5, 2.3 ㎐, 1H), 8.30 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 ㎐, 1H), 8.03 (d, J = 11.6 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.81 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.35 (dq, J = 7.0, 3.3 ㎐, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 ㎐, 3H), 1.71 (dtq, J = 22.4, 15.2, 6.9 ㎐, 3H), 1.51 (tt, J = 13.3, 6.7 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 556.0.

[0656] **실시예 10: 5-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온**

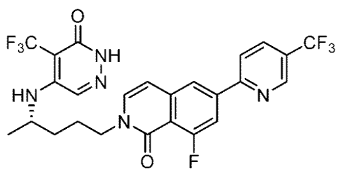


실시예 10

[0657]

[0658] 표제 화합물을 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-5-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하여, **5-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 9.17 (d, J = 2.3 ㎐, 1H), 8.40 (dd, J = 8.5, 2.3 ㎐, 1H), 8.17 (dd, J = 8.5, 3.8 ㎐, 2H), 8.03 (t, J = 7.8 ㎐, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.36 (dq, J = 7.0, 3.4 ㎐, 1H), 4.02 (q, J = 6.7 ㎐, 3H), 1.72 (dddd, J = 22.5, 15.2, 10.8, 6.4 ㎐, 3H), 1.53 (tt, J = 13.0, 6.5 ㎐, 1H), 1.18 (d, J = 6.2 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 556.0.

[0659] **실시예 11: 8-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온**



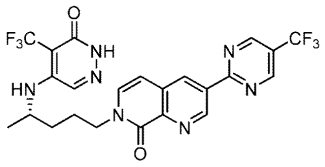
실시예 11

[0660]

[0661] 표제 화합물을 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-8-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을

사용하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하여, **8-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.19 – 9.05 (m, 1H), 8.46 – 8.34 (m, 2H), 8.32 (d, J = 1.6 ㎐, 1H), 7.97 (dd, J = 13.2, 1.7 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.77 (dd, J = 7.4, 2.0 ㎐, 1H), 6.36 (dt, J = 8.4, 3.6 ㎐, 1H), 3.95 (t, J = 6.6 ㎐, 2H), 1.81 – 1.59 (m, 3H), 1.51 (dq, J = 12.6, 6.5 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 556.235.

[0662] **실시예 12: 7-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-3-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-1,7-나프티리딘-8-온**

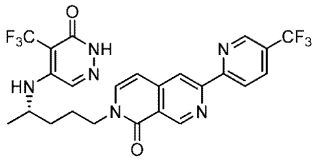


실시예 12

[0663]

[0664] 표제 화합물을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 3-브로모-7H-1,7-나프티리딘-8-온을 사용하고, 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-브로모-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.69 (d, J = 2.0 ㎐, 1H), 9.49 (s, 2H), 9.09 (d, J = 2.0 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.87 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.41 – 6.31 (m, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 3H), 1.82 – 1.63 (m, 3H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: m/z 540.0 $[M+H]^+$.

[0665] **실시예 13: 2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5 (트라이플루오로메틸)-2-피리딜]-2,7-나프티리딘-1-온**

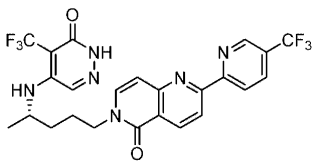


실시예 13

[0666]

[0667] 표제 화합물을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 6-브로모-2H-2,7-나프티리딘-1-온 및 [(4S)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트를 사용하여, 실시예 1에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.2 ㎐, 1H), 8.69 (d, J = 8.3 ㎐, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 8.2, 2.3 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.87 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.41 – 6.30 (m, 1H), 4.07 – 3.93 (m, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 ㎐, 3H). ES/MS m/z: 539.0 $[M+H]^+$.

[0668] **실시예 14: 2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]-2,7-나프티리딘-1-온**



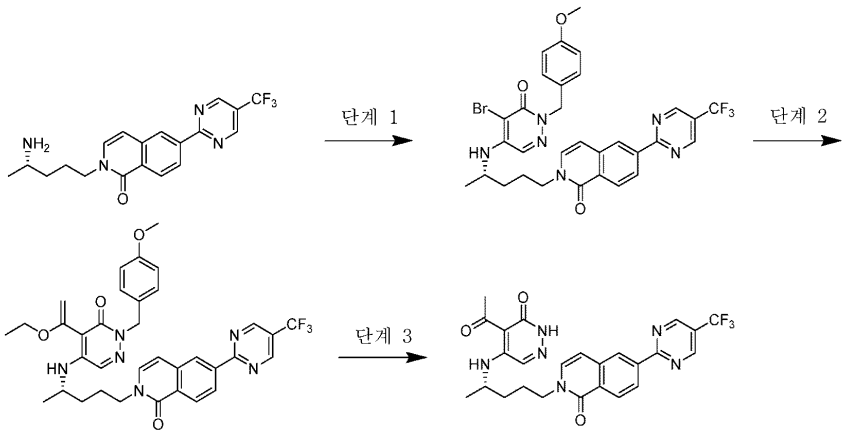
실시예 14

[0669]

[0670] 표제 화합물을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 2-브로모-6H-1,6-나프티리딘-5-온 및 [(4S)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트를 사용하여, 실시예 1에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.78 – 8.68 (m, 2H), 8.53 (d, J = 8.4 ㎐, 1H), 8.48

– 8.40 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.07 – 3.93 (m, 3H), 1.81 – 1.62 (m, 3H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 539.1 $[M+H]^+$.

[0671] **실시예 15: (S)-2-(4-((5-아세틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 15

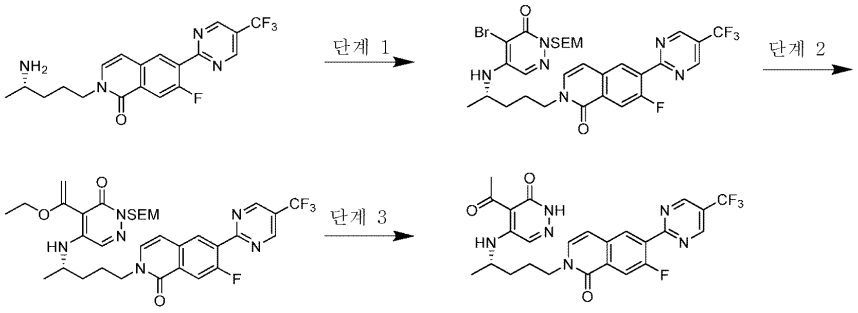
[0672]

[0673] **단계 1.** 바이알에 DMF (2.5 mL) 중의 2-[(4S)-4-아미노펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (200 mg, 0.53 mmol), 4-브로모-5-클로로-2-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)피리다진-3(2H)-온 (175 mg, 0.53 mmol) 및 DIPEA (0.47 mL, 2.7 mmol)를 넣었다. 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반한 후에, 실리카 프리패킹된 카트리지에 로딩하고, 플래시 크로마토그래피 (100% DCM → 100% EtOAc, 이어서 100% DCM → 100% MeOH)로 정제하여, **2-[(4S)-4-[[5-브로모-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z* : 669.2 $[M+H]^+$.

[0674] **단계 2.** 마이크로파 반응 바이알에 (S)-2-(4-((5-브로모-6-옥소-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 (100 mg, 0.15 mmol), 트라이부틸(1-에톡시비닐)주석 (108 mg, 0.30 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐 (17 mg, 0.015 mmol) 및 다이옥산 (1.5 mL)을 넣었다. 혼합물을 20초간 초음파 처리하고, 5분간 질소 가로로 퍼징하여, 마이크로파 반응기에서 1시간 동안 130℃로 가열하였다. 그 다음에, 반응물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0675] **단계 3.** 표제 화합물을 (S)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 2-[(4S)-4-[(5-아세틸-6-옥소-1H-피리다진-4-일)아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온을 사용하여, 실시예 5의 단계 8에 기재된 절차에 따라 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 9.15 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.99 (dt, J = 19.4, 6.7 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.94 – 1.72 (m, 2H), 1.61 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 513.2 $[M+H]^+$.

[0676] **실시예 16: (S)-2-(4-((5-아세틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조**



실시예 16

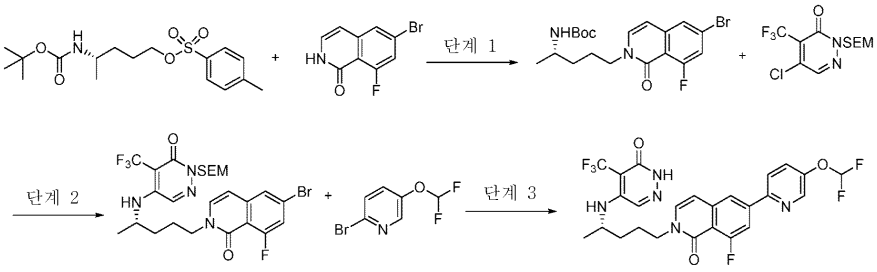
[0677]

[0678] **단계 1.** 바이알에 ACN (2.0 mL) 중의 (*S*)-2-(4-아미노펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 (117 mg, 0.30 mmol), 4-브로모-5-클로로-2-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)피리다진-3(2H)-온 (202 mg, 0.59 mmol) 및 DIPEA (0.52 mL, 3.0 mmol)를 넣었다. 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반한 후에, 실리카 프리패킹된 카트리지에 로딩하고, 플래시 크로마토그래피 (100% DCM → 100% EtOAc, 이어서 100% DCM → 100% MeOH)로 정제하여, **(S)-2-(4-((5-브로모-6-옥소-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 697.3 $[M+H]^+$.

[0679] **단계 2.** 마이크로파 반응 바이알에 (*S*)-2-(4-((5-브로모-6-옥소-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 (6.0 mg, 0.0086 mmol), 트라이부틸(1-에톡시비닐)주석 (35 mg, 0.095 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐 (4.0 mg, 0.0036 mmol) 및 다이옥산 (1.0 mL)을 넣었다. 혼합물을 20초간 초음파 처리하여, 5분간 N_2 가스로 퍼징하고, 마이크로파 반응기에 넣어, 130℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, **(*S*)-2-(4-((5-(1-에톡시비닐)-6-옥소-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다.

[0680] **단계 3.** 표제 화합물을 (S)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 (*S*)-2-(4-((5-(1-에톡시비닐)-6-옥소-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 5의 단계 8에 기재된 절차에 따라 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.28 (s, 1H), 10.61 (d, J = 8.7 ㎐, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 4.04 (m, 3H), 3.46 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.63 – 1.48 (m, 2H), 1.20 (m, 3H), 0.89 (m, 1H). ES/MS *m/z* : 531.2 $[M+H]^+$.

[0681] **<u>실시예 17: (*S*)-6-(5-(다이플루오로메톡시)피리딘-2-일)-8-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조</u>**



실시예 17

[0682]

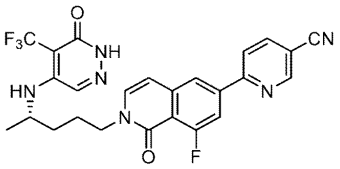
[0683] **단계 1.** 바이알에 DMF (14.0 mL) 중의 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 (1.00 g, 4.13 mmol), [(4*S*)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트 (1.77 g, 4.96 mmol) 및 탄산세슘 (2.69 g, 8.26 mmol)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)

로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 *N*-[(1S)-4-(6-브로모-8-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 429.1 $[M+2H]^{++}$.

[0684] **단계 2.** 바이알에 DCM (14.0 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[(1S)-4-(6-브로모-8-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸-부틸]카르바메이트 (591 mg, 1.38 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 (1.06 mL, 13.8 mmol)을 넣었다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에, 진공 하에 농축시켰다. 그 다음에, 동일한 바이알에 DMF (7.00 mL) 중의 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (682 mg, 2.07 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민 (1.20 mL, 6.92 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 1시간 동안 교반한 다음에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **6-브로모-8-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 621.105 $[M+H]^{+}$.

[0685] **단계 3.** 바이알에 다이옥산 (3.00 mL) 중의 6-브로모-8-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온 (165 mg, 0.267 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체 (44 mg, 0.054 mmol), 아세트산칼륨 (79 mg, 0.80 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (101 mg, 0.40 mmol)을 넣었다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 1시간 동안 교반한 후에, 2 M 탄산나트륨 수용액 (0.25 mL, 0.495 mmol) 및 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 (55.4 mg, 0.248 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에, 반응물을 80℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 조생성물에 트라이플루오로아세트산 (1.65 mL)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 생성물을 메탄올 (4.0 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (0.16 mL, 2.44 mmol)을 첨가하여, 15분간 교반한 다음에, 진공 하에 농축시켰다. 조생성물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **6-[5-(다이플루오로메톡시)-2-피리딜]-8-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.27 – 8.21 (m, 1H), 8.21 – 8.17 (m, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.62 – 7.23 (m, 1H), 6.77 – 6.67 (m, 1H), 6.38 – 6.30 (m, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 3H), 1.78 – 1.44 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 554.2 105 $[M+H]^{+}$.

[0686] **실시예 18: (*S*)-6-(8-플루오로-1-옥소-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-6-일)니코티노니트릴**

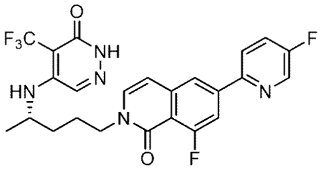


실시예 18

[0687]

[0688] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-브로모-5-시아노피리딘을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.21 – 9.11 (m, 1H), 8.55 – 8.47 (m, 1H), 8.43 – 8.35 (m, 1H), 8.34 – 8.30 (m, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 – 6.60 (m, 1H), 6.45 – 6.18 (m, 1H), 4.18 – 3.88 (m, 5H), 1.89 – 1.39 (m, 4H), 1.20 – 1.12 (m, 3H). ES/MS *m/z*: 513.3 $[M+H]^{+}$.

[0689] **실시예 19: (S)-8-플루오로-6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

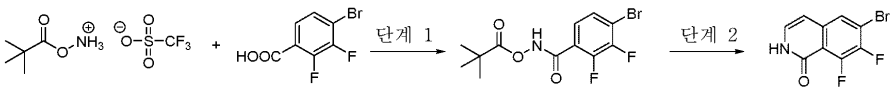


실시예 19

[0690]

[0691] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-브로모-5-플루오로피리딘을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.9 ㎐, 1H), 8.28 – 8.21 (m, 1H), 8.18 (d, J = 1.7 ㎐, 1H), 7.97 – 7.83 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.78 – 6.65 (m, 1H), 6.44 – 6.27 (m, 1H), 4.05 – 3.86 (m, 4H), 1.82 – 1.43 (m, 5H), 1.32 – 1.06 (m, 3H). ES/MS *m/z*: 506.2 $[M+H]^+$.

[0692] **중간체 1: 6-브로모-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조**



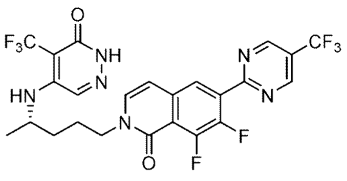
중간체 1

[0693]

[0694] **단계 1**. 바이알에 DMF (11.0 mL) 중의 4-브로모-2,3-다이플루오로-벤조산 (1.03 g, 4.36 mmol), 아미노 2,2-다이메틸프로파노에이트;트라이플루오로메탄설폰산 (1.17 g, 4.36 mmol), HATU (1.74 g, 4.58 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민 (2.28 mL, 13.1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **4-브로모-2,3-다이플루오로-N-(피발로일옥시)벤즈아미드**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 337.907 $[M+H]^{++}$.

[0695] **단계 2**. 바이알에 메탄올 (7.00 mL) 중의 [(4-브로모-2,3-다이플루오로-벤조일)아미노] 2,2-다이메틸프로파노에이트 (459 mg, 1.37 mmol), 아세트산비닐 (0.252 mL, 2.73 mmol), 아세트산세슘 (131 mg, 0.683 mmol) 및 (펜타메틸사이클로펜타다이에닐)로듐(III) 다이클로라이드 이량체 (65 mg, 0.137 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 45℃에서 8시간 동안 교반한 다음에, 진공 하에 농축시켜, **6-브로모-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻어, 알킬화 단계에서 직접 사용하였다. ES/MS *m/z* : 261.890 $[M+H]^{++}$.

[0696] **실시예 20: (S)-8-플루오로-6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

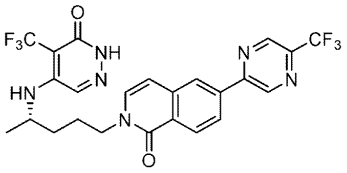


실시예 20

[0697]

[0698] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 2-브로모-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.56 – 9.44 (m, 2H), 8.31 – 8.17 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.87 – 6.75 (m, 1H), 6.40 – 6.29 (m, 1H), 4.07 – 3.89 (m, 3H), 1.77 – 1.45 (m, 5H), 1.18 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 575.3 $[M+H]^+$.

[0699] **실시예 21: 7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 21

[0700]

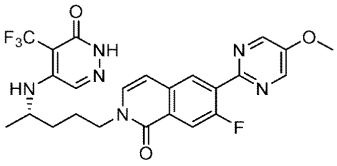
[0701] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0702] **단계 3.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0703] **단계 4.** 반응을 1시간이 아닌 18시간 동안 진행시켰다. 반응물을 셀라이트©를 통해 여과하여, 여과액을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0704] **단계 5.** 2-브로모-5-(트라이플루오로메틸)피라진을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, 수성 워크업(aqueous workup)을 생략하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.40 (d, J = 1.4 ㎐, 1H), 9.34 (t, J = 1.9 ㎐, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 8.08 (d, J = 11.5 ㎐, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 3H), 1.81 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 557.3 $[M+H]^+$.

[0705] **실시예 22: (*S*)-7-플루오로-6-(5-메톡시피리미딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조**



실시예 22

[0706]

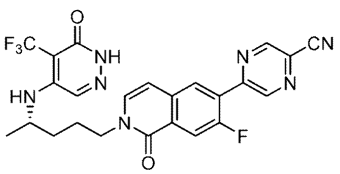
[0707] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0708] **단계 3.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0709] **단계 4.** 반응을 1시간이 아닌 3시간 동안 진행시켰다. 반응물을 셀라이트®를 통해 여과하여, 여과액을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0710] **단계 5.** 2-브로모-5-메톡시-피리미딘을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, 수성 워크업을 생략하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 7.91 (t, J = 5.7 ㎐, 2H), 7.83 (d, J = 7.6 ㎐, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 7.15 (t, J = 1.9 ㎐, 1H), 7.12 (dt, J = 8.3, 1.9 ㎐, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 ㎐, 1H), 6.69 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 4H), 4.04 – 3.94 (m, 3H), 1.80 – 1.58 (m, 3H), 1.55 – 1.42 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 545.3 $[M+H]^+$.

[0711] **실시예 23: (*S*)-5-(7-플루오로-1-옥소-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-6-일)피라진-2-카르보니트릴**



실시예 23

[0712]

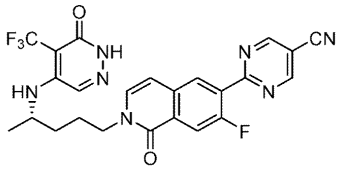
[0713] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0714] **단계 3.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0715] **단계 4.** 반응을 1시간이 아닌 3시간 동안 진행시켰다. 반응물을 셀라이트®를 통해 여과하여, 여과액을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0716] **단계 5.** 5-브로모피라진-2-카르보니트릴을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, 수성 워크업을 생략하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.42 (d, J = 1.5 ㎐, 1H), 9.32 (t, J = 1.9 ㎐, 1H), 8.36 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 8.07 (d, J = 11.6 ㎐, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.83 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 6.38 – 6.30 (m, 1H), 4.04 – 3.91 (m, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 514.3 $[M+H]^+$.

[0717] **실시예 24: (S)-2-(7-플루오로-1-옥소-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-6-일)피리미딘-5-카르보니트릴**



실시예 24

[0718]

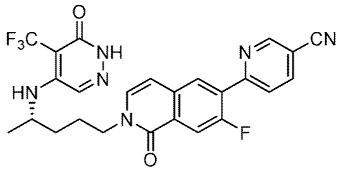
[0719] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0720] **단계 3.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0721] **단계 4.** 반응을 1시간이 아닌 3시간 동안 진행시켰다. 반응물을 셀라이트®를 통해 여과하여, 여과액을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0722] **단계 5.** 2-브로모피리미딘-5-카르보니트릴을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, 수성 워크업을 생략하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.46 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 8.02 (d, J = 11.5 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.85 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 3H), 1.84 – 1.59 (m, 3H), 1.51 (dt, J = 18.8, 6.2 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 513.3 $[M+H]^+$.

[0723] **실시예 25: (S)-6-(7-플루오로-1-옥소-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-6-일)니코티노니트릴**



실시예 25

[0724]

[0725] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하였다:

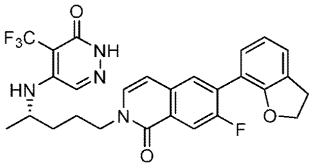
[0726] **단계 3.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0727] **단계 4.** 반응을 1시간이 아닌 3시간 동안 진행시켰다. 반응물을 셀라이트®를 통해 여과하여, 여과액을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0728] **단계 5.** 6-브로모피리딘-3-카르보니트릴을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, 수성 워크업을 생략하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.22 (dd, J = 2.2, 0.9 ㎐, 1H), 8.50 (dd, J = 8.3, 2.2 ㎐, 1H), 8.31 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 1H), 8.03 (d, J = 11.7 ㎐, 1H),

7.91 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.04 – 3.91 (m, 3H), 1.82 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 513.3 $[M+H]^+$.

[0729] **실시예 26: (*S*)-6-(2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 26

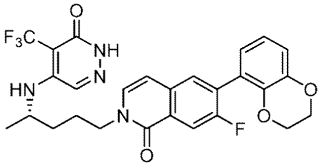
[0730]

[0731] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 1에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0732] **단계 1.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0733] **단계 2.** 2,3-다이하이드로벤조푸란-7-일보론산을 [5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]보론산 대신에 사용하였다.

[0734] **실시예 27: (*S*)-6-(2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 27

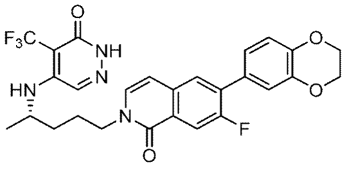
[0735]

[0736] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 1에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0737] **단계 2.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0738] **단계 3.** 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-5-일보론산을 [5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]보론산 대신에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.71 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.40 – 6.30 (m, 1H), 4.31 – 4.18 (m, 4H), 4.04 – 3.93 (m, 3H), 1.82 – 1.58 (m, 3H), 1.57 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 545.3 $[M+H]^+$.

[0739] **실시예 28: (*S*)-6-(2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 28

[0740]

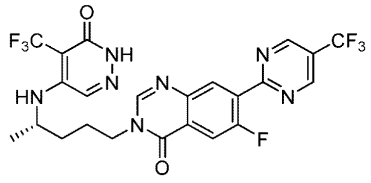
[0741] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 1에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0742] **단계 2.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0743] **단계 3.** 2-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란을 [5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]보론산 대신에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 7.91 (t, J

= 5.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 4H), 4.04 – 3.94 (m, 3H), 1.80 – 1.58 (m, 3H), 1.55 – 1.42 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 545.3 $[M+H]^+$.

[0744] **실시예 29: (S)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온**

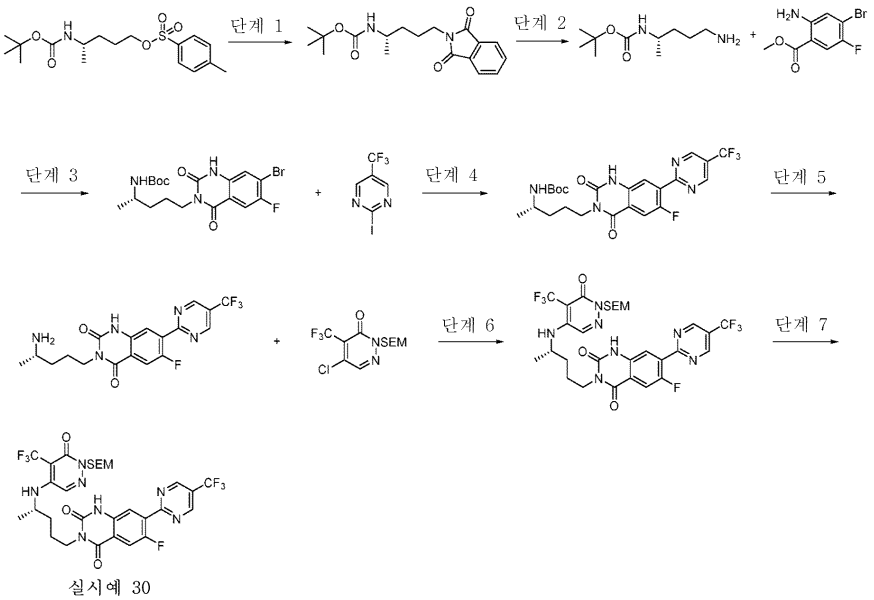


실시예 29

[0745]

[0746] 표제 화합물을 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 7-브로모-6-플루오로-1H-퀴나졸린-4-온을 사용하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하여, **(S)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온**을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.41 – 6.26 (m, 1H), 4.11 – 3.88 (m, 3H), 1.83 – 1.62 (m, 3H), 1.62 – 1.42 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 558.20 $[M+H]^+$.

[0747] **실시예 30: 6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-1H-퀴나졸린-2,4-다이온의 제조**



실시예 30

[0748]

[0749] **단계 1.** 프탈이미드 칼륨염 (0.995 g, 5.37 mmol)을 DMF (17.8 mL) 중의 [(4*S*)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트 (1.60 g, 4.48 mmol)의 용액에 첨가하여, 얻어진 용액을 2.5시간 동안 80℃로 가열하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 물 (약 100 mL)로 희석하고, 얻어진 백색 침전물을 여과에 의해 수집하여, ***tert*-부틸 *N*-[(1S)-4-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-1-메틸-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 333.08 $[M+H]^+$.

[0750] **단계 2.** 하이드라진 (0.378 mL, 12.0 mmol)을 EtOH (11.0 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[(1S)-4-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-1-메틸-부틸]카르바메이트 (0.8 g, 2.41 mmol)의 용액에 서서히 첨가하여, 얻어진 용액을 45분간 80℃로 가열하였는데, 이때 상당한 양의 백색 침전물이 형성되어 교반을 방해하였다. 그 다음에, 현탁액을

MeOH (10.0 mL) 및 과량의 Et_2O로 희석하고, 백색 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 진공 중에서 농축시켜, ***tert*-부틸 (S)-(5-아미노펜탄-2-일)카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 203.15 $[M+H]^+$.

[0751] **단계 3**. 트라이에틸아민 (1.75 mL, 12.6 mmol)을 DCM (20.0 mL) 중의 트라이포스겐 (0.822 g, 2.77 mmol) 및 메틸 2-아미노-4-브로모-5-플루오로-벤조에이트 (624 mg, 2.52 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, *tert*-부틸 *N*-[(1S)-4-아미노-1-메틸-부틸]카르바메이트 (390 mg, 1.93 mmol)를 DCM (20.0 mL) 중의 용액으로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반한 후에, NaOMe (1.67 mL, MeOH 중의 25%, 7.29 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 추가로 30분간 교반한 후에, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액에 부어, EtOAc로 추출하고, 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 중에서 농축시켰다. 조오일에 DCM (2.00 mL) 및 PhMe (20 mL)를 첨가하고, 얻어진 백색 침전물을 여과에 의해 수집하여, ***tert*-부틸 N-[(1S)-4-(7-브로모-6-플루오로-2,4-다이옥소-1H-퀴나졸린-3-일)-1-메틸-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 444.033 $[M+H]^+$.

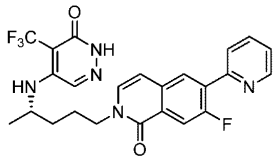
[0752] **단계 4**. 다이옥산 (5.00 mL)을 *tert*-부틸 *N*-[(1S)-4-(7-브로모-6-플루오로-2,4-다이옥소-1H-퀴나졸린-3-일)-1-메틸-부틸]카르바메이트 (124 mg, 0.279 mmol), 아세트산칼륨 (82 mg, 0.837 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론 (106 mg, 0.419 mmol) 및 (1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센)-다이클로로팔라듐(II) (20.4 mg, 0.028 mmol)이 주입된 바이알에 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 5분간 질소로 스파징한 다음에, 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 그 다음에, 반응 혼합물에 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (153 mg, 0.558 mmol) 및 Na_2CO_3 (0.419 mL, H_2O 중의 2N, 0.837 mmol)를 첨가한 후에, 얻어진 용액을 2시간 동안 80℃로 가열한 다음에, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하여, 진공 중에서 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 *N*-[(1S)-4-[6-플루오로-2,4-다이옥소-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-1H-퀴나졸린-3-일]-1-메틸-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 512.11 $[M+H]^+$.

[0753] **단계 5**. 바이알에 DCM (10.0 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[(1S)-4-[6-플루오로-2,4-다이옥소-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-1H-퀴나졸린-3-일]-1-메틸-부틸]카르바메이트 (135 mg, 0.264 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 (2.00 mL)을 넣었다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에, 진공 하에 농축시켜, **3-[(4S)-4-아미노펜틸]-6-플루오로-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-1H-퀴나졸린-2,4-다이온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 412.119 $[M+H]^+$.

[0754] **단계 6**. 바이알에 DMF (10.0 mL) 중의 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (138 mg, 0.419 mmol), 3-[(4S)-4-아미노펜틸]-6-플루오로-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-1H-퀴나졸린-2,4-다이온 (115 mg, 0.279 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.486 mL, 2.79 mmol)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-1H-퀴나졸린-2,4-다이온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 704.29 $[M+H]^+$.

[0755] **단계 7**. 바이알에 DCM (10.0 mL) 중의 6-플루오로-3-[(4*S*)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-1H-퀴나졸린-2,4-다이온 (136 mg, 0.193 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 (1.48 mL, 19.3 mmol)을 넣었다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 조생성물을 메탄올 (5.00 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (0.258 mL, 3.86 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 10분간 교반한 다음에, 진공 중에서 농축시켰다. 얻어진 조생성물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 − 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-1H-퀴나졸린-2,4-다이온**을 얻었다. ^1H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.9 ㎐, 2H), 7.98 − 7.88 (m, 2H), 7.81 (d, J = 10.5 ㎐, 1H), 6.41 − 6.28 (m, 1H), 4.03 − 3.95 (m, 1H), 3.92 (t, J = 6.8 ㎐, 2H), 1.76 − 1.56 (m, 3H), 1.59 − 1.47 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z* : 574.20 $[M+H]^+$.

[0756] **실시예 31: 7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-(2-피리딜)아이소퀴놀린-1-온**

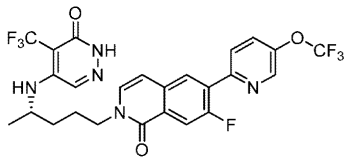


실시예 31

[0757]

[0758] 표제 화합물을 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 2-브로모피리딘을 사용하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하여, **7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-(2-피리딜)아이소퀴놀린-1-온** (15 mg, 48%)을 회백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.78 (ddd, J = 4.8, 1.8, 1.0 ㎐, 1H), 8.24 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.35 (dd, J = 8.6, 3.7 ㎐, 1H), 3.99 (t, J = 6.2 ㎐, 3H), 1.71 (ddq, J = 24.2, 15.8, 8.8, 7.7 ㎐, 3H), 1.50 (dq, J = 12.9, 6.7, 6.3 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z* : 488.2 $[M+H]^+$.

[0759] **실시예 32: 7-플루오로-2-[(4*S*)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메톡시)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온**

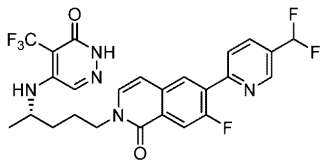


실시예 32

[0760]

[0761] 표제 화합물을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-브로모-5-(트라이플루오로메톡시)피리딘을 사용하여, 실시예 8에 기재된 바와 같이 합성하여, **7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메톡시)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.88 (dt, J = 2.8, 0.8 ㎐, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 8.13 – 7.97 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.8 ㎐, 1H), 3.99 (t, J = 6.7 ㎐, 3H), 1.70 (ddt, J = 24.5, 15.7, 7.3 ㎐, 3H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z* : 572.2 $[M+H]^+$.

[0762] **실시예 33: 6-[5-(다이플루오로메틸)-2-피리딜]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**

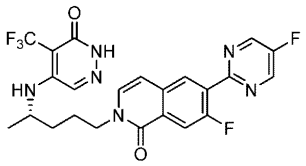


실시예 33

[0763]

[0764] 표제 화합물을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-브로모-5-(다이플루오로메틸)피리딘을 사용하여, 실시예 8에 기재된 바와 같이 합성하여, **6-[5-(다이플루오로메틸)-2-피리딜]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.98 (p, J = 1.2 ㎐, 1H), 8.28 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 8.20 (ddd, J = 8.3, 2.4, 1.3 ㎐, 1H), 8.07 – 7.99 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 7.25 (t, J = 55.2 ㎐, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.35 (dq, J = 6.7, 3.3 ㎐, 1H), 3.99 (q, J = 6.4 ㎐, 3H), 1.82 – 1.58 (m, 3H), 1.51 (dt, J = 8.9, 6.1 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z* : 538.2 $[M+H]^+$.

[0765] **실시예 34: 7-플루오로-6-(5-플루오로피리미딘-2-일)-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**

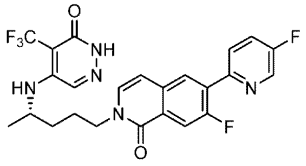


실시예 34

[0766]

[0767] 표제 화합물을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-브로모-5-플루오로-피리미딘을 사용하여, 실시예 8에 기재된 바와 같이 합성하여, **7-플루오로-6-(5-플루오로피리미딘-2-일)-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.11 (d, J = 0.8 ㎐, 2H), 8.32 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 8.00 (d, J = 11.3 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.82 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.7 ㎐, 1H), 3.99 (t, J = 6.4 ㎐, 3H), 1.71 (dtd, J = 22.2, 14.8, 13.7, 7.1 ㎐, 3H), 1.50 (dq, J = 12.9, 6.3 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z* : 507.2 $[M+H]^{+}$.

[0768] **실시예 35: 7-플루오로-6-(5-플루오로-2-피리딜)-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**

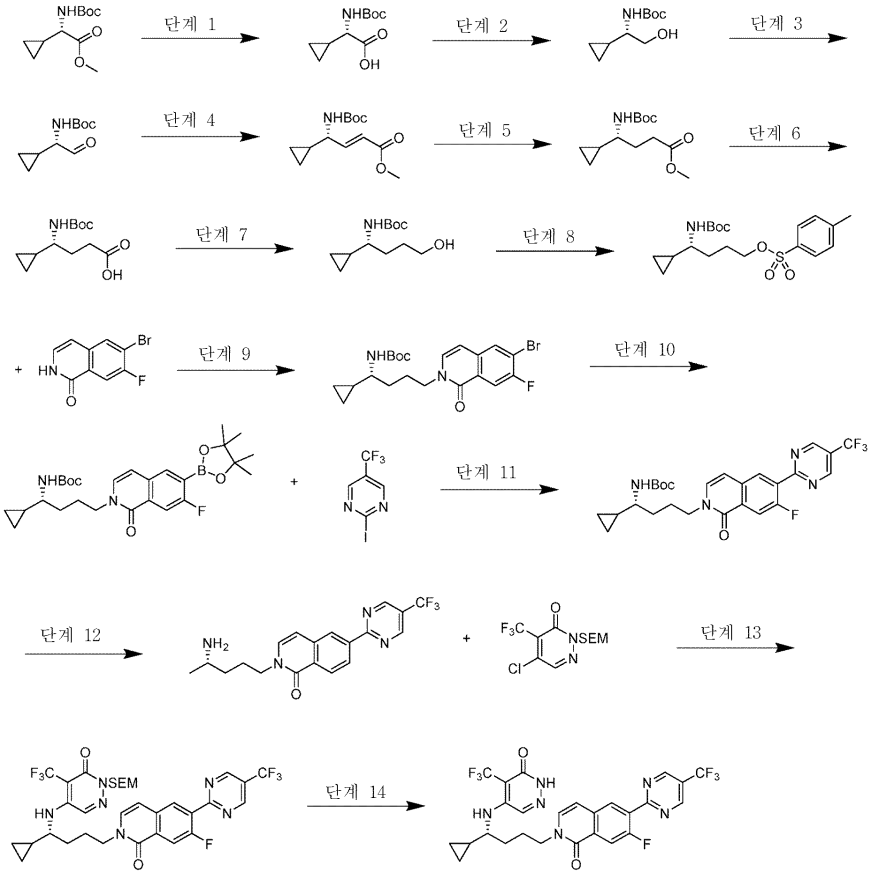


실시예 35

[0769]

[0770] 표제 화합물을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-브로모-5-플루오로-피리딘을 사용하여, 실시예 8에 기재된 바와 같이 합성하여, **7-플루오로-6-(5-플루오로-2-피리딜)-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.9 ㎐, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 8.05 – 7.87 (m, 4H), 7.49 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.46 – 6.22 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.1 ㎐, 3H), 1.69 (ddp, J = 22.3, 15.6, 6.7 ㎐, 3H), 1.50 (dq, J = 13.0, 6.2 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z* : 506.2 $[M+H]^{+}$.

[0771] **실시예 36: 2-[(4*R*)-4-사이클로프로필-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 36

[0772]

[0773] **단계 1.** 바이알에 THF (17 mL) 중의 메틸 (2*S*)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-사이클로프로필-아세테이트 (500 mg, 2.18 mmol) 및 1N 수산화리튬 용액 (aq.) (5.45 mL, 5.45 mmol)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 반응물을 아세트산에틸로 희석하여, 1 N HCl 용액 (aq.)으로 세정하고, 염수로 세정하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜, **(2S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-사이클로프로필-아세트산**을 얻었다. ES/MS *m/z* 159.701 [M-*tert*-부틸]$^-$.

[0774] **단계 2.** 바이알에 (2S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-사이클로프로필-아세트산 (468 mg, 2.17 mmol), 트라이에틸아민 (0.303 mL, 2.17 mmol) 및 THF (21.0 mL)를 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 질소 분위기 하에 두었다. 이 용액에 클로로포름산에틸 (0.208 mL, 2.17 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 30분간 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 여과하여, 침전된 트라이에틸아민 하이드로클로라이드를 제거하였다. 혼합 무수물을 함유하는 여과액을 10℃로 유지된 20% THF 수용액 (10.0 mL) 중의 수소화붕소나트륨 (247 mg, 6.52 mmol)의 교반 현탁액에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 30분간 교반한 후에, 1 N HCl로 pH 약 4로 산성화시켰다. 그 다음에, 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하여, 2M NaOH 용액으로 세정하고, 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1S)-1-사이클로프로필-2-하이드록시-에틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 145.8 [M-*tert*-부틸]$^-$.

[0775] **단계 3.** 바이알에 DCM (16.0 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(1S)-1-사이클로프로필-2-하이드록시-에틸]카르바메이트 (378 mg, 1.88 mmol)를 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin Periodinane)(1590 mg, 3.76 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 완전 전환 시에, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하여, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세정하고, 염수로 세정하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜, ***tert*-부틸 N-[(1S)-1-사이클로프로필-2-옥소-에틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 143.8 [M-*tert*-부틸]$^-$.

[0776] **단계 4.** 바이알에 THF (15.0 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[(1S)-1-사이클로프로필-2-옥소-에틸]카르바메이트 (374 mg, 1.88 mmol) 및 메틸(트라이페닐포스포라닐리덴)아세테이트 (941 mg, 2.82 mmol)를 넣었다. 반응물을 실온

에서 12시간 동안 교반하여, 진공 중에서 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **메틸 (E,4S)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-사이클로프로필-부트-2-에노에이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 278.2 $[M+Na]^+$.

[0777] **단계 5.** 압력 바이알에 THF:H_2O (1:1, 12.9 mL) 중의 메틸 (E,4S)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-사이클로프로필-부트-2-에노에이트 (255 mg, 0.999 mmol), *p*-톨루엔설폰하이드라자이드 (2790 mg, 15 mmol) 및 아세트산나트륨 삼수화물 (2718 mg, 20 mmol)을 넣었다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 8시간 동안 교반하였다. 완전 전환 시에, 반응물을 EtOAc로 희석하여, 포화 중탄산나트륨 용액으로 세정하고, 염수로 세정하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **메틸 (4R)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-사이클로프로필-부타노에이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 257.6 $[M+H]^+$.

[0778] **단계 6.** 바이알에 THF (7.06 mL) 중의 메틸 (4R)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-사이클로프로필-부타노에이트 (233 mg, 0.905 mmol) 및 1N 수산화리튬 용액 (aq.) (2.26 mL, 2.26 mmol)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완전 전환 시에 반응물을 아세트산에틸로 희석하여, 1N HCl 용액 (aq.)으로 세정하고, 염수로 세정하여, 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜, **(4*R*)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-사이클로프로필-부탄산**을 얻었다. ES/MS *m/z* 187.761 $[M-tert-부틸]^-$.

[0779] **단계 7.** 바이알에 THF (8.73 mL) 중의 (4*R*)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-사이클로프로필-부탄산 (220 mg, 0.904 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.126 mL, 0.904 mmol)을 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 질소 분위기 하에 두었다. 이 용액에 클로로포름산에틸 (0.087 mL, 0.904 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분간 교반한 후에, 여과하여, 침전된 트라이에틸아민 하이드로클로라이드를 제거하였다. 혼합 무수물을 함유하는 여과액을 10℃로 유지된 20% THF 수용액 (10.0 mL) 중의 수소화붕소나트륨 (103 mg, 2.71 mmol)의 교반 현탁액에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 30분간 교반한 후에, 1 N HCl로 pH 약 4로 산성화시켰다. 그 다음에, 혼합물을 EtOAc로 추출하여, 2M NaOH 용액으로 세정하고, 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 *N*-[(1R)-1-사이클로프로필-4-하이드록시-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 229.6 $[M+H]^+$.

[0780] **단계 8.** 바이알에 DCM (3.85 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(1R)-1-사이클로프로필-4-하이드록시-부틸]카르바메이트 (193 mg, 0.842 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.235 mL, 1.68 mmol)을 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (160 mg, 0.842 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반한 다음에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **[(4R)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-사이클로프로필-부틸] 4-메틸벤젠설포네이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 406.1 $[M+Na]^+$.

[0781] **단계 9.** 바이알에 DMF (2.20 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 (110 mg, 0.454 mmol), [(4R)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-사이클로프로필-부틸] 4-메틸벤젠설포네이트 (209 mg, 0.545 mmol) 및 탄산세슘 (296 mg, 0.909 mmol)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1R)-4-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-사이클로프로필-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 455.0 $[M+H]^+$.

[0782] **단계 10.** 바이알에 다이옥산 (1.70 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[(1R)-4-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-사이클로프로필-부틸]카르바메이트 (181 mg, 0.399 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체 (33 mg, 0.0399mmol), 아세트산칼륨 (118 mg, 1.2 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (152 mg, 0.599 mmol)을 넣었다. 혼합물을 100℃로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 셀라이트®를 통해 여과하고, 농축시켜, ***tert*-부틸 *N*-[(1R)-1-사이클로프로필-4-[7-플루오로-1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 501.3 $[M+H]^+$.

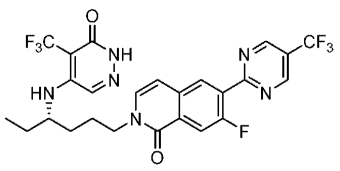
[0783] **단계 11.** 바이알에 다이옥산 (3.61 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(1R)-1-사이클로프로필-4-[7-플루오로-1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트 (200 mg, 0.4 mmol), 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (164 mg, 0.6 mmol), [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) (13 mg, 0.02 mmol) 및 2M 탄산나트륨 수용액 (0.6 mL, 1.2 mmol)을 넣었다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 2시간 동안 교반한 후에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 *N*-[(1R)-1-사이클로프로필-4-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 521.2 $[M+H]^+$.

[0784] **단계 12.** 바이알에 DCM (3.30 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[(1R)-1-사이클로프로필-4-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트 (196 mg, 0.377 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 (0.288 mL, 3.77 mmol)을 넣었다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에, 진공 하에 농축시켜, **2-[(4*R*)-4-아미노-4-사이클로프로필-부틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 421.1 $[M+H]^+$.

[0785] **단계 13.** 바이알에 DMF (1.10 mL) 중의 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (185 mg, 0.564 mmol), 2-[(4R)-4-아미노-4-사이클로프로필-부틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (158 mg, 0.376 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.327 mL, 1.88 mmol)을 넣었다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 1시간 동안 교반한 후에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **2-[(4R)-4-사이클로프로필-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]부틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 713.3 $[M+H]^+$.

[0786] **단계 14.** 바이알에 DCM (10.4 mL) 중의 2-[(4*R*)-4-사이클로프로필-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]부틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (169 mg, 0.237 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 (0.181 mL, 2.7 mmol)을 넣었다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조생성물을 메탄올 (4.0 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (0.159 mL, 2.437 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15분간 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조생성물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **2-[(4R)-4-사이클로프로필-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 ㎐, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.85 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.51 (dd, J = 9.0, 3.8 ㎐, 1H), 4.01 (t, J = 6.3 ㎐, 2H), 3.36 (s, 1H), 1.72 (d, J = 40.1 ㎐, 4H), 1.10 (tt, J = 8.2, 3.4 ㎐, 1H), 0.50 (dp, J = 8.4, 4.2 ㎐, 1H), 0.38 (tt, J = 8.9, 4.1 ㎐, 1H), 0.25 (ddq, J = 18.6, 9.3, 4.6 ㎐, 2H). ES/MS *m/z* : 508.3 $[M+H]^+$.

[0787] **<u>실시예 37: 7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온</u>**



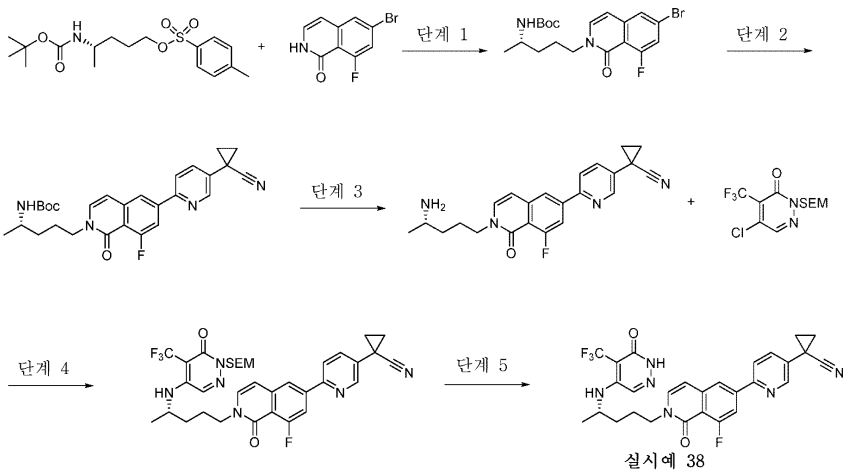
실시예 37

[0788]

[0789] 표제 화합물을 *tert*-부틸 N-[(1S)-1-사이클로프로필-2-옥소-에틸]카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 *N*-[(1S)-1-포르밀프로필]카르바메이트를 사용하여, 실시예 6에 기재된 바와 같이 합성하여, **7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.9 ㎐, 2H), 8.44 (d, J = 7.1

Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.57 (tt, J = 14.4, 8.0 Hz, 4H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z* : 571.3 $[M+H]^+$.

[0790] **실시예 38: 1-[6-[8-플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-아이소퀴놀릴]-3-피리딜]사이클로프로판카르보니트릴**



실시예 38

[0791]

[0792] **단계 1.** 바이알에 DMF (9.76 mL) 중의 6-브로모-8-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 (500 mg, 2.48 mmol), [(4S)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트 (886 mg, 2.48 mmol) 및 탄산세슘 (1346 mg, 4.13 mmol)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 *N*-[(1S)-4-(6-브로모-8-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 429.047 $[M+2H]^{++}$.

[0793] **단계 2.** 바이알에 EtOH (3.9 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(1S)-4-(6-브로모-8-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸-부틸]카르바메이트 (100 mg, 0.234 mmol), 테트라하이드록시다이보론 (62.9 mg, 0.702 mmol), 클로로(2-다이사이클로헥실포스피노-2′,4′,6′-트라이아이소프로필-1,1′-바이페닐)[2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II) (9.21 mg, 0.0117 mmol), 2-다이사이클로헥실포스피노-2′,4′,6′-트라이아이소프로필바이페닐 (11.2 mg, 0.0234 mmol) 및 아세트산칼륨 (68.9 mg, 0.702 mmol)을 넣었다. 혼합물을 5분간 질소 가스로 퍼징하고, 보론산으로의 완전한 전환이 관찰될 때까지 80℃에서 교반하였다. 보론산으로의 완전한 전환 후에, 1.8 M 탄산칼륨 수용액 (0.39 mL, 0.702 mmol)을 첨가한 다음에, 1-(6-브로모-3-피리딜)사이클로프로판카르보니트릴 (57.4 mg, 0.257 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 시에, EtOAc로 희석하고, 수세하여, 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시켜, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1S)-4-[6-[5-(1-시아노사이클로프로필)-2-피리딜]-8-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴]-1-메틸-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 491.249 $[M+H]^+$.

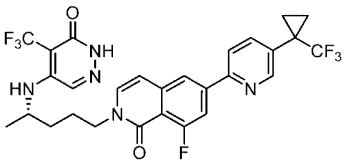
[0794] **단계 3.** 바이알에 DCM (0.89 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-[(1S)-4-[6-[5-(1-시아노사이클로프로필)-2-피리딜]-8-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴]-1-메틸-부틸]카르바메이트 (34 mg, 0.069 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 (0.053 mL, 0.69 mmol)을 넣었다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에, 진공 하에 농축시켜, **1-[6-[2-[(4S)-4-아미노펜틸]-8-플루오로-1-옥소-6-아이소퀴놀릴]-3-피리딜]사이클로프로판카르보니트릴**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 391.1 $[M+H]^+$.

[0795] **단계 4.** 바이알에 DMF (2.04 mL) 중의 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (34.1 mg, 0.104 mmol), 1-[6-[2-[(4S)-4-아미노펜틸]-8-플루오로-1-옥소-6-아이소퀴놀릴]-3-피리딜]사이클로프로판카르보니트릴 (27 mg, 0.069 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.06 mL, 0.35 mmol)을 넣었다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 1시간 동안 교반한 후에, 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **1-[6-[8-플루오로-1-옥소-**

2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-아이소퀴놀릴]-3-피리딜]사이클로프로판카르보니트릴을 얻었다. ES/MS *m/z*: 683.4 $[M+H]^+$.

[0796] **단계 5.** 바이알에 DCM (2.2 mL) 중의 1-[6-[8-플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-아이소퀴놀릴]-3-피리딜]사이클로프로판카르보니트릴 (34 mg, 0.05 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 (0.038 mL, 0.5 mmol)을 넣었다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조생성물을 메탄올 (4.0 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (0.033 mL, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15분간 교반한 후에, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 오일을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **1-[6-[8-플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-아이소퀴놀릴]-3-피리딜]사이클로프로판카르보니트릴**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.73 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.34 – 8.08 (m, 2H), 8.02 – 7.81 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.36 (dt, J = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 3H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 4H), 1.50 (dq, J = 12.7, 6.5 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z* : 553.3 $[M+H]^+$.

[0797] **실시예 39: 8-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-[1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온**

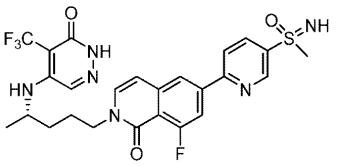


실시예 39

[0798]

[0799] 표제 화합물을 1-(6-브로모-3-피리딜)사이클로프로판카르보니트릴 대신에 2-클로로-5-[1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]피리딘을 사용하여, 실시예 8에 기재된 바와 같이 합성하여, **8-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-[1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 13.3, 1.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.36 (dt, J = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 3.96 (dt, J = 13.2, 7.1 Hz, 3H), 1.69 (tt, J = 16.3, 7.4 Hz, 3H), 1.51 (dt, J = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 1.43 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 1.31 – 1.25 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z* : 596.3 $[M+H]^+$.

[0800] **실시예 40: 8-플루오로-6-[5-(메틸설폰이미도일)-2-피리딜]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 40

[0801]

[0802] 표제 화합물을 1-(6-브로모-3-피리딜)사이클로프로판카르보니트릴 대신에 중간체 2를 사용하여, 실시예 8에 기재된 바와 같이 합성하여, **8-플루오로-6-[5-(메틸설폰이미도일)-2-피리딜]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.19 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 13.1, 1.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.68 (td, J = 13.8, 6.9 Hz, 3H), 1.51 (dt, J = 11.5, 6.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

ES/MS *m/z* : 565.3 $[M+H]^+$.

[0803] **중간체 2: *tert*-부틸 N-[(6-클로로-3-피리딜)-메틸-옥소-λ6-설파닐리덴]카르바메이트의 제조**

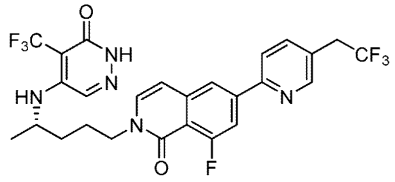


중간체 2

[0804]

[0805] **단계 1.** 바이알에 THF (3.65 mL) 중의 (6-클로로-3-피리딜)-이미노-메틸-옥소-λ6-설판 (300 mg, 1.57 mmol) 및 1M 칼륨 t-부톡사이드 (THF 용액, 1.89 mL, 1.89 mmol)를 넣었다. 반응물을 실온에서 30분간 교반하였다. 교반 후에, 다이-*tert*-부틸 다이카르보네이트 (687 mg, 3.15 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하여, 수세하고, 염수로 세정하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **tert-부틸 N-[(6-클로로-3-피리딜)-메틸-옥소-λ6-설파닐리덴]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 290.965 $[M+H]^+$.

[0806] **실시예 41: 8-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온**

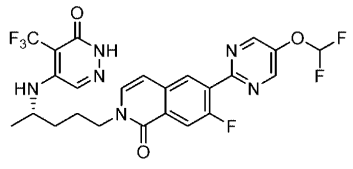


실시예 41

[0807]

[0808] 표제 화합물을 1-(6-브로모-3-피리딜)사이클로프로판카르보니트릴 대신에 2-클로로-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피리딘을 사용하여, 실시예 8에 기재된 바와 같이 합성하여, **8-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 – 8.15 (m, 2H), 8.02 – 7.95 (m, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 9.4, 6.8 Hz, 3H), 3.84 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z* : 570.3 $[M+H]^+$.

[0809] **실시예 42: 6-[5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**

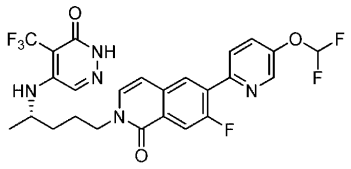


실시예 42

[0810]

[0811] 표제 화합물을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-5-(다이플루오로메톡시)피리미딘을 사용하여, 실시예 8에 기재된 바와 같이 합성하여, **6-[5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 – 7.29 (m, 2H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 1.83 – 1.62 (m, 3H), 1.52 (q, J = 5.2, 4.5 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z* : 555.3 $[M+H]^+$.

[0812] **실시예 43: 6-[5-(다이플루오로메톡시)-2-피리딜]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**

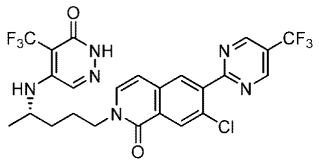


실시예 43

[0813]

[0814] 표제 화합물을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘을 사용하여, 실시예 8에 기재된 바와 같이 합성하여, **6-[5-(다이플루오로메톡시)-2-피리딜]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.9 ㎐, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 ㎐, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.7, 2.9 ㎐, 1H), 7.63 – 7.23 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.35 (dd, J = 8.9, 3.7 ㎐, 1H), 3.99 (t, J = 6.2 ㎐, 3H), 1.85 – 1.58 (m, 3H), 1.56 – 1.38 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z* : 554.3 $[M+H]^{+}$.

[0815] **실시예 44: 7-클로로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온의 제조**

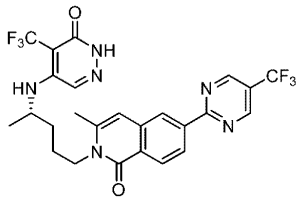


실시예 44

[0816]

[0817] 표제 화합물을 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-7-클로로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하여, **7-클로로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.53 – 9.48 (m, 3H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.79 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 6.41 – 6.30 (m, 1H), 4.06 – 3.93 (m, 3H), 1.80 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z* : 573.3 $[M+H]^{+}$.

[0818] **실시예 45: 3-메틸-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온의 제조**



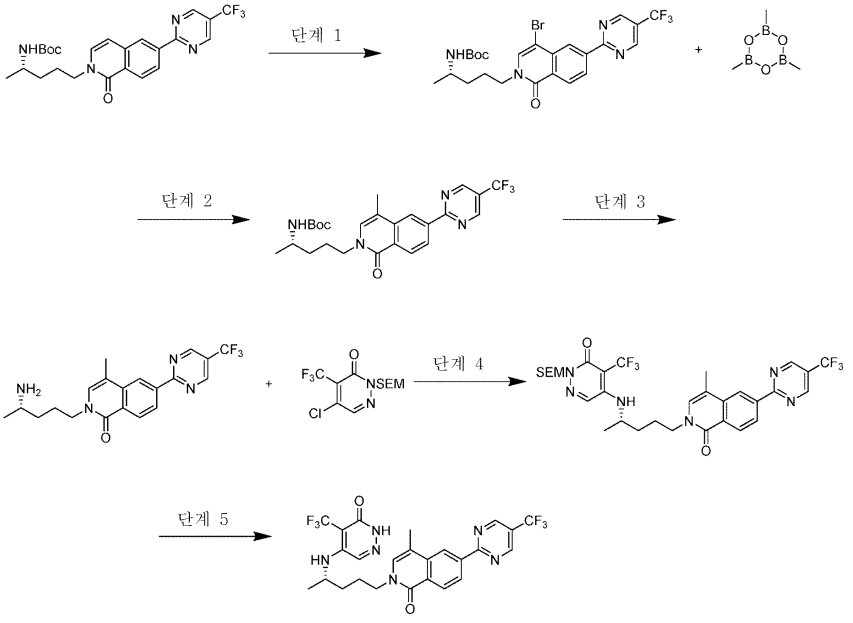
실시예 45

[0819]

[0820] 표제 화합물을 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-3-메틸아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하여, **3-메틸-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.42 (d, J = 1.0 ㎐, 2H), 8.62 (d, J = 1.6 ㎐, 1H), 8.43 (dd, J = 8.5, 1.7 ㎐, 1H), 8.33 (d, J = 8.5 ㎐, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.44 – 6.37 (m, 1H), 4.13 – 3.95 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.80 – 1.54 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z* : 553.3 $[M+H]^{+}$.

[0821] **실시예 46: 4-메틸-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플**

루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온의 제조



실시예 46

[0822]

[0823] **단계 1.** *tert*-부틸 N-[(1S)-1-메틸-4-[1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트 (300 mg, 0.60 mmol)를 THF (3.0 mL)에 용해시키고, 용액을 주위 온도에서 교반하였다. *N*-브로모석신이미드 (160 mg, 0.9 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 헥산 중의 EtOAc 0-70%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1S)-4-[4-브로모-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-1-메틸-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 555.13/557.08 $[M+H]^+$.

[0824] **단계 2.** 바이알에 *tert*-부틸 N-[(1S)-4-[4-브로모-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-1-메틸-부틸]카르바메이트 (102 mg, 0.17 mmol) 및 [1,1'-비스(다이-tert-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) (6.0 mg, 0.009 mmol)을 주입하였다. 바이알을 건조 질소로 퍼징하고, 다이옥산 (1.0 mL), 1.8 M 탄산칼륨 수용액 (0.19 mL, 0.35 mmol) 및 트라이메틸보록신 (0.05 mL, 0.35 mmol)을 주입하였다. 그 다음에, 반응물을 100℃에서 16시간 동안 교반한 후에, EtOAc로 희석하고, 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 헥산 중의 EtOAc 0-70%, 이어서 헥산 중의 MeCN 0-35%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 2회 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1S)-1-메틸-4-[4-메틸-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 491.2 $[M+H]^+$.

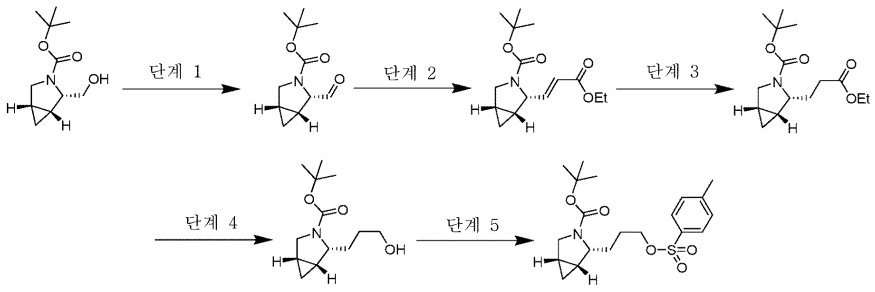
[0825] **단계 3.** 바이알에 DCM (2.0 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(1S)-1-메틸-4-[4-메틸-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트 (61 mg, 0.12 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 (0.09 mL, 1.2 mmol)을 넣었다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에, 진공 하에 농축시켜, **2-[(4S)-4-아미노펜틸]-4-메틸-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻어, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0826] **단계 4.** 바이알에 ACN (0.50 mL) 중의 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (46 mg, 0.14 mmol), 2-[(4S)-4-아미노펜틸]-4-메틸-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (46 mg, 0.12 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.73 mmol)을 넣었다. 혼합물을 60℃로 가열하고, 18시간 동안 교반한 후에, 10% 황산수소칼륨 수용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 (Na_2SO_4), 여과하고, 용매를 진공 중에서 제거하여, **4-메틸-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻어, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0827] **단계 5.** 바이알에 DCM (2.0 mL) 중의 4-메틸-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (80 mg, 0.12 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 (0.09 mL, 1.2 mmol)을 넣었다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에, 진

공 하에 농축시켰다. 얻어진 오일을 메탄올 (1.0 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (0.08 mL, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조생성물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **4-메틸-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.45 (d, J = 0.9 ㎐, 2H), 8.73 (d, J = 1.6 ㎐, 1H), 8.55 (dd, J = 8.5, 1.6 ㎐, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.3 ㎐, 1H), 6.40 – 6.32 (m, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.81 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z* : 553.3 $[M+H]^+$.

[0828] **중간체 3: *tert*-부틸 (1R,2R,5S)-2-[3-(p-톨릴설포닐옥시)프로필]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트의 제조**



중간체 3

[0829]

[0830] **단계 1.** *tert*-부틸 (1R,2S,5S)-2-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (750 mg, 3.5 mmol)를 DCM (18.0 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃에서 교반하였다. DMP (2.99 g, 7.0 mmol)를 첨가하여, 반응물을 주위 온도로 가온시키고, 2.5시간 동안 교반하고, 이때 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 10분간 교반하고, 고체를 여과를 통해 제거하였다. 그 다음에, 상을 분리하여, 수층을 DCM으로 2회 더 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시켜, 여과하고, 백색 고체로 증발시켰다. 조생성물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 (1R,2S,5S)-2-포르밀-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 156.28 $[M-t\mathrm{Bu}]^-$.

[0831] **단계 2.** *tert*-부틸 (1R,2S,5S)-2-포르밀-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (580 mg, 2.6 mmol)를 DCM (15.0 mL)에 용해시키고, 용액을 주위 온도에서 교반하였다. 에틸 (트라이페닐포스포라닐리덴)아세테이트 (1.37 g, 3.90 mmol)를 첨가하여, 반응물을 24시간 동안 교반하고, 이때 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여, 혼합물을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$로 건조시켜, 여과하고, 증발시켜, 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 70% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 (1R,2R,5S)-2-[(E)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 282.12 $[M+H]^+$.

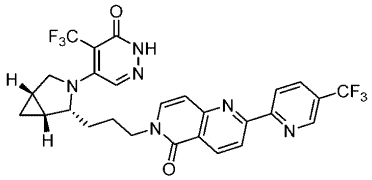
[0832] **단계 3.** *tert*-부틸 (1R,2R,5S)-2-[(E)-3-에톡시-3-옥소-프로프-1-에닐]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (710 mg, 2.4 mmol) 및 10% Pd/C (wet, 70 mg)를 조심스럽게 질소로 플러싱한 다음에, EtOH (10.0 mL)에 현탁시켰다. 반응물을 질소로 퍼징한 다음에, 주위 온도에서 수소 벌룬 하에 교반하였다. 1.5시간 후에, 반응물을 질소로 퍼징하고, 셀라이트® 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 증발시켜, 회색 오일을 얻었다. 조생성물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 30% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 (1R,2R,5S)-2-(3-에톡시-3-옥소-프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 306.20 $[M+H+Na]^+$.

[0833] **단계 4.** *tert*-부틸 (1R,2R,5S)-2-(3-에톡시-3-옥소-프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (440 mg, 1.5 mmol)를 THF (8.0 mL)에 용해시키고, MeOH (0.06 mL, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에, 용액을 0℃로 냉각시키고, THF (8.0 mL) 중의 수소화붕소리튬 (94.0 mg, 4.5 mmol)의 현탁액을 서서히 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하고, 이때 추가 부분의 고체 수소화붕소리튬 (160 mg, 7.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 추가로 16시간 동안 교반한 다음에, 10% 황산수소칼륨 수용액을 조심스럽게 첨가하여 켄칭

하였다. 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기층을 $MgSO_4$로 건조시켰다. 유기층을 여과하여, 증발시키고, 조생성물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 60% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 (1R,2R,5S)-2-(3-하이드록시프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 242.10 $[M+H]^+$.

[0834] **단계 5.** *tert*-부틸 (1R,2R,5S)-2-(3-하이드록시프로필)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (170 mg, 0.70 mmol)를 DCM (5.0 mL)에 용해시키고, TEA (0.22 mL, 1.6 mmol)로 처리하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (160 mg, 0.84 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반하고, 이 시점에서 10% 황산수소칼륨 수용액을 첨가하여, 혼합물을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시켜, 여과하고, 증발시켜, 호박색 오일을 얻었다. 조생성물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 60% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 (1R,2R,5S)-2-[3-(p-톨릴설포닐옥시)프로필]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 396.15 $[M+H]^+$.

[0835] **실시예 47: 6-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]프로필]-2-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]-1,6-나프티리딘-5-온의 제조**

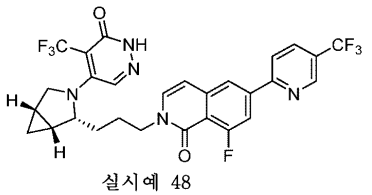


실시예 47

[0836]

[0837] 표제 화합물을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 2-브로모-6H-1,6-나프티리딘-5-온을 사용하고, 4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸 4-메틸벤젠설포네이트 (**중간체 3**) 대신에 *tert*-부틸 (1R,2R,5S)-2-[3-(p-톨릴설포닐옥시)프로필]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 1에 기재된 바와 같이 합성하여, **6-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]프로필]-2-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]-1,6-나프티리딘-5-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.70 (s, 1H), 9.19 – 9.13 (m, 1H), 8.74 (d, J = 8.4 ㎐, 1H), 8.71 (d, J = 8.3 ㎐, 1H), 8.54 (d, J = 8.4 ㎐, 1H), 8.45 (dd, J = 8.6, 2.4 ㎐, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 ㎐, 1H), 6.84 (d, J = 7.5 ㎐, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 1H), 3.68 (d, J = 10.2 ㎐, 1H), 3.37 (dd, J = 10.4, 4.6 ㎐, 1H), 2.01 – 1.79 (m, 3H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 1.30 – 1.16 (m, 1H), 0.68 – 0.58 (m, 1H), 0.40 – 0.30 (m, 1H). ES/MS *m/z* : 577.3 $[M+H]^+$.

[0838] **실시예 48: 8-플루오로-2-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온**



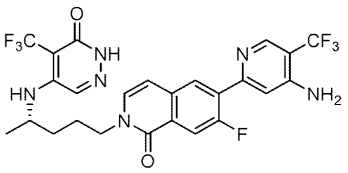
실시예 48

[0839]

[0840] 표제 화합물을 1-(6-브로모-3-피리딜)사이클로프로판카르보니트릴 대신에 2-브로모-5-(트라이플루오로메틸)피리딘을 사용하고, [(4S)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 *tert*-부틸 (1R,2R,5S)-2-[3-(p-톨릴설포닐옥시)프로필]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (**중간체 3**)를 사용하여, 실시예 8에 기재된 바와 같이 합성하여, **8-플루오로-2-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.70 (s, 1H), 9.12 (dt, J = 2.1, 1.1 ㎐, 1H), 8.45 – 8.36 (m, 2H), 8.32 (d, J = 1.6 ㎐, 1H), 8.01 – 7.89 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.77 (dd, J = 7.4, 2.0 ㎐, 1H), 4.31 (dt, J = 8.9, 3.9 ㎐, 1H), 4.09 – 3.87 (m, 3H), 3.68 (d, J = 10.2 ㎐,

1H), 3.37 (dd, J = 10.3, 4.5 Hz, 1H), 1.86 (tt, J = 8.0, 4.4 Hz, 2H), 1.70 (td, J = 9.0, 8.6, 4.6 Hz, 2H), 1.22 (qd, J = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 0.63 (td, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 0.35 (q, J = 4.3 Hz, 1H). ES/MS *m/z* : 594.3 $[M+H]^+$.

[0841] **실시예 49: 6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5 (트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**

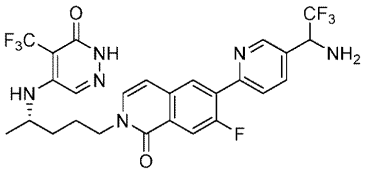


실시예 49

[0842]

[0843] 표제 화합물을 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하고, 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-아민을 사용하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하여, **6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 – 8.11 (m, 1H), 8.02 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 1.84 – 1.41 (m, 5H), 1.18 (t, J = 6.4 Hz, 4H). ES/MS: *m/z* 571.3 $[M+H]^+$.

[0844] **실시예 50: 6-[5-(1-아미노-2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2-피리딜]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**

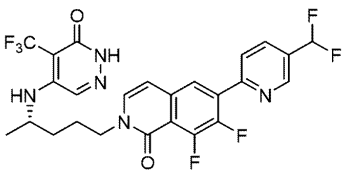


실시예 50

[0845]

[0846] 표제 화합물을 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하고, 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 1-(6-클로로-3-피리딜)-2,2,2-트라이플루오로-에탄아민을 사용하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하여, **6-[5-(1-아미노-2,2,2-트라이플루오로-에틸)-2-피리딜]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.20 – 8.10 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 10.2, 7.0 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 1.83 – 1.41 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 585.3 $[M+H]^+$.

[0847] **실시예 51: (S)-6-(5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



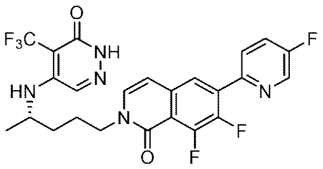
실시예 51

[0848]

[0849] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메틸)피리딘 대신에 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용

하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 2-브로모-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하여, **(S)-6-(5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.02 – 8.96 (m, 1H), 8.26 – 8.17 (m, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.26 (t, J = 55.2 ㎐, 1H), 6.81 – 6.74 (m, 1H), 6.44 – 6.26 (m, 1H), 2.48-2.51 (m, 3H), 1.82 – 1.60 (m, 2H), 1.60 – 1.42 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 556.1 $[M+H]^+$.

[0850] **실시예 52: (S)-7,8-다이플루오로-6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

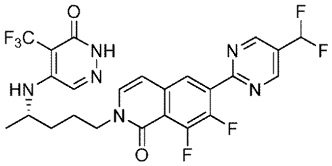


실시예 52

[0851]

[0852] 표제 화합물을 2-브로모-5-플루오로피리딘 대신에 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 2-브로모-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하여, **(S)-7,8-다이플루오로-6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ12.43 (s, 1H), 8.89 – 8.71 (m, 1H), 8.08 – 7.78 (m, 5H), 7.51 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.85 – 6.67 (m, 1H), 6.43 – 6.25 (m, 1H), 4.04 – 3.91 (m, 2H), 3.13 – 2.98 (m, 1H), 1.79 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 524.2 $[M+H]^+$.

[0853] **실시예 53: (S)-6-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 53

[0854]

[0855] 표제 화합물을 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 2-브로모-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하여, **(S)-6-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.35 – 9.20 (m, 2H), 8.25 – 8.17 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.31 (t, J = 54.7 ㎐, 1H), 6.86 – 6.77 (m, 1H), 6.47 – 6.27 (m, 1H), 3.96 (t, J = 6.4 ㎐, 2H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 1.79 – 1.61 (m, 3H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 557.1 $[M+H]^+$.

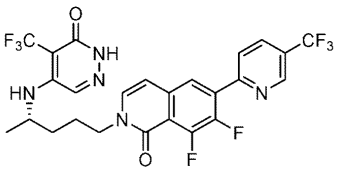
[0856] **실시예 54: (S)-7,8-다이플루오로-6-(5-플루오로피리미딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



[0857]

[0858] 표제 화합물을 2-브로모-5-플루오로피리미딘 대신에 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 2-브로모-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하여, **(S)-7,8-다이플루오로-6-(5-플루오로피리미딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.15 – 8.10 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.84 – 6.74 (m, 1H), 6.40 – 6.27 (m, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 1.79 – 1.60 (m, 3H), 1.51 (dt, J = 11.1, 6.3 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 523.5 [M+H]$^+$.

[0859] **실시예 55: (S)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

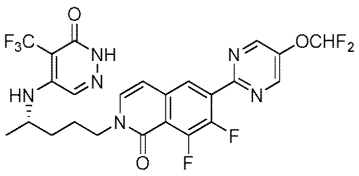


실시예 55

[0860]

[0861] 표제 화합물을 2-브로모-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신에 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 2-브로모-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, **(S)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.24 – 9.09 (m, 1H), 8.49 – 8.38 (m, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 6.82 – 6.71 (m, 1H), 6.41 – 6.26 (m, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 3.08 – 2.99 (m, 1H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 574.2 [M+H]$^+$.

[0862] **실시예 56: (S)-6-(5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



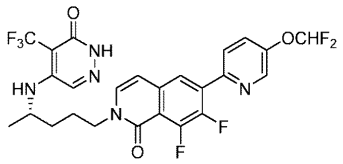
실시예 56

[0863]

[0864] 표제 화합물을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-5-(다이플루오로메톡시)피리미딘을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 2-브로모-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하여, **(S)-6-(5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.20 – 8.08 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.50 (t, J = 72.6 ㎐, 1H), 6.83 – 6.73 (m, 1H), 6.40 – 6.29 (m, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 3H), 1.78 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J =

6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 573.3 [M+H]$^+$.

[0865] **실시예 57: (S)-6-(5-(다이플루오로메톡시)피리딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

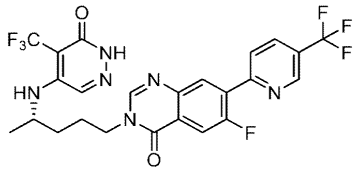


실시예 57

[0866]

[0867] 표제 화합물을 2-브로모-5-(트라이플루오로메틸)피리딘 대신에 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 2-브로모-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하여, **(S)-6-(5-(다이플루오로메톡시)피리딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.95 – 7.82 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.44 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.81 – 6.65 (m, 1H), 6.48 – 6.22 (m, 1H), 4.10 – 3.80 (m, 3H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.57 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 572.3 [M+H]$^+$.

[0868] **실시예 58: (S)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온**

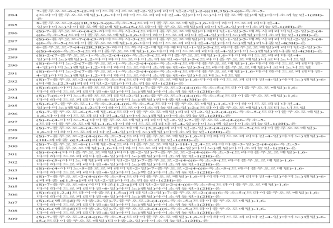


실시예 58

[0869]

[0870] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-브로모-5-(트라이플루오로메틸)피리딘을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-브로모-6-플루오로-1H-퀴나졸린-4-온을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하여, **(S)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.19 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.43 – 6.24 (m, 1H), 4.04 – 3.99 (m, 3H), 1.83 – 1.61 (m, 3H), 1.59 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 557.30 [M+H]$^+$.

[0871] **실시예 59: (S)-6-플루오로-7-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온**

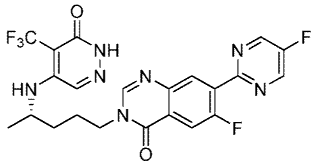


[0872]

[0873] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-브로모-5-플루오로-피리딘을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-브로모-6-플루오로-1H-퀴나졸린-4-온을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하여, **(S)-6-플루오로-7-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-(4-((6-옥소-5-(트라이**

플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00 (ddd, J = 8.9, 4.6, 1.8 Hz, 1H), 7.98 – 7.89 (m, 3H), 6.40 – 6.28 (m, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 3H), 1.80 – 1.62 (m, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 507.30 $[M+H]^+$.

[0874] **실시예 60: 6-플루오로-7-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온**

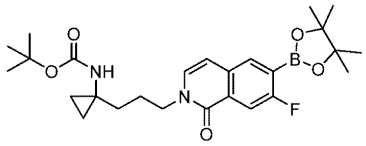


실시예 60

[0875]

[0876] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-브로모-5-플루오로-피리미딘을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-브로모-6-플루오로-1H-퀴나졸린-4-온을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하여, **6-플루오로-7-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.12 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.40 – 6.28 (m, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 3H), 1.84 – 1.62 (m, 3H), 1.59 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 508.20 $[M+H]^+$.

[0877] **중간체 4: tert-부틸 (1-(3-(7-플루오로-1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로필)사이클로프로필)카르바메이트의 제조**

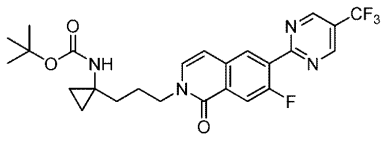


중간체 4

[0878]

[0879] 표제 화합물을 각각, 단계 2에서 *tert*-부틸 N-[(1S)-4-하이드록시-1-메틸-부틸]카르바메이트 및 단계 3에서 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에, *tert*-부틸 (1-(3-하이드록시프로필)사이클로프로필)카르바메이트 및 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하여, ***tert*-부틸 (1-(3-(7-플루오로-1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로필)사이클로프로필)카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: m/z 487.2 $[M+H]^+$.

[0880] **중간체 5: tert-부틸 (1-(3-(7-플루오로-1-옥소-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로필)사이클로프로필)카르바메이트의 제조**



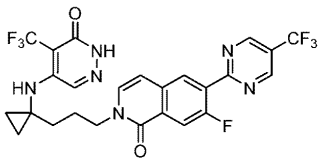
중간체 5

[0881]

[0882] 바이알에 다이옥산 (1.0 mL) 및 Na_2CO_3 수용액 (2M, 0.3 mL) 중의 *tert*-부틸 (1-(3-(7-플루오로-1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로필)사이클로프로필)카르바메이트 (66 mg, 0.14 mmol), 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (37 mg, 0.20 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol)를 넣었다. 혼합물을 20초간 초음파 처리하고, 20초간 N_2로 퍼징하여, 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 조생성물을 실리카 플래시 크로

마토그래피 (100% 헥산 → 10% EtOAc)를 사용하여 정제하여, ***tert*-부틸 (1-(3-(7-플루오로-1-옥소-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로필)사이클로프로필)카르바메이트** (45 mg, 66%)를 얻었다. ES/MS: m/z 507.2 $[M+H]^+$.

[0883] **실시예 61: 7-플루오로-2-(3-(1-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로프로필)프로필)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

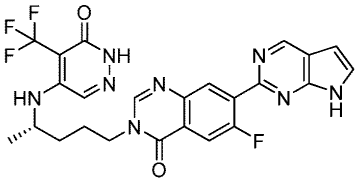


실시예 61

[0884]

[0885] 표제 화합물을 *tert*-부틸 N-[(1S)-1-메틸-4-[1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트 대신에, *tert*-부틸 (1-(3-(7-플루오로-1-옥소-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-2(1H)-일)프로필)사이클로프로필)카르바메이트를 사용하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하여, **7-플루오로-2-(3-(1-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로프로필)프로필)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.54 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.43 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 8.24 – 7.92 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 3.99 (t, J = 7.1 ㎐, 2H), 1.92 – 1.33 (m, 4H), 0.85 (m, 4H). ES/MS: m/z 569.1 $[M+H]^+$.

[0886] **실시예 62: 6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)퀴나졸린-4-온**



실시예 62

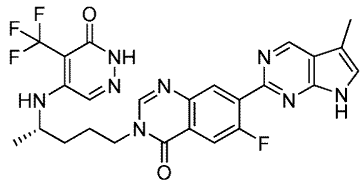
[0887]

[0888] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0889] **단계 1.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0890] **단계 3.** 2-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.55 – 12.27 (m, 2H), 9.22 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.9 ㎐, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 2H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 6.77 – 6.64 (m, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.07 – 3.92 (m, 3H), 1.85 – 1.62 (m, 3H), 1.60 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 529.2 $[M+H]^+$.

[0891] **실시예 63: 6-플루오로-7-(5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온**



실시예 63

[0892]

[0893] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0894] **단계 1.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0895] **단계 3.** 2-클로로-5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 12.15 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.8 ㎐, 1H), 8.07 – 7.81 (m, 2H), 7.55 – 7.40 (m, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.82 – 1.61 (m, 3H), 1.59 – 1.47 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 543.2 [M+H]$^+$.

[0896] **실시예 64: 6-플루오로-7-(5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온**



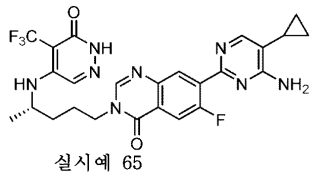
[0897]

[0898] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0899] **단계 1.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0900] **단계 3.** 2-클로로-5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.9 ㎐, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.72 (t, J = 2.5 ㎐, 1H), 6.39 – 6.32 (m, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 3H), 1.79 – 1.65 (m, 3H), 1.58 – 1.50 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 547.2 [M+H]$^+$.

[0901] **실시예 65: 7-(4-아미노-5-사이클로프로필-피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온**



실시예 65

[0902]

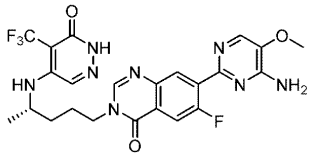
[0903] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0904] **단계 1.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0905] **단계 3.** 2-클로로-5-사이클로프로필-피리미딘-4-아민을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.5 ㎐, 1H), 8.09 (d, J = 1.0 ㎐,

1H), 8.00 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.38 – 6.27 (m, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 1.81 – 1.63 (m, 4H), 1.60 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.02 – 0.94 (m, 2H), 0.84 – 0.69 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 545.2 $[M+H]^+$.

[0906] **실시예 66: 7-(4-아미노-5-메톡시-피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온**



실시예 66

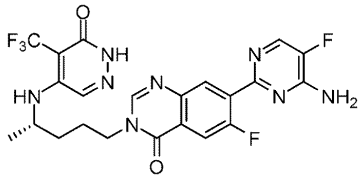
[0907]

[0908] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0909] **단계 1.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0910] **단계 3.** 2-클로로-5-메톡시-피리미딘-4-아민을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.40 – 6.28 (m, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.91 – 1.62 (m, 3H), 1.61 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 535.2 $[M+H]^+$.

[0911] **실시예 67: 7-(4-아미노-5-플루오로-피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온**



실시예 67

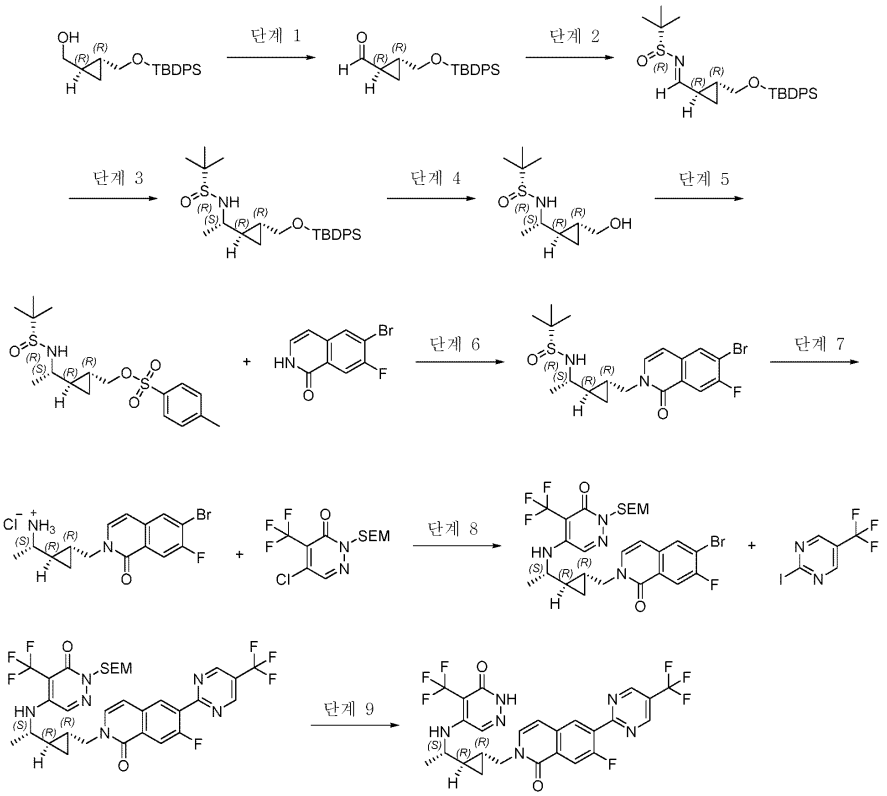
[0912]

[0913] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0914] **단계 1.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0915] **단계 3.** 2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-아민을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 1.84 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.42 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 523.2 $[M+H]^+$.

[0916] **실시예 68: 7-플루오로-2-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]에틸]사이클로프로필]메틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온의 제조**



실시예 68

[0917]

[0918] **단계 1**. 0℃에서 다이클로로메탄 (61.0 mL) 중의 [(1*R*,2*R*)-2-[[*tert*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]사이클로프로필]메탄올 (2.08 g, 6.11 mmol) 및 탄산나트륨 (646 mg, 7.33 mmol)의 교반 용액에, 데스 마틴 페리오디난 (3.11 g, 7.33 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조잔류물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, **(1R,2R)-2-[[*tert* 부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]사이클로프로판카르브알데히드**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 339.4 $[M+H]^+$.

[0919] **단계 2**. 다이클로로메탄 (61.0 mL) 중의 (1*R*,2*R*)-2-[[*tert*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]사이클로프로판카르브알데히드 (2.15 g, 6.36 mmol) 및 무수 황산구리 (4.06 g, 25.5 mmol)의 교반 용액에, (*R*)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (1.16 g, 9.54 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조잔류물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, **(NE,R)-N-[[(1R,2R)-2-[[tert-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]사이클로프로필]메틸렌]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 447.1 $[M+H]^+$.

[0920] **단계 3**. -78℃로 냉각된 다이클로로메탄 (28.0 mL) 중의 (NE,R)-N-[[(1R,2R)-2-[[*tert*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]사이클로프로필]메틸렌]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (2.59 g, 5.87 mmol)의 혼합물에, 다이에틸 에테르 중의 3.0 M 브롬화메틸마그네슘 (2.15 ml, 6.46 mmol)을 첨가하였다. 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음에, 실온으로 가온시키고, 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여 켄칭하고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물 **(R)-N-[(1S)-1-[(1R,2R)-2-[[tert-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]사이클로프로필]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 458.2 $[M+H]^+$.

[0921] **단계 4**. 테트라하이드로푸란 중의 (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-[[*tert*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]사이클로프로필]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (2.75 g, 6.01 mmol)의 교반 용액에, 테트라하이드로푸란 중의 1.0 M 플루오르화테트라부틸암모늄 (10.5 ml, 10.5 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 완료 시에 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액에 부어, 아세트산에틸로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물 **(R)-N-[(1S)-1-[(1R,2R)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로**

필]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드를 얻었다. ES/MS: *m/z* 220.4 $[M+H]^+$.

[0922] **단계 5**. 0℃에서 다이클로로메탄 (15 mL) 중의 (R)-N-[(1S)-1-[(1R,2R)-2-(하이드록시메틸)사이클로프로필]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (345 mg, 1.57 mmol) 및 트라이에틸아민 (477 mg, 4.72 mmol)의 교반 용액에, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (480 mg, 2.52 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 18시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 물로 희석하고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조잔류물을 DCM 중의 MeOH 0-20%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, **[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[[(R)-tert-부틸설피닐]아미노]에틸]사이클로프로필]메틸 4-메틸벤젠설포네이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 374.4 $[M+H]^+$.

[0923] **단계 6**. DMF (7.0 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 (95.7 mg, 0.396 mmol) 및 [(1*R*,2*R*)-2-[(1*S*)-1-[[(*R*)-tert-부틸설피닐]아미노]에틸]사이클로프로필]메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (98.5 mg, 0.264 mmol)의 혼합물에, Cs_2CO_3 (172 mg, 0.527 mmol)를 첨가하여, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 수세하고, 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조잔류물을 DCM 중의 MeOH 0-20%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, **(R)-N-[(1S)-1-[(1R,2R)-2-[(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)메틸]사이클로프로필]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 444.9 $[M+H]^+$.

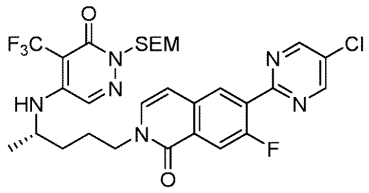
[0924] **단계 7**. 실온에서 메탄올 (2.50 mL) 중의 (*R*)-N-[(1*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-[(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)메틸]사이클로프로필]에틸]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (93.8 mg, 0.212 mmol)의 용액에, 다이옥산 중의 4.0 M 염화수소 용액 (0.212 mL, 0.846 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 10분간 교반하였다. 완료 시에, 용매를 감압 하에 제거하여, **2-(((1R,2R)-2-((*S*)-1-아미노에틸)사이클로프로필)메틸)-6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 340.9 $[M+H]^+$.

[0925] **단계 8**. DMF (2.0 mL) 중의 2-(((1R,2R)-2-((S)-1-아미노에틸)사이클로프로필)메틸)-6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드 (79.5 mg, 2.12 mmol), 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (186 mg, 0.565 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.435 mL, 2.50 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 반응물을 EtOAc로 희석하여, 수세하고, 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조잔류물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, **6-브로모-7-플루오로-2-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]에틸]사이클로프로필]메틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 633.0 $[M+H]^+$.

[0926] **단계 9**. 바이알에 다이옥산 (1.84 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-2-[[(1*R*,2*R*)-2-[(1S)-1-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]에틸]사이클로프로필]메틸]아이소퀴놀린-1-온 (123 mg, 0.195 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체 (16.1 mg, 0.0195 mmol), 아세트산칼륨 (57.3 mg, 0.584 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (74.2 mg, 0.292 mmol)을 넣었다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 16시간 동안 교반한 후에, 2 M 탄산나트륨 수용액 (0.21 mL, 0.427 mmol) 및 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (80.1 mg, 0.292 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에, 반응물을 80℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 조생성물을 얻은 다음에, 다이클로로메탄 (5 ml) 중의 트라이플루오로아세트산 용액 (1.5 mL)에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 반응물을 진공 하에 농축시켜, 얻어진 생성물을 메탄올 (5.0 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (0.16 mL, 2.42 mmol)을 첨가하여, 15분간 교반한 다음에, 진공 하에 농축시켰다. 조생성물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **7-플루오로-2-[[(1*R*,2*R*)-2-[(1S)-1-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]에틸]사이클로프로필]메틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^1H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.28 (s, 1H), 9.60 – 9.31 (m, 2H), 8.41 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 7.98 (d, J = 11.5 ㎐, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.49 – 6.18 (m, 2H), 3.68 – 3.57 (m, 1H), 3.47 – 3.34 (m, 1H), 1.44 – 1.27 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.3 ㎐, 3H), 0.75 – 0.62 (m, 1H), 0.58 – 0.45 (m, 1H).

ES/MS: *m/z* 569.1 $[M+H]^+$.

[0927] **중간체 6: 6-(5-클로로피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온의 제조**



중간체 6

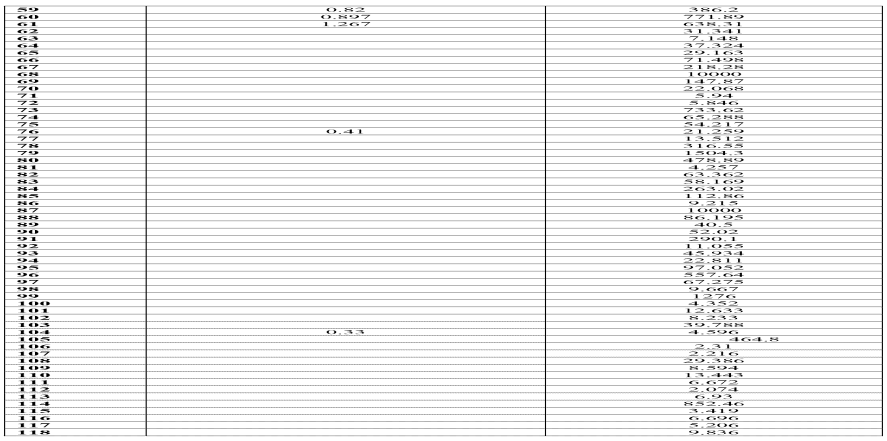
[0928]

[0929] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0930] **단계 1.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0931] **단계 3.** 5-클로로-2-요오도-피리미딘을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다.

[0932] **실시예 69: 7-플루오로-6-[5-[3-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리미딘-2-일]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온의 제조**

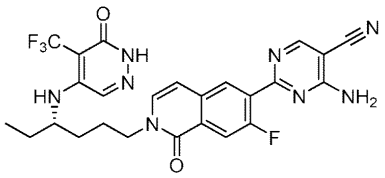
[0933] 

[0934] **단계 1.** 바이알에 톨루엔 (2.00 mL) 중의 6-(5-클로로피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온 중간체 6 (73 mg, 0.115 mmol), RuPhos Pd G4 (9.5 mg, 0.0112 mmol), 탄산세슘(146 mg, 0.447 mmol) 및 3-(트라이플루오로메틸)아제티딘-3-올 하이드로클로라이드 (21.8 mg, 0.123 mmol)를 넣었다. 혼합물을 70℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 조생성물을 얻은 다음에, 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, **7-플루오로-6-[5-[3-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리미딘-2-일]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 758.2 $[M+H]^+$.

[0935] **단계 2.** 7-플루오로-6-[5-[3-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리미딘-2-일]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온 (20.5 mg, 0.0271 mmol)을 함유하는 바이알에, 다이클로로메탄 (5 ml) 중의 트라이플루오로아세트산 용액 (1.5 mL)을 첨가하여, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 얻어진 생성물을 메탄올 (5.0 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (0.06 mL, 0.947 mmol)을 첨가하여, 15분간 교반한 다음에, 진공 하에 농축시켰다. 조생성물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **7-플루오로-6-[5-[3-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리미딘-2-일]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 – 7.86 (m, 2H), 7.56 – 7.36 (m, 2H), 6.78 (d,

J = 7.3 Hz, 1H), 6.43 – 6.21 (m, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 3H), 4.11 – 4.03 (m, 2H), 3.98 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.88 – 1.58 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 628.1 $[M+H]^+$.

[0936] **실시예 70: 4-아미노-2-[7-플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]-6-아이소퀴놀릴]피리미딘-5-카르보니트릴**



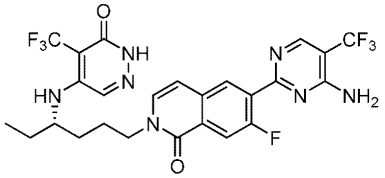
실시예 70

[0937]

[0938] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 37에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0939] **단계 5.** 4-아미노-2-클로로-피리미딘-5-카르보니트릴을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 사용하여, **4-아미노-2-[7-플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]-6-아이소퀴놀릴]피리미딘-5-카르보니트릴**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 – 7.84 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.9, 3.9 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.85 – 1.39 (m, 4H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 543.3 $[M+H]^+$.

[0940] **실시예 71: 6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]아이소퀴놀린-1-온**



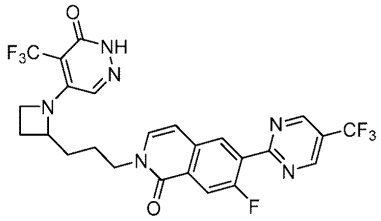
실시예 71

[0941]

[0942] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 37에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0943] **단계 5.** 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 사용하여, **6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.06 – 7.85 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.87 – 1.41 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 586.3 $[M+H]^+$.

[0944] **실시예 72: 7-플루오로-2-[3-[1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아제티딘-2-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 72

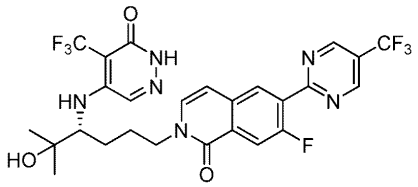
[0945]

[0946] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0947] **단계 1.** 3-(1-tert-부톡시카르보닐아제티딘-2-일)프로판산을 (4S)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜탄산 대신에 사용하였다.

[0948] **단계 5.** 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 사용하여, **7-플루오로-2-[3-[1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아제티딘-2-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.9 ㎐, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 ㎐, 2H), 6.86 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.43 – 4.20 (m, 1H), 4.19 – 3.82 (m, 3H), 2.06 – 1.63 (m, 6H). ES/MS: *m/z* 569.3 $[M+H]^+$.

[0949] **실시예 73: 7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-5-메틸-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 73

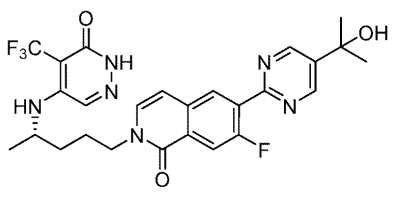
[0950]

[0951] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 단계 2부터 시작하여, 실시예 36에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0952] **단계 2.** *tert*-부틸 N-[(1R)-2-하이드록시-1-(하이드록시메틸)-2-메틸-프로필]카르바메이트를 (2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-사이클로프로필-아세트산 대신에 사용하였다.

[0953] **단계 11.** 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하여, **7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-5-메틸-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 ㎐, 2H), 8.43 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.10 – 7.91 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.02 (dt, J = 10.0, 4.8 ㎐, 1H), 4.00 (tt, J = 9.5, 4.6 ㎐, 2H), 3.86 (t, J = 9.9 ㎐, 1H), 1.87 – 1.63 (m, 3H), 1.56 (dd, J = 14.4, 9.1 ㎐, 1H), 1.09 (d, J = 16.6 ㎐, 6H). ES/MS: *m/z* 601.3 $[M+H]^+$.

[0954] **실시예 74: 7-플루오로-6-[5-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)피리미딘-2-일]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



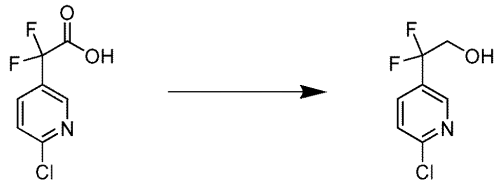
실시예 74

[0955]

[0956] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0957] **단계 5.** 2-(2-클로로피리미딘-5-일)프로판-2-올을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하여, **7-플루오로-6-[5-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)피리미딘-2-일]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.55 (s, 7H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 547.3 $[M+H]^+$.

[0958] **중간체 7: 2-(6-클로로-3-피리딜)-2,2-다이플루오로-에탄올의 제조**

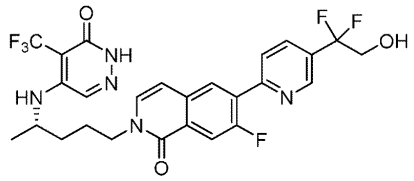


중간체 7

[0959]

[0960] 0℃에서 N_2 분위기 하에 THF (26.3 mL) 중의 2-(6-클로로-3-피리딜)-2,2-다이플루오로-아세트산 (565 mg, 2.72 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.379 mL, 2.72 mmol)의 교반 용액에, 클로로포름산에틸 (0.261 mL, 2.72 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 30분간 교반한 다음에, 여과하여, 침전된 트라이에틸아민 하이드로클로라이드를 제거하였다. 혼합 무수물을 함유하는 여과액을 10℃로 유지된 20% THF 수용액 (10.0 mL) 중의 $NaBH_4$ (309 mg, 8.17 mmol)의 교반 현탁액에 서서히 첨가하여, 30분간 교반한 다음에, 1N HCl 수용액으로 pH 약 4로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 2M NaOH 용액으로 세정하여, 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시켜, 농축시켰다. 조잔류물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, **2-(6-클로로-3-피리딜)-2,2-다이플루오로-에탄올**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 193.97 $[M+H]^{++}$.

[0961] **실시예 75: 6-[5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-피리딜]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 75

[0962]

[0963] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0964] **단계 5.** 2-(6-클로로-3-피리딜)-2,2-다이플루오로-에탄올을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하여, **6-[5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시-에틸)-2-피리딜]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.95 – 8.88 (m, 1H), 8.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.07 – 7.97 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.11 – 3.87 (m, 6H), 1.69 (d, J = 26.8 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 568.3 $[M+H]^+$.

[0965] **실시예 76: 6-[5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**

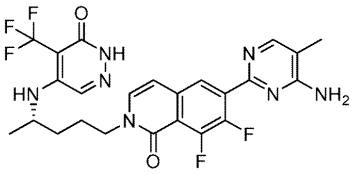
479		82.83
480		4.14
481		3.243
482		1.939
483		4.71
484		
485		5.459
486		95.805
487		0.51
488		0.51
489		0.51
490		1.00
491		50.5
492		7
493		
494		
495		29
496		5.5
497		
498		

[0966]

[0967] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0968] **단계 5.** 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **6-[5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 8.01 – 7.86 (m, 2H), 7.56 – 7.36 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.43 – 6.21 (m, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 3H), 4.11 – 4.03 (m, 2H), 3.98 (t, J = 6.5 ㎐, 3H), 1.88 – 1.58 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 539.1 $[M+H]^+$.

[0969] **실시예 77: (*S*)-6-(4-아미노-5-메틸피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 77

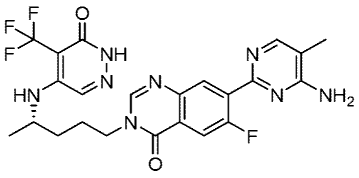
[0970]

[0971] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0972] **단계 1.** 2-브로모-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0973] **단계 3.** 2-클로로-5-메틸피리미딘-4-아민을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.72 (dd, J = 7.6, 1.9 ㎐, 1H), 6.35 (d, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.03 – 3.88 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.53 (d, J = 9.5 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 536.3 $[M+H]^+$.

[0974] **실시예 78: (*S*)-7-(4-아미노-5-메틸피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온**



실시예 78

[0975]

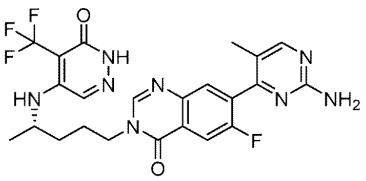
[0976] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0977] **단계 1.** 7-브로모-6-플루오로-1H-퀴나졸린-4-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0978] **단계 3.** 2-클로로-5-메틸피리미딘-4-아민을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%

의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.6 ㎐, 1H), 8.00 (d, J = 10.2 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.42 – 6.26 (m, 2H), 4.07 – 3.89 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.83 – 1.64 (m, 3H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 4H). ES/MS: *m/z* 519.3 $[M+H]^+$.

[0979] **실시예 79: (*S*)-7-(2-아미노-5-메틸피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온**



실시예 79

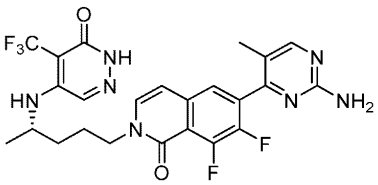
[0980]

[0981] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0982] **단계 1.** 7-브로모-6-플루오로-1H-퀴나졸린-4-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0983] **단계 3.** 4-브로모-5-메틸피리미딘-2-아민을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol% 의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.5 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, J = 6.4 ㎐, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.05 – 3.92 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.82 – 1.60 (m, 3H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 519.3 $[M+H]^+$.

[0984] **실시예 80: (*S*)-6-(2-아미노-5-메틸피리미딘-4-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 80

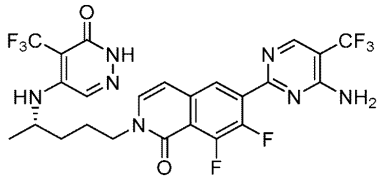
[0985]

[0986] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0987] **단계 1.** 2-브로모-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0988] **단계 3.** 4-브로모-5-메틸피리미딘-2-아민을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol% 의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, J = 6.2 ㎐, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.68 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.35 (d, J = 5.3 ㎐, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.77 – 1.62 (m, 3H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 536.3 $[M+H]^+$.

[0989] **실시예 81: (*S*)-6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 81

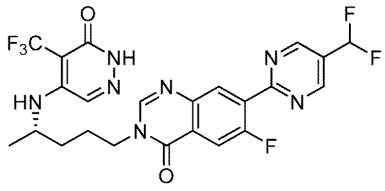
[0990]

[0991] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0992] **단계 1.** 2-브로모-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0993] **단계 3.** 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.71 – 8.60 (m, 1H), 8.06 – 7.95 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.79 – 6.68 (m, 1H), 6.42 – 6.26 (m, 1H), 4.06 – 3.86 (m, 3H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 1H), 1.21 – 1.14 (m, 3H). ES/MS: *m/z* 590.3 $[M+H]^+$.

[0994] **실시예 82: (*S*)-7-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온**



실시예 82

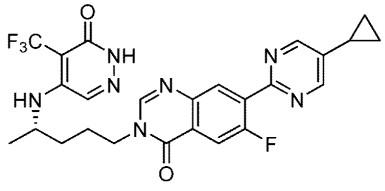
[0995]

[0996] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[0997] **단계 1.** 7-브로모-6-플루오로-1H-퀴나졸린-4-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[0998] **단계 3.** 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.8 ㎐, 1H), 7.99 (d, J = 10.5 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.31 (t, J = 54.7 ㎐, 1H), 6.43 – 6.27 (m, 1H), 4.07 – 3.91 (m, 3H), 1.82 – 1.62 (m, 3H), 1.59 – 1.48 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 540.3 $[M+H]^+$.

[0999] **실시예 83: (S)-7-(5-사이클로프로필피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온**



실시예 83

[1000]

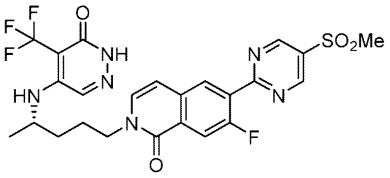
[1001] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1002] **단계 1.** 7-브로모-6-플루오로-1H-퀴나졸린-4-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[1003] **단계 3.** 2-브로모-5-사이클로프로필피리미딘을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20

mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, J = 6.8 ㎐, 1H), 7.94 (d, J = 10.8 ㎐, 2H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.6 ㎐, 3H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.82 – 1.61 (m, 3H), 1.59 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H), 1.15 – 1.08 (m, 2H), 1.00 – 0.92 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 530.3 $[M+H]^+$.

[1004] **실시예 84: (S)-7-플루오로-6-(5-(메틸설포닐)피리미딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 84

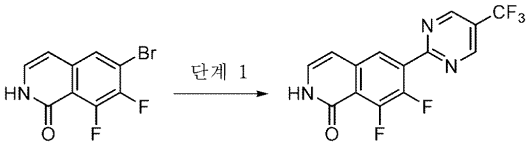
[1005]

[1006] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1007] **단계 1.** 6-브로모-7-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[1008] **단계 3.** 2-클로로-5-(메틸설포닐)피리미딘을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.46 (s, 2H), 8.46 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.43 – 6.27 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 567.3 $[M+H]^+$.

[1009] **중간체 8: 7,8-다이플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조**

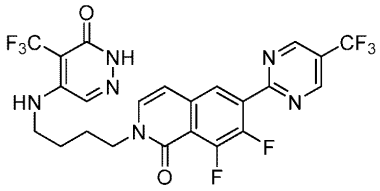


중간체 8

[1010]

[1011] **단계 1.** 바이알에 6-브로모-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온 (1.00 g, 3.85 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론 (1.47 g, 5.77 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체 (314 mg, 0.385 mmol), 아세트산칼륨 (1.13 g, 11.5 mmol) 및 1,4-다이옥산 (39.0 mL)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 다음에, 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (0.983 g, 3.59 mmol), cataCXium Pd G4 (0.533 g, 0.72 mmol) 및 탄산나트륨 수용액 (5.38 mL, 2.0 M)을 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 1시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 프릿 깔때기로 여과하여, **7,8-다이플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었는데, 이는 다음 단계를 위해 충분히 순수하였다. ES/MS *m/z*: 327.93 $[M+H]^+$.

[1012] **실시예 85: 7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 85

[1013]

[1014] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 1에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1015] **단계 1.** 생략

[1016] **단계 2.** 7,8-다이플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 (**중간체 8**)을 6-브로모-7-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하고, 4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)부틸 4-메틸벤젠설포네이트를 4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 사용하였다.

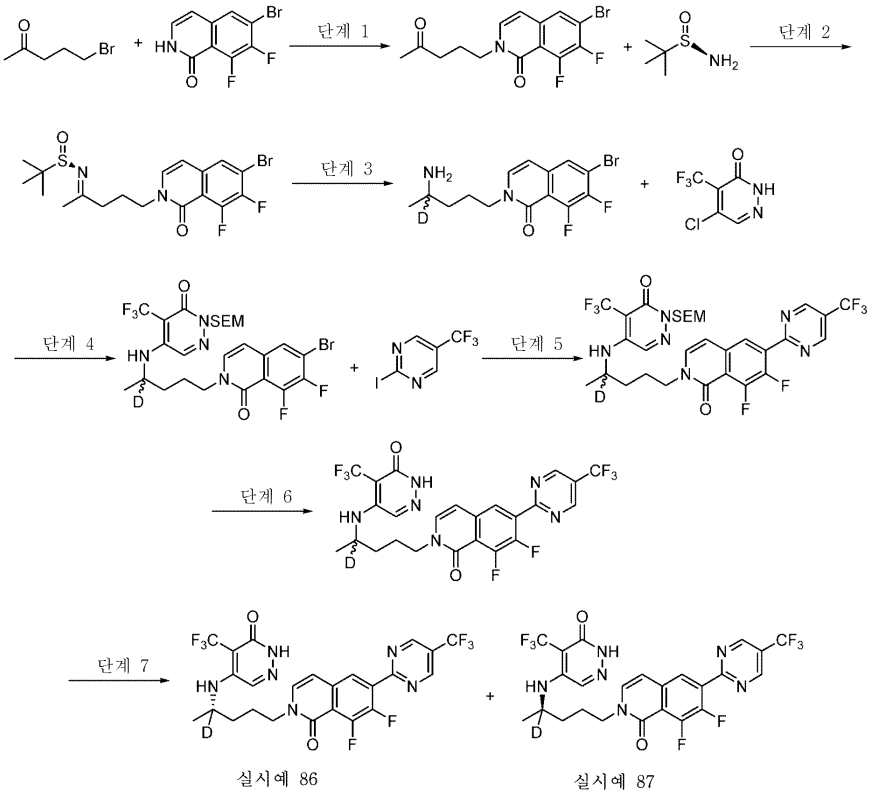
[1017] **단계 3.** 생략

[1018] **단계 4.** *tert*-부틸 (4-(7,8-다이플루오로-1-옥소-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-2(1H)-일)부틸)카르바메이트를 *tert*-부틸 N-[1-메틸-4-[1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트 대신에 사용하였다.

[1019] **단계 5.** 2-(4-아미노부틸)-7,8-다이플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 하이드로클로라이드를 2-(4-아미노펜틸)-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온 하이드로클로라이드 대신에 사용하였다.

[1020] **단계 6.** 7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 2-[4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.30 – 8.18 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 6.87 – 6.77 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 3H), 1.78 – 1.65 (m, 3H), 1.63 – 1.48 (m, 3H). ES/MS: *m/z* 561.2 $[M+H]^{+}$.

[1021] **실시예 86 및 실시예 87: (*S*)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸-4-d)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 및 (*R*)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸-4-d)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



[1022]

[1023] **단계 1.** 바이알에 DMF (40.0 mL) 중의 6-브로모-7,8-다이플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 (2.00 g, 7.69 mmol), 5-브로모-펜탄-2-온 (1.52 g, 9.23 mmol) 및 탄산세슘 (5.01 g, 15.4 mmol)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **6-브로모-7,8-다이플루오로-2-(4-옥소펜틸)아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 343.886 [M+H].

[1024] **단계 2.** 바이알에 6-브로모-7,8-다이플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 (685 mg, 1.99 mmol), (*S*)-(-)-2-메틸-2-프로판설핀아미드 (265 mg, 2.19 mmol), 티타늄(IV) 에톡사이드 (0.835 mL, 3.98 mmol) 및 THF (20.0 mL)를 넣었다. 반응물을 8시간 동안 65℃로 가열한 후에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **(*S*)-N-[4-(6-브로모-7,8-다이플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸-부틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 446.985 [M+H].

[1025] **단계 3.** 바이알에 (*S*)-N-[4-(6-브로모-7,8-다이플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸-부틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (300 mg, 0.671 mmol) 및 메탄올 (6.70 mL)을 넣었다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음에, 중수소화붕소나트륨 (28.1 mg, 0.671 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응물을 LCMS에 의해 완료될 때까지 교반한 다음에, 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켰다. HCl 용액 (다이옥산 중의 4N, 0.671 mmol)을 첨가하여, 1시간 동안 교반하고, 농축시켜, **2-(4-아미노-4-듀테리오-펜틸)-6-브로모-7,8-다이플루오로-아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 345.937 [M+H].

[1026] **단계 4.** 바이알에 DMF (7.00 mL) 중의 2-(4-아미노-4-듀테리오-펜틸)-6-브로모-7,8-다이플루오로-아이소퀴놀린-1-온 (232 mg, 0.670 mmol), 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (331 mg, 1.01 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.584 mL, 3.35 mmol)을 넣었다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 1시간 동안 교반한 다음에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **6-브로모-2-[4-듀테리오-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7,8-다이플루오로-아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 638.061 [M+H].

[1027] **단계 5.** 바이알에 다이옥산 (3.0 mL) 중의 6-브로모-2-[4-듀테리오-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-

(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7,8-다이플루오로-아이소퀴놀린-1-온 (171 mg, 0.268 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체 (43.7 mg, 0.054 mmol), 아세트산칼륨 (78.8 mg, 0.803 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (102 mg, 0.402 mmol)을 넣었다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 1시간 동안 교반하여, 냉각시킨 다음에, 2 M 탄산나트륨 수용액 (0.403 mL, 0.805 mmol), cataCXium Pd G4 (39.8 mg, 0.054 mmol) 및 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (110 mg, 0.403 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에, 반응물을 80℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜 다음에, 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **2-[4-듀테리오-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7,8-다이플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 706.137 [M+H].

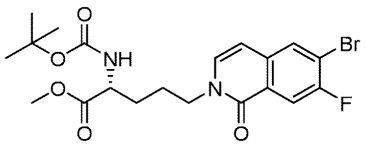
[1028] **단계 6.** 바이알에 2-[4-듀테리오-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7,8-다이플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (135 mg, 0.191 mmol), 트라이플루오로아세트산 (0.366 mL, 4.78 mmol) 및 염화메틸렌 (5.0 mL)을 넣었다. 반응물을 LCMS에 표시된 대로 완료될 때까지 교반하고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (100% DCM → 100% MeCN)로 정제하여, **7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸-4-d)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 576.2 [M+H].

[1029] **단계 7.** 실시예 86 및 실시예 87을 키랄 SFC (AD-H, 5 μm, 21×250 mm 컬럼; 공용매로서의 40% EtOH; 100 bar; 40℃)로 분리하였다. 첫 번째 용출 피크를 (*S*) 배열(실시예 2)로 지정하고, 두 번째 용출 피크를 (*R*) 배열(실시예 3)로 지정하였다. 최종 화합물에는 TFA가 함유되지 않았다.

[1030] **실시예 86**: 2-[(4R)-4-듀테리오-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7,8-다이플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.57 – 9.42 (m, 2H), 8.26 – 8.21 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 1H), 6.35 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (s, 3H). ES/MS: *m/z* 576.2 $[M+H]^+$.

[1031] **실시예 87**: 2-[(4S)-4-듀테리오-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7,8-다이플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.57 – 9.42 (m, 2H), 8.26 – 8.21 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 1H), 6.35 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (s, 3H). ES/MS: *m/z* 576.2 $[M+H]^+$.

[1032] **중간체 9: 메틸 (2R)-5-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜타노에이트의 제조**



중간체 9

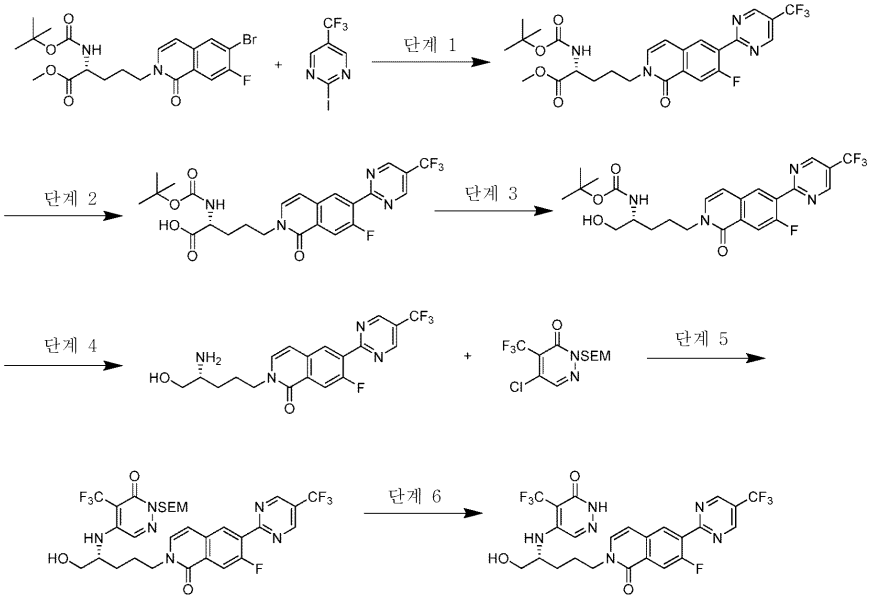
[1033]

[1034] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 5의 단계 1 내지 3에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1035] **단계 1.** (4*R*)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-메톡시-5-옥소-펜탄산을 출발 물질로서 사용하였다.

[1036] **단계 3.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다. ES/MS *m/z*: 470.2 $[M+H]^+$.

[1037] **실시예 88: 7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온의 제조**



실시예 88

[1038]

[1039] **단계 1.** 바이알에 다이옥산 (14.0 mL) 중의 메틸 (2R)-5-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜타노에이트 (782 mg, 1.6 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체 (58 mg, 0.07 mmol), 아세트산칼륨 (464 mg, 4.7 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (1.2 g, 4.7 mmol)을 넣었다. 혼합물을 건조 질소로 버블링하고, 100℃에서 18시간 동안 교반하고, 이 시점에서 LC/MS는 브로마이드의 완전 전환을 나타내었다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 2 M 탄산나트륨 수용액 (2.4 mL, 4.7 mmol), 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (518 mg, 1.9 mmol) 및 CataCXIum Pd G4 (59 mg, 0.079 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 건조 질소 가스로 버블링하고, 80℃에서 1시간 동안 교반한 후에, 추가의 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (108 mg, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하여, 셀라이트® 플러그를 통해 여과하였다. 휘발성 물질을 진공 중에서 증발시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **메틸 (2R)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]펜타노에이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 539.2 $[M+H]^+$.

[1040] **단계 2.** 메틸 (2R)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]펜타노에이트 (758 mg, 1.1 mmol)를 THF (5.0 mL), MeOH (2.0 mL) 및 물 (1.0 mL)에 용해시켰다. 이것을 주위 온도에서 급속하게 교반하고, 수산화리튬 (33 mg, 1.4 mmol)으로 처리하였다. 90분 후에, LC/MS는 부분 전환을 나타내었으며, 추가의 수산화리튬 (17 mg, 0.70 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 추가로 90분간 교반한 다음에, 10% $KHSO_4$ 수용액으로 켄칭하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 유기물을 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시켜, 여과하고, 증발시켜, **(2*R*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]펜탄산**을 얻어, 다음 단계에 직접 사용하였다.

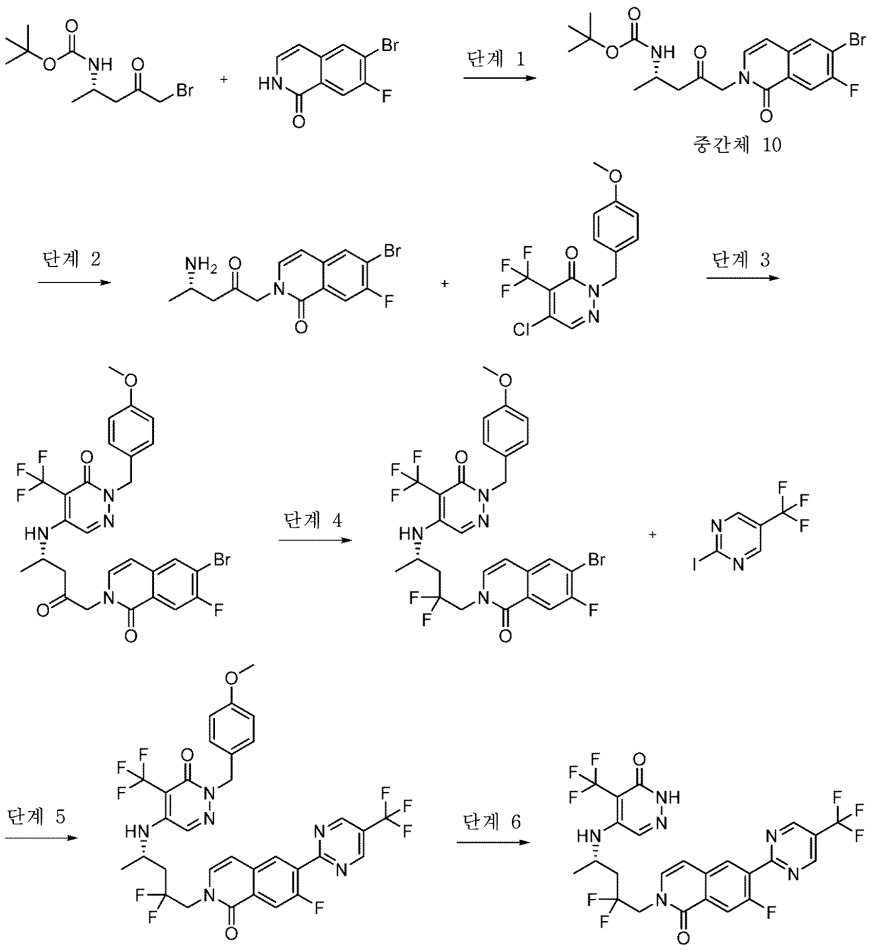
[1041] **단계 3.** (2*R*)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]펜탄산 (319 mg, 0.55 mmol)을 THF (6.4 mL)에 용해시키고, TEA (0.15 mL, 1.1 mmol)로 처리하였다. 그 후에, 용액을 0℃로 냉각시키고, 급속하게 교반하였다. 클로로포름산아이소부틸 (85 μL, 0.66 mmol)을 첨가하여, 반응물을 0℃에서 30분간 유지하고, 이 시점에서 침전된 고체를 여과하여, 최소한의 THF로 린스하였다. 여과액을 0℃로 유지된 THF (6.4 mL) 및 물 (3.2 mL) 중의 수소화붕소나트륨 (41 mg, 1.1 mmol)의 급속하게 교반된 혼합물에 서서히 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음에, 10% $KHSO_4$ 수용액으로 켄칭하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 유기물을 $MgSO_4$로 건조시켜, 여과하고, 증발시켜, 조물질을 얻어, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1R)-4-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-1-(하이드록시메틸)부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 511.1 $[M+H]^+$.

[1042] **단계 4.** *tert*-부틸 N-[(1R)-4-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-1-(하이드록시메틸)부틸]카르바메이트 (124 mg, 0.22 mmol)를 DCM (2.0 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 교반하였다. TFA (0.17 mL, 2.2 mmol)를 첨가하여, 반응물을 90분간 교반한 다음에, 휘발성 물질을 진공 중에서 제거하였다. 이것에 의해, **조제의 2-[(4*R*)-4-아미노-5-하이드록시-펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻어, 정량적 수율을 가정하여 다음 단계로 그대로 옮겼다.

[1043] **단계 5.** 2-[(4R)-4-아미노-5-하이드록시-펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (90 mg, 0.22 mmol) 및 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (79 mg, 0.24 mmol)을 ACN (2.0 mL)에 용해시키고, DIPEA (0.38 mL, 2.2 mmol)로 처리하였다. 그 다음에, 반응물을 60℃에서 1시간 동안 교반한 후에, 냉각시켰다. 10% $KHSO_4$ 수용액을 첨가하여, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기물을 Na_2SO_4로 건조시켜, 여과하고, 증발시켜, 조물질을 얻어, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 703.2 $[M+H]^+$.

[1044] **단계 6.** 7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (65 mg, 0.093 mmol)을 DCM (2.0 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 교반하였다. TFA (71 μL, 0.93 mmol)를 첨가하여, 반응물을 1시간 동안 교반한 후에, 증발 건조시켰다. 그 다음에, 잔류물을 MeOH (1.0 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (62 μL, 0.93 mmol)으로 처리하였다. 30분 후에, 반응물을 증발시키고, 잔류물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **7-플루오로-2-[(4*R*)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 ㎐, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.30 – 6.22 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.9 ㎐, 2H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 3.46 (d, J = 4.9 ㎐, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 573.3 $[M+H]^+$.

[1045] <u>실시예 89: 2-[(4S)-2,2-다이플루오로-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온의 제조</u>



실시예 89

[1046]

[1047] **단계 1.** 바이알에 DMF (20.0 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 (900 mg, 3.72 mmol), tert-부틸 N-[(1S)-4-브로모-1-메틸-3-옥소-부틸]카르바메이트 (1.04 g, 3.72 mmol) 및 탄산세슘 (2.42 g, 7.44 mmol)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 셀라이트 패드를 통해 EtOAc로 여과하여, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **tert-부틸 N-[(1S)-4-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸-3-옥소-부틸]카르바메이트, 중간체 10**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 442.9 $[M+H]^+$.

[1048] **단계 2.** 바이알에 중간체 10 (982 mg, 2.23 mmol), 트라이플루오로아세트산 (4.40 mL) 및 DCM (4.40 mL)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 농축시켜, **2-[(4S)-4-아미노-2-옥소-펜틸]-6-브로모-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 342.8 $[M+H]^+$.p

[1049] **단계 3.** 바이알에 2-[(4S)-4-아미노-2-옥소-펜틸]-6-브로모-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온 (759 mg, 2.22 mmol), 5-클로로-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-온 (1.06 g, 3.34 mmol), 트라이에틸아민 (1.55 mL, 11.1 mmol) 및 DMF (8.80 mL)를 넣었다. 혼합물을 85℃로 가열하고, 3시간 동안 교반한 다음에, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **6-브로모-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노]-2-옥소-펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 624.9 $[M+H]^+$.

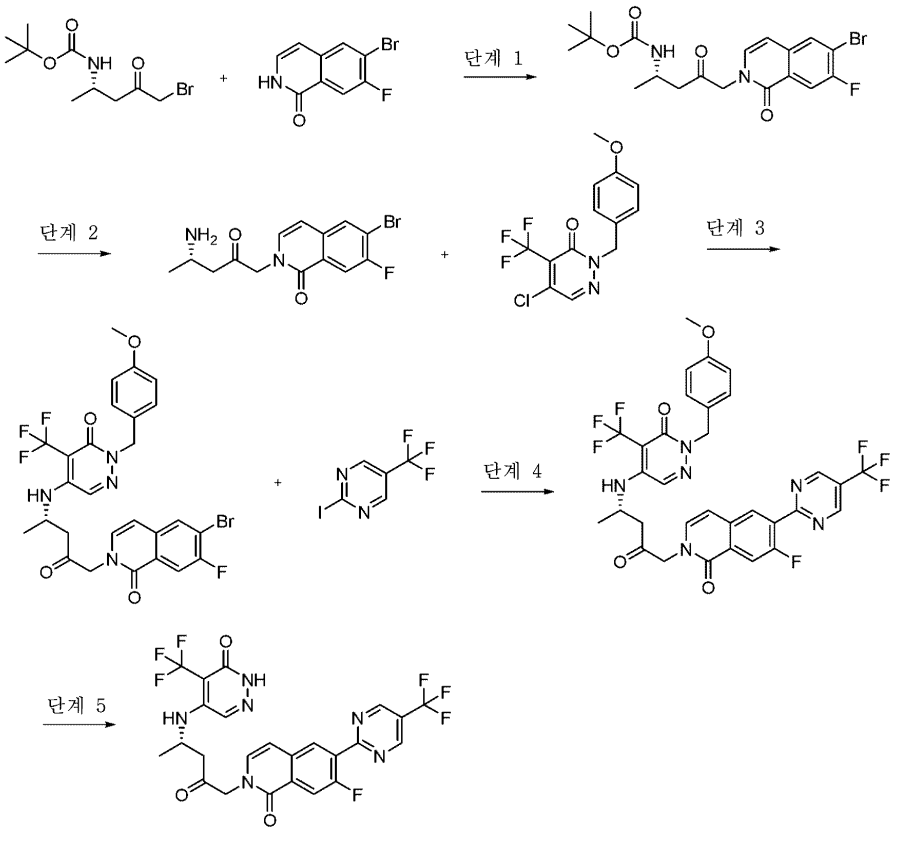
[1050] **단계 4.** 0℃에서 바이알에 DCM (1.6 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노]-2-옥소-펜틸]아이소퀴놀린-1-온 (100 mg, 0.16 mmol) 및 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드 (0.06 mL, 0.48 mmol)를 넣었다. 하룻밤 동안 교반한 후에, 반응물을 0℃로 냉각시키고, 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드 (0.11 mL, 0.80 mmol)를 적가하였다. 1시간 후에, 반응물을 40℃로 가열하였다. 하룻밤 동안 교반한 후에, 반응물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **6-브로모-2-[(4S)-2,2-다이플루오로-4-[[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로**

메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온을 얻었다. ES/MS *m/z*: 646.9 $[M+H]^+$.

[1051] **단계 5**. 바이알에 다이옥산 (1.0 mL) 중의 6-브로모-2-[(4S)-2,2-다이플루오로-4-[[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온 (35 mg, 0.05 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체 (8.8 mg, 0.01 mmol), 아세트산칼륨 (16 mg, 0.16 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (41 mg, 0.16 mmol)을 넣었다. 혼합물을 100℃로 가열하고, 3시간 동안 교반한 후에, 탄산세슘 (52 mg, 0.16 mmol), cataCXium Pd G4 (4 mg, 0.005 mmol), 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (22 mg, 0.08 mmol) 및 물 (0.2 mL)을 첨가하였다. 그 다음에, 반응물을 90℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 직접 정제하여, **2-[(4S)-2,2-다이플루오로-4-[[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 713.7 $[M+H]^+$.

[1052] **단계 6**. 바이알에 7-플루오로-2-[(4S)-4-[[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노]-2-옥소-펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (50 mg, 0.72 mmol), 트라이플루오로아세트산 (1.0 mL) 및 황산 (0.2 mL)을 넣었다. 반응물을 50℃로 가열하여, 5시간 동안 교반하고, prep HPLC로 정제하여, **2-[(4S)-2,2-다이플루오로-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 9.49 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.46 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.67 – 6.53 (m, 1H), 4.70 – 4.46 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 2.58 (dq, J = 15.1, 8.2, 7.3 Hz, 1H), 2.37 – 2.13 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 593.3 $[M+H]^+$.

[1053] **실시예 90: 7-플루오로-2-[(4S)-2-옥소-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온의 제조**



실시예 90

[1054]

[1055] **단계 1.** 바이알에 DMF (20.0 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 (900 mg, 3.72 mmol), *tert*-부틸 N-[(1S)-4-브로모-1-메틸-3-옥소-부틸]카르바메이트 (1.04 g, 3.72 mmol) 및 탄산세슘 (2.42 g, 7.44 mmol)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 셀라이트® 패드를 통해 EtOAc로 여과하여, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1S)-4-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸-3-옥소-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 442.9 $[M+H]^+$.

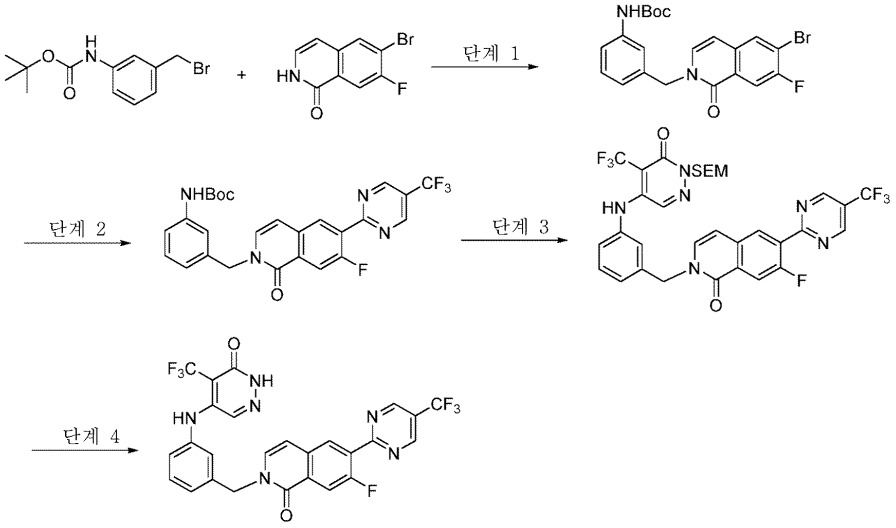
[1056] **단계 2.** 바이알에 *tert*-부틸 N-[(1S)-4-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸-3-옥소-부틸]카르바메이트 (982 mg, 2.23 mmol), 트라이플루오로아세트산 (4.40 mL) 및 DCM (4.40 mL)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 농축시켜, **2-[(4S)-4-아미노-2-옥소-펜틸]-6-브로모-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 342.8 $[M+H]^+$.p

[1057] **단계 3.** 바이알에 2-[(4S)-4-아미노-2-옥소-펜틸]-6-브로모-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온 (759.0 mg, 2.22 mmol), 5-클로로-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-온 (1.06 g, 3.34 mmol), 트라이에틸아민 (1.55 mL, 11.1 mmol) 및 DMF (8.80 mL)를 넣었다. 혼합물을 85℃로 가열하고, 3시간 동안 교반한 다음에, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **6-브로모-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노]-2-옥소-펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 624.9 $[M+H]^+$.

[1058] **단계 4.** 바이알에 다이옥산 (10.0 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노]-2-옥소-펜틸]아이소퀴놀린-1-온 (662 mg, 1.06 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체 (173 mg, 0.21 mmol), 아세트산칼륨 (313 mg, 3.19 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (809 mg, 3.19 mmol)을 넣었다. 혼합물을 100℃로 가열하고, 3시간 동안 교반한 후에, 탄산세슘 (1.04 g, 3.19 mmol), cataCXium Pd G4 (79 mg, 0.11 mmol), 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (436 mg, 1.59 mmol) 및 물 (2.5 mL)을 첨가하였다. 그 다음에, 반응물을 80℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 직접 정제하여, **7-플루오로-2-[(4S)-4-[[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노]-2-옥소-펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 691.1 $[M+H]^+$.

[1059] **단계 5.** 바이알에 7-플루오로-2-[(4S)-4-[[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노]-2-옥소-펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (50 mg, 0.72 mmol), 트라이플루오로아세트산 (1.0 mL) 및 황산 (0.2 mL)을 넣었다. 반응물을 50℃로 가열하여, 4시간 동안 교반하고, prep HPLC로 정제하여, **7-플루오로-2-[(4S)-2-옥소-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 9.49 (s, 2H), 8.46 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.08 – 7.89 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.57 (dd, J = 9.0, 4.2 ㎐, 1H), 4.40 (q, J = 7.1, 6.6 ㎐, 1H), 3.00 (ddd, J = 98.8, 17.5, 6.1 ㎐, 2H), 1.23 (dd, J = 13.3, 6.4 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 571.3 $[M+H]^+$.

[1060] **실시예 91: 7-플루오로-2-[[3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]페닐]메틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온의 제조**



실시예 91

[1061]

[1062] **단계 1.** 바이알에 DMF (10.0 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 (300 mg, 1.24 mmol), *tert*-부틸 N-[3-(브로모메틸)페닐]카르바메이트 (355 mg, 1.24 mmol) 및 탄산세슘 (1.21 g, 3.72 mmol)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 N-[3-[(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)메틸]페닐]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 448.2 $[M+H]^+$.

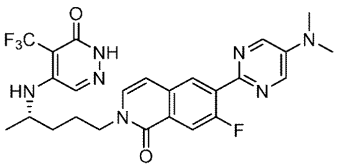
[1063] **단계 2.** 바이알에 다이옥산 (7.00 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[3-[(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)메틸]페닐]카르바메이트 (500 mg, 1.12 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체 (91.0 mg, 0.112 mmol), 아세트산칼륨 (329 mg, 3.35 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (426.0 mg, 1.68 mmol)을 넣었다. 혼합물을 100℃로 가열하고, 2시간 동안 교반한 후에, 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.68 mL, 3.36 mmol) 및 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (46 mg, 1.68 mmol), 및 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체 (91 mg, 0.112 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에, 반응물을 100℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 N-[3-[[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]메틸]페닐]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS m/z: 515.0 $[M+H]^+$.

[1064] **단계 3.** 바이알에 DCM (5.0 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[3-[[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]메틸]페닐]카르바메이트 (482 mg, 0.937 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 (1.06 mL, 18.7 mmol)을 넣었다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 물질을 EtOAc와 물에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켜, **2-[(3-아미노페닐)메틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 415.0 $[M+H]^+$. 바이알에 톨루엔 (2.00 mL) 중의 2-[(3-아미노페닐)메틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (100 mg, 0.24 mmol), 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (95 mg, 0.29 mmol), RuPhos Pd G4 (40 mg, 0.048 mmol) 및 탄산세슘 (236 mg, 0.72 mmol)을 넣었다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 5분간 교반한 다음에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **7-플루오로-2-[[3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]페닐]메틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 707.12 $[M+H]^+$.

[1065] **단계 4.** 바이알에 DCM (2.00 mL) 중의 7-플루오로-2-[[3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실

릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]페닐]메틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (120 mg, 0.17 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 (0.79 mL)을 넣고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하여, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 생성물을 메탄올 (2.0 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (0.11 mL, 1.7 mmol)을 첨가하여, 15분간 교반한 다음에, 진공 하에 농축시켰다. 조생성물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **7-플루오로-2-[[3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]페닐]메틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.66 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.9 ㎐, 2H), 9.00 (d, J = 2.4 ㎐, 1H), 8.46 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 8.06 (d, J = 11.3 ㎐, 1H), 7.68 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 7.56 – 7.30 (m, 2H), 7.34 – 7.19 (m, 3H), 6.90 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 5.23 (s, 2H). ES/MS *m/z*: 577.2 105 $[M+H]^+$.

[1066] **실시예 92: (S)-6-(5-(다이메틸아미노)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

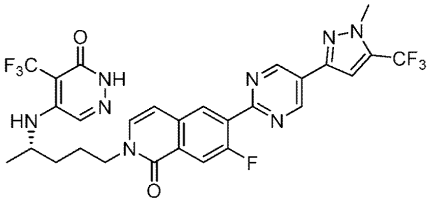


실시예 92

[1067]

[1068] 표제 화합물을 **단계 1**에서 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하고, **단계 3**에서 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-N,N-다이메틸-피리미딘-5-아민을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. **단계 3**에서, XPhos Pd G4 (0.1 equiv)를 할로겐화아릴과 함께 첨가하여, 최후에서 두 번째 얻어진 물질을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 최종 탈보호에 의해, **(S)-6-(5-(다이메틸아미노)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.26 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.40 – 6.32 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 3H), 3.06 (s, 6H), 1.59 – 1.82 (m, 3H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 532.2 $[M+H]^+$.

[1069] **실시예 93: (S)-7-플루오로-6-(5-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

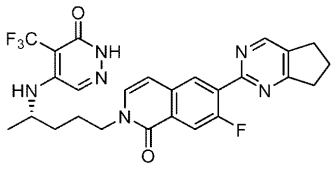


실시예 93

[1070]

[1071] 표제 화합물을 단계 1에서 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하고, 단계 3에서 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 3-클로로-1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)피라졸을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. 단계 3에서, XPhos Pd G4 (0.1 equiv)를 할로겐화아릴과 함께 첨가하여, 최후에서 두 번째 얻어진 물질을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 최종 탈보호에 의해, **(S)-7-플루오로-6-(5-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 7.97 (d, J = 11.7 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 7.31 (d, J = 3.2 ㎐, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.98 (t, J = 6.7 ㎐, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.58 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 559.3 $[M+H]^+$.

[1072] **실시예 94: (S)-6-(6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

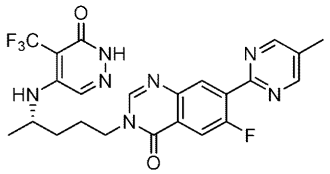


실시예 94

[1073]

[1074] 표제 화합물을 단계 1에서 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하고, 단계 3에서 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. 단계 3에서, XPhos Pd G4 (0.1 equiv)를 할로겐화아릴과 함께 첨가하여, 최후에서 두 번째 얻어진 물질을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 최종 탈보호에 의해, **(S)-6-(6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.80 – 8.75 (m, 1H), 8.28 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 7.97 (d, J = 11.3 ㎐, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.41 – 6.31 (m, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 3H), 3.07 – 2.96 (m, 4H), 2.14 (p, J = 7.7 ㎐, 2H), 1.82 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 529.3 $[M+H]^+$.

[1075] **실시예 95: (S)-6-플루오로-7-(5-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온**

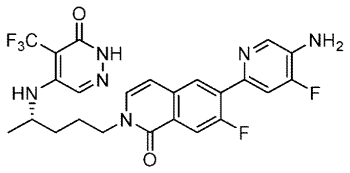


실시예 95

[1076]

[1077] 표제 화합물을 단계 1에서 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 7-브로모-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온을 사용하고, 단계 3에서 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-브로모-5-메틸-피리미딘을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. 단계 3에서, XPhos Pd G4 (0.1 equiv)를 할로겐화아릴과 함께 첨가하여, 최후에서 두 번째 얻어진 물질을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 최종 탈보호에 의해, **(S)-6-플루오로-7-(5-메틸피리미딘-2-일)-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.90 – 8.84 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, J = 6.8 ㎐, 1H), 7.94 (d, J = 10.5 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.82 – 1.61 (m, 3H), 1.53 (t, J = 11.6 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 504.3 $[M+H]^+$.

[1078] **실시예 96: (S)-6-(5-아미노-4-플루오로피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



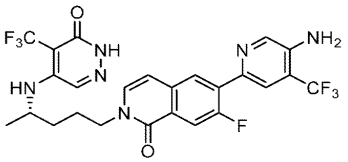
실시예 96

[1079]

[1080] 표제 화합물을 **단계 1**에서 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하고, **단계 3**에서 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 tert-부틸 N-(6-클로로-4-플루오로-

3-피리딜)카르바메이트를 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. **단계 3**에서, XPhos Pd G4 (0.1 equiv)를 할로겐화아릴과 함께 첨가하여, 최후에서 두 번째 얻어진 물질을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 최종 탈보호에 의해, **(S)-6-(5-아미노-4-플루오로피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.29 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 12.7, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.26 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 3H), 1.81 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 523.1 $[M+H]^+$.

[1081] **실시예 97: (S)-6-(5-아미노-4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

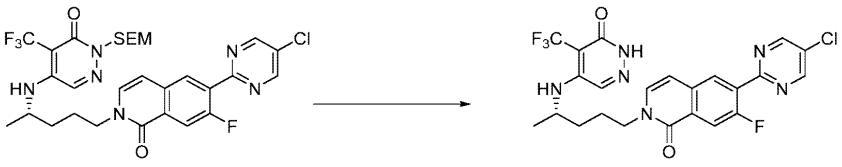


실시예 97

[1082]

[1083] 표제 화합물을 **단계 1**에서 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하고, **단계 3**에서 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 6-클로로-4-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-아민을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. **단계 3**에서, XPhos Pd G4 (0.1 equiv)를 할로겐화아릴과 함께 첨가하여, 최후에서 두 번째 얻어진 물질을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 최종 탈보호에 의해, **(S)-6-(5-아미노-4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.54 – 6.39 (m, 2H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 3H), 1.79 – 1.58 (m, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 571.3 $[M+H]^+$.

[1084] **실시예 98: (S)-6-(5-클로로피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조**

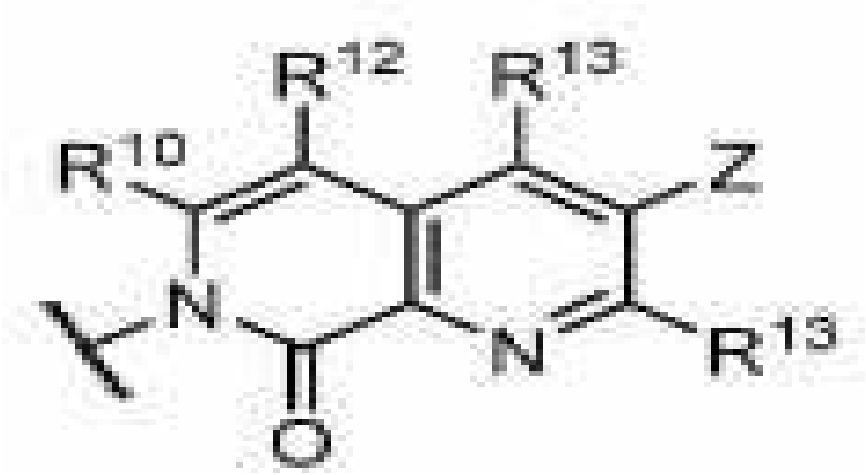


중간체 11 실시예 98

[1085]

[1086] 표제 화합물을 단계 1에서 6-브로모아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하고, 단계 3에서 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 5-클로로-2-요오도-피리미딘을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. 단계 3에서, XPhos Pd G4 (0.1 equiv)를 할로겐화아릴과 함께 첨가하여, 최후에서 두 번째 얻어진 물질 중간체 11을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하였다. 최종 탈보호에 의해, (S)-6-(5-클로로피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 523.2 $[M+H]^+$.

[1087] **실시예 99: (S)-6-(5-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

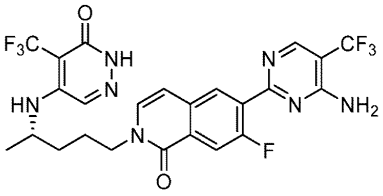


[1088]

[1089] **단계 1.** (S)-6-(5-클로로피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온 **중간체 11** (51 mg, 0.078 mmol)을 톨루엔 중의 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 (14 mg, 0.14 mmol), RuPhos Pd G4 (6 mg, 0.008 mmol) 및 탄산세슘 (52 mg, 0.16 mmol)과 배합하였다. 혼합물을 초음파 처리하고, 질소 가스로 탈가스하여, 12시간 동안 60℃로 가열하였다. 반응물을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헵탄 중의 0 – 100% 3:1 EtOAc/EtOH)로 정제하여, (S)-6-(5-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 얻었다. ES/MS *m/z*: 716.3 $[M+H]^+$.

[1090] **단계 2.** (S)-6-(5-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 실시예 5, **단계 8**에 따라 처리하여, **(S)-6-(5-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.27 – 8.16 (m, 3H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.75 (s, 4H),4.22 (s, 4H), 4.02 – 3.94 (m, 3H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 586.3 $[M+H]^+$.

[1091] **실시예 100: 6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 100

[1092]

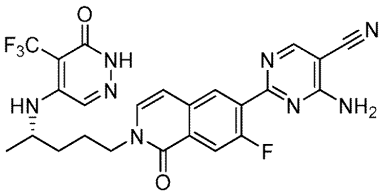
[1093] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1094] **단계 5.** 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여,

6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.1 ㎐, 1H), 8.20 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.03 – 7.88 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.77 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.35 (dd, J = 8.5, 3.9 ㎐, 1H), 3.99 (t, J = 6.6 ㎐, 3H), 1.70 (ddt, J =

20.0, 13.0, 6.3 Hz, 3H), 1.50 (dq, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 572.3.

[1095] **실시예 101: 4-아미노-2-[7-플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-아이소퀴놀릴]피리미딘-5-카르보니트릴**



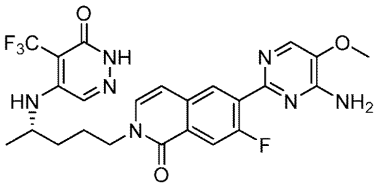
실시예 101

[1096]

[1097] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1098] **단계 5.** 4-아미노-2-클로로-피리미딘-5-카르보니트릴을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **4-아미노-2-[7-플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-아이소퀴놀릴]피리미딘-5-카르보니트릴**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.06 – 7.86 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.69 (ddt, J = 21.5, 14.4, 7.3 Hz, 3H), 1.51 (dd, J = 10.6, 5.8 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 529.3.

[1099] **실시예 102: 6-(4-아미노-5-메톡시-피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



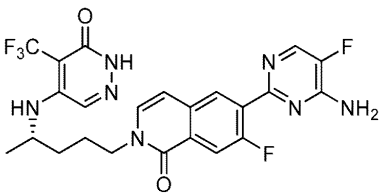
실시예 102

[1100]

[1101] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1102] **단계 5.** 2-클로로-5-메톡시-피리미딘-4-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **6-(4-아미노-5-메톡시-피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.21 – 7.83 (m, 4H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 12.7 Hz, 6H), 1.70 (ddt, J = 20.6, 13.7, 7.1 Hz, 3H), 1.51 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 534.3.

[1103] **실시예 103: 6-(4-아미노-5-플루오로-피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 103

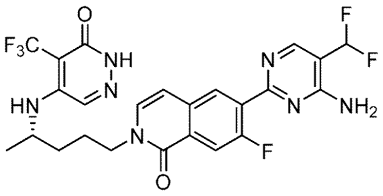
[1104]

[1105] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1106] **단계 5.** 2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고,

cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **6-(4-아미노-5-플루오로-피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.36 (d, J = 3.7 ㎐, 1H), 8.12 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 7.99 – 7.83 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.36 (dt, J = 8.5, 3.6 ㎐, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 ㎐, 3H), 1.83 – 1.58 (m, 3H), 1.51 (q, J = 6.8, 6.4 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 522.3.

[1107] **실시예 104: 6-[4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



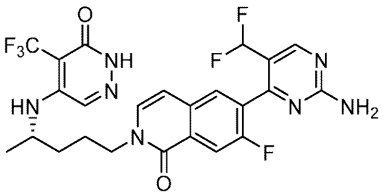
실시예 104

[1108]

[1109] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1110] **단계 5.** 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)을 사용하여, **6-[4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.6 ㎐, 1H), 8.17 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.01 – 7.85 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 ㎐, 2H), 7.10 (t, J = 54.1 ㎐, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.36 (dt, J = 8.9, 3.5 ㎐, 1H), 3.99 (t, J = 6.7 ㎐, 3H), 1.84 – 1.58 (m, 3H), 1.51 (dt, J = 12.0, 6.3 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 554.3.

[1111] **실시예 105: 6-[2-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-4-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



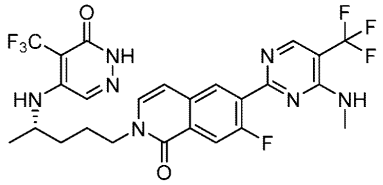
실시예 105

[1112]

[1113] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1114] **단계 5.** 4-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **6-[2-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-4-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.02 – 7.86 (m, 2H), 7.79 (d, J = 6.8 ㎐, 1H), 7.59 – 7.28 (m, 3H), 6.92 – 6.53 (m, 2H), 6.36 (dq, J = 6.9, 3.3 ㎐, 1H), 3.99 (t, J = 6.3 ㎐, 4H), 1.69 (ddt, J = 22.8, 9.1, 4.6 ㎐, 3H), 1.51 (dt, J = 9.0, 6.4 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 554.3.

[1115] **실시예 106: 7-플루오로-6-[4-(메틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



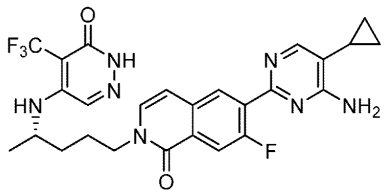
실시예 106

[1116]

[1117] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1118] **단계 5.** 2-클로로-N-메틸-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **7-플루오로-6-[4-(메틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.1 ㎐, 1H), 8.35 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 7.97 (d, J = 11.3 ㎐, 1H), 7.91 (d, J = 5.8 ㎐, 1H), 7.68 (q, J = 4.5 ㎐, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.35 (dd, J = 8.5, 3.9 ㎐, 1H), 3.98 (q, J = 8.5, 7.2 ㎐, 3H), 3.01 (d, J = 4.4 ㎐, 3H), 1.83 – 1.59 (m, 2H), 1.50 (dq, J = 12.9, 6.9, 6.4 ㎐, 1H), 1.16 (dd, J = 6.5, 3.6 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 586.3.

[1119] **실시예 107: 6-(4-아미노-5-사이클로프로필-피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



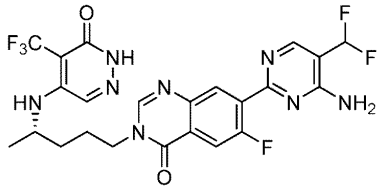
실시예 107

[1120]

[1121] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1122] **단계 5.** 2-클로로-5-사이클로프로필-피리미딘-4-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **6-(4-아미노-5-사이클로프로필-피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.21 – 7.97 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.8 ㎐, 1H), 4.00 (t, J = 6.7 ㎐, 3H), 1.80 – 1.60 (m, 4H), 1.51 (dt, J = 11.9, 6.1 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H), 1.04 – 0.94 (m, 2H), 0.80 – 0.66 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 544.3.

[1123] **실시예 108: 7-[4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온**



실시예 108

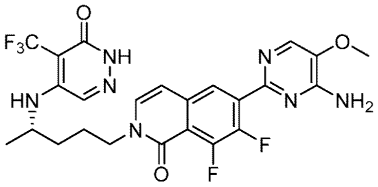
[1124]

[1125] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1126] **단계 5.** 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **7-[4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-**

1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.5 ㎐, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.10 (t, J = 54.1 ㎐, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 3.99 (q, J = 10.6, 8.4 ㎐, 3H), 1.83 – 1.59 (m, 3H), 1.52 (dq, J = 12.9, 6.2 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 555.3.

[1127] **실시예 109: 6-(4-아미노-5-메톡시-피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



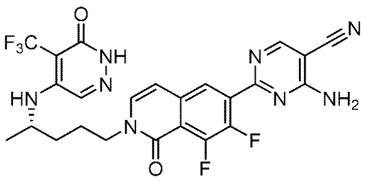
실시예 109

[1128]

[1129] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1130] **단계 5.** 2-클로로-5-메톡시-피리미딘-4-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **6-(4-아미노-5-메톡시-피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.70 (dd, J = 7.5, 1.9 ㎐, 1H), 6.39 – 6.29 (m, 1H), 4.04 – 3.85 (m, 6H), 2.77 (s, 1H), 1.78 – 1.40 (m, 6H), 1.18 (dd, J = 6.3, 3.8 ㎐, 4H). ES/MS: *m/z* 552.3.

[1131] **실시예 110: 4-아미노-2-[7,8-다이플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-아이소퀴놀릴]피리미딘-5-카르보니트릴**



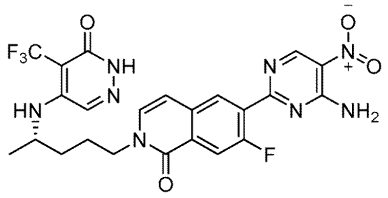
실시예 110

[1132]

[1133] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1134] **단계 5.** 4-아미노-2-클로로-피리미딘-5-카르보니트릴을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **4-아미노-2-[7,8-다이플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-아이소퀴놀릴]피리미딘-5-카르보니트릴**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 6.6, 1.7 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.74 (dd, J = 7.5, 1.9 ㎐, 1H), 6.35 (dd, J = 8.4, 3.8 ㎐, 1H), 3.94 (t, J = 6.7 ㎐, 2H), 1.68 (tt, J = 15.4, 6.9 ㎐, 3H), 1.51 (dt, J = 11.0, 6.1 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 547.3.

[1135] **실시예 111: 6-(4-아미노-5-니트로-피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



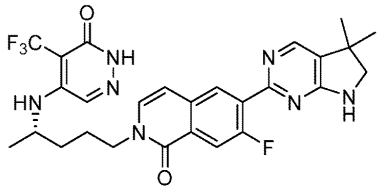
실시예 111

[1136]

[1137] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1138] **단계 5.** 2-클로로-5-니트로-피리미딘-4-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **6-(4-아미노-5-니트로-피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 7.98 (d, J = 11.2 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.35 (dd, J = 8.6, 4.0 ㎐, 1H), 3.99 (t, J = 6.5 ㎐, 3H), 1.70 (ddd, J = 22.5, 13.3, 4.5 ㎐, 2H), 1.51 (dt, J = 8.9, 6.2 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 549.3.

[1139] **실시예 112: 6-(5,5-다이메틸-6,7-다이하이드로피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



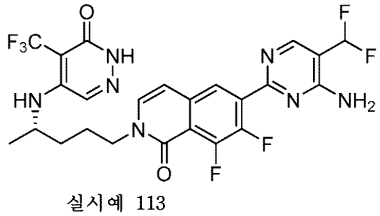
실시예 112

[1140]

[1141] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1142] **단계 5.** 2-클로로-5,5-다이메틸-6,7-다이하이드로피롤로[2,3-d]피리미딘을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **6-(5,5-다이메틸-6,7-다이하이드로피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.29 – 8.11 (m, 2H), 8.04 (d, J = 11.0 ㎐, 1H), 7.93 (d, J = 11.3 ㎐, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.35 (dd, J = 8.6, 3.9 ㎐, 1H), 3.99 (q, J = 9.2, 7.8 ㎐, 3H), 3.55 (s, 2H), 1.84 – 1.45 (m, 4H), 1.39 (s, 6H), 1.17 (d, J = 6.1 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 558.4.

[1143] **실시예 113: 6-[4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 113

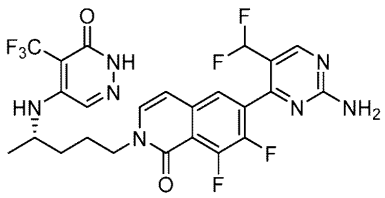
[1144]

[1145] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1146] **단계 5.** 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하

여, **6-[4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.5 ㎐, 1H), 8.03 – 7.79 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 7.10 (t, J = 54.1 ㎐, 1H), 6.73 (dd, J = 7.5, 1.9 ㎐, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.8 ㎐, 1H), 3.96 (dt, J = 13.3, 7.2 ㎐, 3H), 1.68 (td, J = 14.6, 14.0, 7.1 ㎐, 3H), 1.50 (dq, J = 12.7, 6.6 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 572.3.

[1147] **실시예 114: 6-[2-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-4-일]-7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



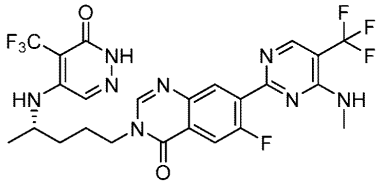
실시예 114

[1148]

[1149] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1150] **단계 5.** 4-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **6-[2-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-4-일]-7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 4H), 6.98 – 6.55 (m, 2H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.8 ㎐, 1H), 3.97 (dt, J = 13.4, 6.7 ㎐, 3H), 1.69 (qt, J = 8.7, 4.4 ㎐, 3H), 1.59 – 1.42 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 572.3.

[1151] **실시예 115: 6-플루오로-7-[4-(메틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온**



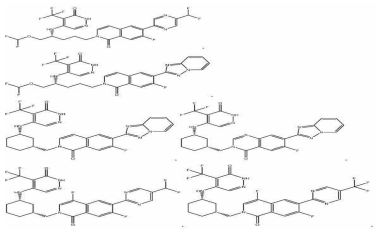
실시예 115

[1152]

[1153] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1154] **단계 5.** 2-클로로-N-메틸-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **6-플루오로-7-[4-(메틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.71 – 8.60 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 8.00 – 7.85 (m, 2H), 7.71 (d, J = 4.6 ㎐, 1H), 6.35 (dq, J = 7.0, 3.3 ㎐, 1H), 4.01 (q, J = 6.2 ㎐, 3H), 3.00 (d, J = 4.4 ㎐, 3H), 1.85 – 1.44 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 587.3.

[1155] **실시예 116: 7-[4-(사이클로프로필아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온**

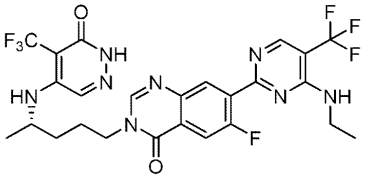


[1156]

[1157] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1158] **단계 5.** 2-클로로-N-사이클로프로필-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **7-[4-(사이클로프로필아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.1 ㎐, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 7.99 – 7.83 (m, 2H), 7.70 (d, J = 3.4 ㎐, 1H), 6.35 (dd, J = 8.8, 3.8 ㎐, 1H), 4.01 (t, J = 6.6 ㎐, 2H), 3.01 (tq, J = 7.3, 3.8 ㎐, 1H), 1.72 (td, J = 15.7, 6.6 ㎐, 3H), 1.52 (dt, J = 12.4, 6.4 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H), 0.85 – 0.64 (m, 4H). ES/MS: *m/z* 613.3.

[1159] **실시예 117: 7-[4-(에틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온**



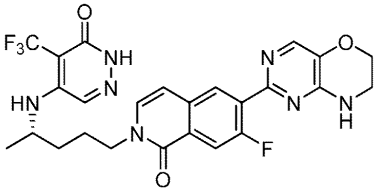
실시예 117

[1160]

[1161] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1162] **단계 5.** 2-클로로-N-에틸-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **7-[4-(에틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.1 ㎐, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 8.02 – 7.87 (m, 2H), 7.75 (t, J = 5.7 ㎐, 1H), 6.35 (dd, J = 8.9, 3.7 ㎐, 1H), 4.00 (q, J = 11.3, 8.8 ㎐, 3H), 3.64 – 3.49 (m, 2H), 1.86 – 1.61 (m, 3H), 1.53 (dd, J = 10.7, 5.7 ㎐, 1H), 1.24 – 1.11 (m, 6H). ES/MS: *m/z* 601.3.

[1163] **실시예 118: 6-(7,8-다이하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 118

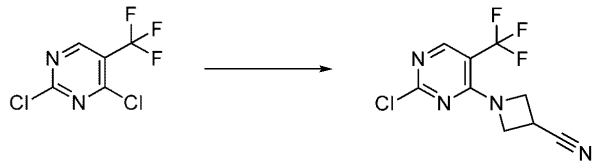
[1164]

[1165] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 9에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1166] **단계 5.** 2-클로로-7,8-다이하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4를 [1,1'-비스(다이-tert-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하여, **6-(7,8-다이하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400

㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 – 7.78 (m, 4H), 7.49 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.35 (q, J = 3.3 ㎐, 1H), 4.23 (t, J = 4.5 ㎐, 2H), 3.98 (t, J = 6.7 ㎐, 4H), 3.56 (q, J = 3.8 ㎐, 2H), 1.70 (ddt, J = 28.3, 15.0, 7.3 ㎐, 3H), 1.51 (dd, J = 10.2, 5.9 ㎐, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 546.3.

[1167] **중간체 12: 1-(2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아제티딘-3-카르보니트릴의 제조**

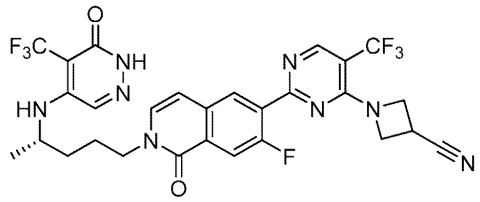


중간체 12

[1168]

[1169] *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.722 mL, 4.15 mmol)을 DMF (2.5 mL) 중의 2,4-다이클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (300 mg, 1.38 mmol) 및 아제티딘-3-카르보니트릴 하이드로클로라이드 (164 mg, 1.38 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 3회 수세한 다음에, 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜, 감압 하에 농축시켰다. 조잔류물을 prep. HPLC로 정제하고, 동결건조시켜, 177 mg (49%)의 **1-(2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아제티딘-3-카르보니트릴**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 262.9 $[M+H]^+$.

[1170] **실시예 119: (S)-1-(2-(7-플루오로-1-옥소-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아제티딘-3-카르보니트릴**



실시예 119

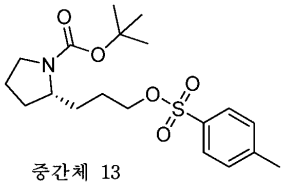
[1171]

[1172] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1173] **단계 1.** 2-브로모-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[1174] **단계 3.** 1-(2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아제티딘-3-카르보니트릴을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하여, **(S)-1-(2-(7-플루오로-1-옥소-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아제티딘-3-카르보니트릴**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 7.98 (d, J = 11.3 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.42 – 6.27 (m, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 2H), 4.50 – 4.43 (m, 2H), 4.01 – 3.97 (m, 4H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.57 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS: *m/z* 637.3 $[M+H]^+$.

[1175] **중간체 13: tert-부틸 (S)-2-(3-(토실옥시)프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조**

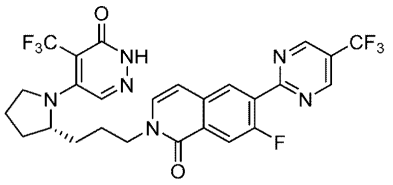


중간체 13

[1176]

[1177] 표제 화합물을 tert-부틸 (1R,2S,5S)-2-포르밀-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-2-포르밀피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 중간체 3에 기재된 바와 같이 합성하여, tert-부틸 (S)-2-(3-(토실옥시)프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트를 얻었다. ES/MS *m/z*: 156.28 $[M+H]^+$.

[1178] **실시예 120: (S)-7-플루오로-2-(3-(1-(6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)피롤리딘-2-일)프로필)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

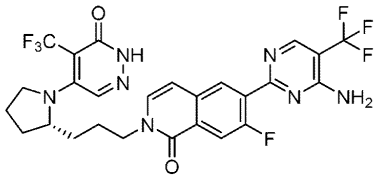


실시예 120

[1179]

[1180] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-브로모-6-플루오로-1H-퀴나졸린-4-온을 사용하며, (*S*)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)펜틸 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 tert-부틸 (S)-2-(3-(토실옥시)프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.43 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.84 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 4.28 (q, J = 8.3 ㎐, 1H), 4.10 – 3.91 (m, 2H), 3.59 – 3.45 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 10.9, 6.4 ㎐, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 1.95 – 1.52 (m, 6H), 1.51 – 1.38 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 583.30 [M+H].

[1181] **실시예 121: (S)-6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(3-(1-(6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)피롤리딘-2-일)프로필)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

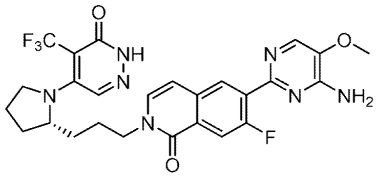


실시예 121

[1182]

[1183] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-브로모-6-플루오로-1H-퀴나졸린-4-온을 사용하며, (S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜틸 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 tert-부틸 (S)-2-(3-(토실옥시)프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.1 ㎐, 1H), 8.20 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.76 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 1H), 4.08 – 3.91 (m, 2H), 3.58 – 3.45 (m, 1H), 3.24 – 3.13 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.50 (m, 5H), 1.50 – 1.37 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 598.30 [M+H].

[1184] **실시예 122: (S)-6-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(3-(1-(6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)피롤리딘-2-일)프로필)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

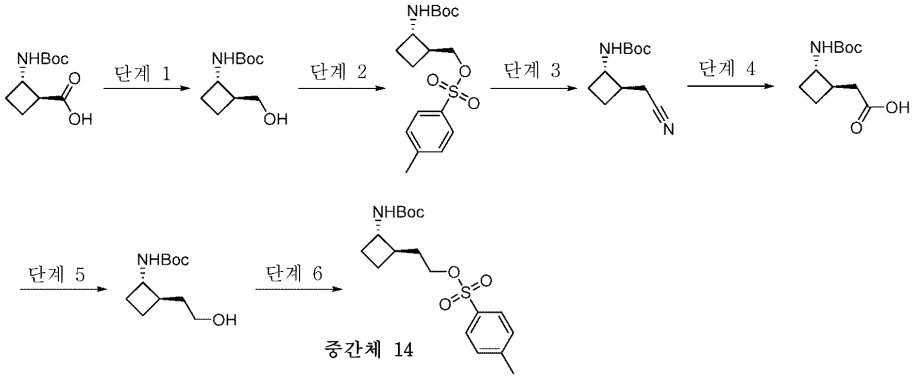


실시예 122

[1185]

[1186] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-클로로-5-메톡시피리미딘-4-아민을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-브로모-6-플루오로-1H-퀴나졸린-4-온을 사용하며, (S)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)펜틸 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 tert-부틸 (S)-2-(3-(토실옥시)프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.0 ㎐, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 11.0 ㎐, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.84 – 1.51 (m, 5H), 1.50 – 1.37 (m, 1H). 하나의 메틸렌 피크가 물 신호에 의해 가려져 있다. ES/MS *m/z*: 560.30 [M+H].

[1187] **중간체 14: 2-((1R,2S)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)사이클로부틸)에틸 4-메틸벤젠설포네이트의 제조**



중간체 14

[1188]

[1189] **단계 1.** 바이알에 THF (100 mL) 중의 (1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로부탄-1-카르복실산 (2.40 g, 11.2 mmol) 및 트라이에틸아민 (1.55 mL, 11.2 mmol)을 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 질소 분위기 하에 두었다. 이 용액에 클로로포름산에틸 (1.07 mL, 11.2 mmol)을 첨가하고, 반응물을 0℃에서 30분간 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 여과하여, 침전된 트라이에틸아민 하이드로클로라이드를 제거하였다. 혼합 무수물을 함유하는 여과액을 0℃로 유지된 20% THF 수용액 (100 mL) 중의 수소화붕소나트륨 (633 mg, 16.7 mmol)의 교반 현탁액에 서서히 첨가하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 30분간 교반하고, 포화 NH_4Cl 수용액으로 희석하여, EtOAc로 추출하고, 물, 이어서 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의 0-100% v/v 아세트산에틸로 용리)로 정제하여, 1.21 g (54%)의 ***tert*-부틸 ((1S,2S)-2-(하이드록시메틸)사이클로부틸) 카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 223.967 [M+Na].

[1190] **단계 2.** 바이알에 DCM (45.0 mL) 중의 *tert*-부틸 ((1S,2S)-2-(하이드록시메틸)사이클로부틸) 카르바메이트 (1.21 g, 6.01 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민 염기 (3.14 mL, 18.0 mmol)를 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음에, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (1.72 g, 9.02 mmol) 및 DMAP (147 mg, 1.20 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 가온시키고, 64시간 동안 교반한 다음에, 물로 희석하여, EtOAc로 추출하고, 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의 0-100% v/v 아세트산에틸로 용리)로 정제하여, 756 mg (35%)의 **((1S,2S)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)사이클로부틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 356.042 [M+H].

[1191] **단계 3.** DMSO (5 mL) 중의 [(1S,2S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)사이클로부틸]메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (756 mg, 2.13 mmol)의 용액에, NaCN (1.04 g, 21.3 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에, 얻어진 혼합물을 35℃에서 72시간 동안 교반한 다음에, 물 및 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석한 다음에, EtOAc (2x)로 추출한 후에, 합한 유기 분획을 물 (2x) 및 염수로 세정하고, 건조시켜 ($MgSO_4$), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의

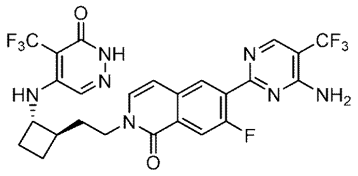
0-100% v/v 아세트산에틸로 용리)로 정제하여, 373 mg (83%)의 ***tert*-부틸-((1S,2R)-2-(시아노메틸)사이클로부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 211.1 $[M+H]^+$.

[1192] **단계 4.** EtOH (7.0 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(1S,2R)-2-(시아노메틸)사이클로부틸]카르바메이트 (373 mg, 1.77 mmol)의 용액에, NaOH (7.0 mL, 6.0 M, 42 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 얻어진 혼합물을 16시간 동안 80℃로 가열한 다음에, 실온으로 냉각시키고, 6 M HCl로 pH 4-5로 산성화시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc (2x)로 추출한 다음에, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켜, 373.0 mg (92%)의 **2-[(1R,2S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)사이클로부틸]아세트산**을 얻었다. 조물질을 추가의 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1193] **단계 5.** 바이알에 THF (15.0 mL) 중의 2-[(1R,2S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)사이클로부틸]아세트산 (290 mg, 1.26 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.53 mL, 3.79 mmol)을 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 질소 분위기 하에 두었다. 이 용액에 클로로포름산에틸 (0.182 mL, 1.90 mmol)을 첨가하고, 반응물을 0℃에서 30분간 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 여과하여, 침전된 트라이에틸아민 하이드로클로라이드를 제거하였다. 혼합 무수물을 함유하는 여과액을 0℃로 유지된 20% THF 수용액 (15.0 mL) 중의 수소화붕소나트륨 (144 mg, 3.79 mmol)의 교반 현탁액에 서서히 첨가하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 30분간 교반하고, 포화 NH_4Cl 수용액으로 희석하여, EtOAc로 추출하고, 물, 이어서 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의 0-100% v/v 아세트산에틸로 용리)로 정제하여, 183 mg (67%)의 ***tert*-부틸 N-[(1S,2R)-2-(2-하이드록시에틸)사이클로부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 216.012 [M+NH].

[1194] **단계 6.** 바이알에 DCM (10.0 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(1S,2R)-2-(2-하이드록시에틸)사이클로부틸]카르바메이트 (183 mg, 0.85 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.592 mL, 3.40 mmol)을 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음에, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (324 mg, 1.70 mmol) 및 DMAP (20.8 mg, 0.17 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 가온시키고, 16시간 동안 교반한 다음에, 물로 희석하여, EtOAc로 추출하고, 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의 0-100% v/v 아세트산에틸로 용리)로 정제하여, 103 mg (33%)의 **2-[(1R,2S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)사이클로부틸]에틸 4-메틸벤젠설포네이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 370.099 [M+H].

[1195] **실시예 123: 6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로부틸)에틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

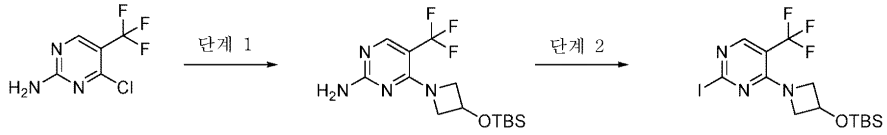


실시예 123

[1196]

[1197] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-브로모-6-플루오로-1H-퀴나졸린-4-온을 사용하며, (S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜틸 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 2-((1R,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로부틸)에틸 4-메틸벤젠설포네이트를 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.08 – 3.94 (m, 2H), 3.91 – 3.79 (m, 1H), 2.26 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 3H), 1.36 – 1.23 (m, 1H). 하나의 프로톤이 DMSO 신호와 겹치는 것으로 보인다. ES/MS *m/z*: 584.30 [M+H].

[1198] **중간체 15: 4-(3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)아제티딘-1-일)-2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘의 제조**



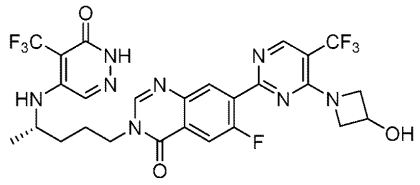
중간체 15

[1199]

[1200] **단계 1**. DMF (16.0 mL) 중의 4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (500 mg, 2.53 mmol) 및 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드 (277 mg, 2.53 mmol)의 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민 (4.41 mL, 25.3 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 80℃로 가열한 다음에, 실온으로 냉각시킨 후에, *tert*-부틸다이메틸실릴 클로라이드 (763 mg, 5.06 mmol) 및 이미다졸 (379 mg, 5.57 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 3시간 동안 80℃로 가열한 다음에, 포화 NH_4Cl 수용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하여, 염수로 세정하고, 건조시켜 ($MgSO_4$), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의 0-100% v/v 아세트산에틸로 용리)로 정제하여, 565 mg (64%)의 **4-[3-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시아제티딘-1-일]-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 350.196 [M+H].

[1201] **단계 2**. MeCN (5.0 mL) 중의 4-[3-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시아제티딘-1-일]-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (465 mg, 1.33 mmol), 다이-요오도메탄 (4.30 mL, 53.4 mmol), *tert*-부틸 나이트라이트 (0.635 mL, 5.34 mmol) 및 CuI (50.8 mg, 0.267 mmol)의 용액을 3시간 동안 80℃로 가열한 다음에, $Na_2S_2O_3$에 붓고, EtOAc로 추출하여, 염수로 세정하고, 건조시켜 ($MgSO_4$), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의 0-100% v/v 아세트산에틸로 용리)로 정제하여, 40 mg (7%)의 ***tert*-부틸-[1-[2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]아제티딘-3-일]옥시-다이메틸-실란**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 459.340 [M+H].

[1202] **실시예 124: (S)-6-플루오로-7-(4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온**

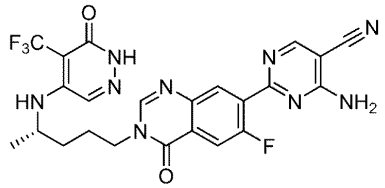


실시예 124

[1203]

[1204] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 4-(3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)아제티딘-1-일)-2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-브로모-6-플루오로퀴나졸린-4(1H)-온을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 6.41 – 6.27 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.65 – 4.55 (m, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 2H), 4.04 – 3.98 (m, 4H), 1.83 – 1.62 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 629.30 [M+H].

[1205] **실시예 125: (S)-4-아미노-2-(6-플루오로-4-옥소-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-3,4-다이하이드로퀴나졸린-7-일)피리미딘-5-카르보니트릴**



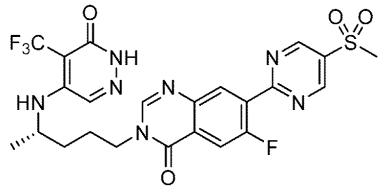
실시예 125

[1206]

[1207] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 4-아미노-2-클로로피리미딘-5-카르보니트릴을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-브로모-6-플루오로퀴나졸린-

4(1H)-온을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 6.39 – 6.28 (m, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 3H), 1.81 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.48 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 530.30 $[M+H]^+$.

[1208] **실시예 126: (S)-6-플루오로-7-(5-(메틸설포닐)피리미딘-2-일)-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온**

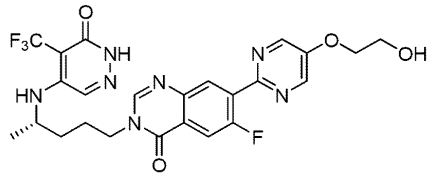


실시예 126

[1209]

[1210] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-클로로-5-(메틸설포닐)피리미딘을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-브로모-6-플루오로퀴나졸린-4(1H)-온을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.8 ㎐, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.40 – 6.28 (m, 1H), 4.06 – 3.93 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.82 – 1.62 (m, 3H), 1.59 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 568.30 [M+H].

[1211] **실시예 127: (S)-6-플루오로-7-(5-(2-하이드록시에톡시)피리미딘-2-일)-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온**

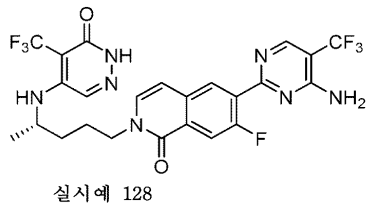


실시예 127

[1212]

[1213] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 5-(2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)에톡시)-2-클로로피리미딘을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-브로모-6-플루오로퀴나졸린-4(1H)-온을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.0 ㎐, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 2H), 6.35 (dd, J = 8.8, 3.8 ㎐, 1H), 4.30 – 4.24 (m, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 3H), 3.80 – 3.77 (m, 2H), 1.84 – 1.61 (m, 3H), 1.59 – 1.47 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 550.30 [M+H].

[1214] **실시예 128: (S)-6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



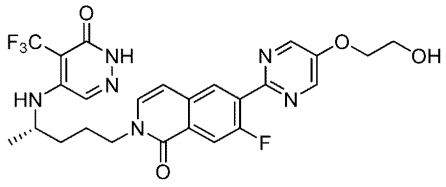
실시예 128

[1215]

[1216] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-브로모-6-플루오로퀴나졸린-4(1H)-온을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.66 (d, J = 1.0 ㎐, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 2H), 6.40 –

6.28 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.60 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 573.30 [M+H].

[1217] **실시예 129: (S)-7-플루오로-6-(5-(2-하이드록시에톡시)피리미딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

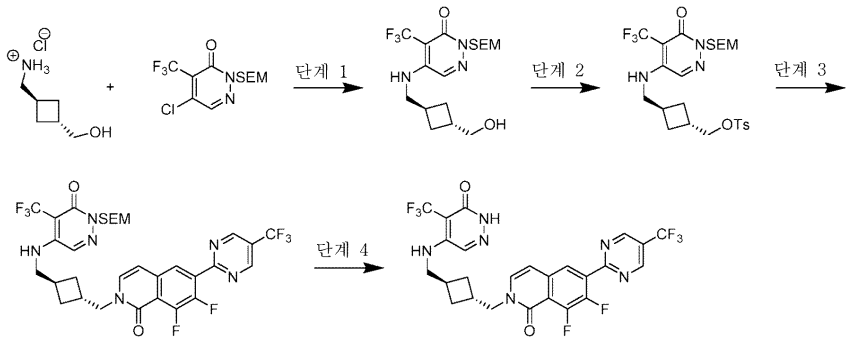


실시예 129

[1218]

[1219] 표제 화합물을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 5-(2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)에톡시)-2-클로로피리미딘을 사용하고, 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 2H), 6.35 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 4.30 – 4.24 (m, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 3H), 3.80 – 3.77 (m, 2H), 1.84 – 1.61 (m, 3H), 1.59 – 1.47 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 550.30 [M+H].

[1220] **실시예 130: 7,8-다이플루오로-2-(((1R,3R)-3-(((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)메틸)사이클로부틸)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 130

[1221]

[1222] **단계 1.** 5-((((1R,3R)-3-(하이드록시메틸)사이클로부틸)메틸)아미노)-4-(트라이플루오로메틸)-2-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)피리다진-3(2H)-온을 2-[(4S)-4-아미노펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 대신에, ((1R,3R)-3-(아미노메틸)사이클로부틸)메탄올 (HCl 염)을 사용하여, 실시예 5 (단계 7)에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS *m/z*: 408.14 $[M+H]^+$.

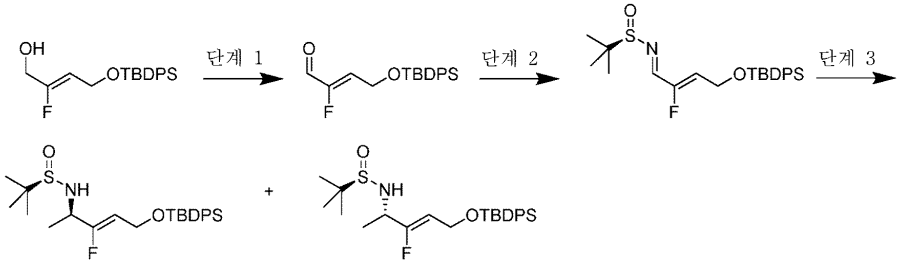
[1223] **단계 2.** ((1R,3R)-3-(((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)메틸)사이클로부틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트를 *tert*-부틸 N-[(1S)-4-하이드록시-1-메틸-부틸]카르바메이트 대신에, 5-((((1R,3R)-3-(하이드록시메틸)사이클로부틸)메틸)아미노)-4-(트라이플루오로메틸)-2-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)피리다진-3(2H)-온을 사용하여, 실시예 5 (단계 2)에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS *m/z*: 562.10 $[M+H]^+$.

[1224] **단계 3.** 7,8-다이플루오로-2-(((1R,3R)-3-(((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)메틸)사이클로부틸)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 [(4S)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 ((1R,3R)-3-(((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)메틸)사이클로부틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트를 사용하고, 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 7,8-다이플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 5 (단계 3)에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS *m/z*: 717.12 $[M+H]^+$.

[1225] **단계 4.** 7,8-다이플루오로-2-(((1R,3R)-3-(((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)

아미노)메틸)사이클로부틸)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 대신에, 7,8-다이플루오로-2-(((1R,3R)-3-(((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)메틸)사이클로부틸)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 5 (단계 8)에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 6.5, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 2.79 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 587.30 $[M+H]^+$.

[1226] **중간체 16 및 17: (R)-N-((R,Z)-5-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)-3-플루오로펜트-3-엔-2-일)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (16) 및 (R)-N-((S,Z)-5-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)-3-플루오로펜트-3-엔-2-일)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (17)**



중간체 16 중간체 17

[1227]

[1228] (Z)-4-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)-2-플루오로부트-2-엔-1-올을 문헌[*Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, *22* (5-8), 659-661; 2003]에 기재된 바와 같이 제조하였다.

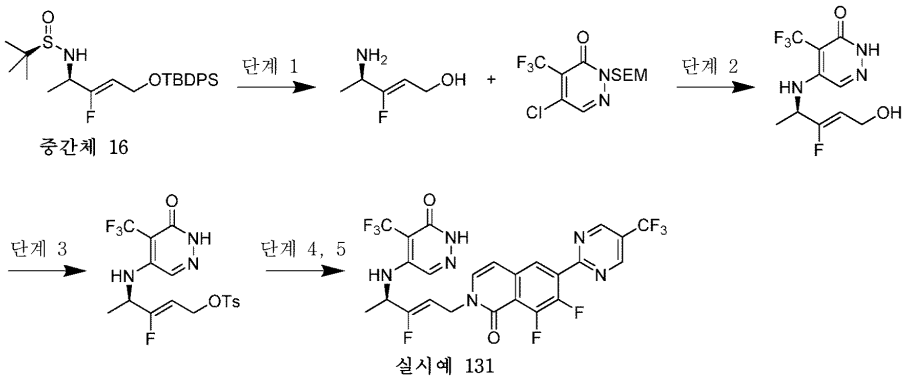
[1229] **단계 1.** 아세트산에틸 (15.0 mL) 중의 (Z)-4-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-2-플루오로부트-2-엔-1-올 (585 mg, 1.7 mmol) 및 IBX (45%, 3.17 g, 5.1 mmol)의 현탁액을 3시간 동안 환류 하에 가열하였다. 냉각 시에, 고체를 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 헥산 중의 EtOAc 0-25%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, **(Z)-4-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)-2-플루오로부트-2-에날**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 365.20 $[M+Na]^+$.

[1230] **단계 2.** THF (15.0 mL) 중의 (Z)-4-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)-2-플루오로부트-2-에날 (265 mg, 0.774 mmol)의 용액에, $Ti(OET)_4$ (0.41 mL, 1.93 mmol) 및 (*R*)-*tert*-부틸설피닐아민 (234 mg, 1.93 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. 냉각 시에, 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조잔류물을 헥산 중의 EtOAc 0-50%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, **(*R*)-N-((1E,2Z)-4-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)-2-플루오로부트-2-엔-1-일리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 446.12 $[M+H]^+$.

[1231] **단계 3.** 0℃에서 PhMe (3.0 mL) 중의 (R)-N-((1E,2Z)-4-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)-2-플루오로부트-2-엔-1-일리덴)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (282 mg, 0.633 mmol)의 용액에, Et_2O 중의 3.0 M MeMgBr 용액 (0.548 mL, 1.65 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각 시에, 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조잔류물을 헥산 중의 EtOAc 0-80%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, **(*R*)-N-((R,Z)-5-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)-3-플루오로펜트-3-엔-2-일)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (X) 및 (R)-N-((S,Z)-5-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)-3-플루오로펜트-3-엔-2-일)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (Y)**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 484.30 $[M+Na]^+$.

[1232] **실시예 131: (R,Z)-7,8-다이플루오로-2-(3-플루오로-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리**

다진-4-일)아미노)펜트-2-엔-1-일)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조



[1233]

[1234] **단계 1.** MeOH (2.00 mL) 중의 (R)-*N*-((R,Z)-5-((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)-3-플루오로펜트-3-엔-2-일)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (중간체 16, 100 mg, 0.22 mmol)의 용액에, 다이옥산 중의 4N HCl (0.325 mL, 1.30 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 농축시켜, 조제의 **(R,Z)-4-아미노-3-플루오로펜트-2-엔-1-올 (HCl 염)**을 다음 단계에 사용하였다.

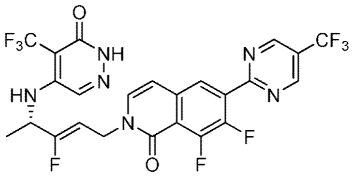
[1235] **단계 2.** (R,Z)-5-((3-플루오로-5-하이드록시펜트-3-엔-2-일)아미노)-4-(트라이플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온을 2-[(4S)-4-아미노펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 대신에, (R,Z)-4-아미노-3-플루오로펜트-2-엔-1-올 (HCl 염)을 사용하여, 실시예 5 (단계 7)에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS *m/z*: 434.20 $[M+Na]^+$.

[1236] **단계 3.** (R,Z)-3-플루오로-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜트-2-엔-1-일 4-메틸벤젠설포네이트를 tert-부틸 N-[(1S)-4-하이드록시-1-메틸-부틸]카르바메이트 대신에 (R,Z)-5-((3-플루오로-5-하이드록시펜트-3-엔-2-일)아미노)-4-(트라이플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온을 사용하여, 실시예 5 (단계 2)에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS *m/z*: 566.10 $[M+H]^+$.

[1237] **단계 4.** (R,Z)-7,8-다이플루오로-2-(3-플루오로-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜트-2-엔-1-일)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 [(4S)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 (R,Z)-3-플루오로-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜트-2-엔-1-일 4-메틸벤젠설포네이트를 사용하고, 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 7,8-다이플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 5 (단계 3)에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS *m/z*: 721.12 $[M+H]^+$.

[1238] **단계 5.** (R,Z)-7,8-다이플루오로-2-(3-플루오로-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜트-2-엔-1-일)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 대신에, (R,Z)-7,8-다이플루오로-2-(3-플루오로-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜트-2-엔-1-일)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 5 (단계 8)에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.60 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.25 (dd, J = 6.6, 1.7 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.83 (dd, J = 7.5, 1.9 ㎐, 1H), 6.58 (dt, J = 8.1, 3.5 ㎐, 1H), 5.32 (dt, J = 37.3, 7.0 ㎐, 1H), 4.79 (dt, J = 13.0, 6.9 ㎐, 1H), 4.70 — 4.56 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 591.20 $[M+H]^+$.

[1239] 실시예 132: (S,Z)-7,8-다이플루오로-2-(3-플루오로-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜트-2-엔-1-일)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온

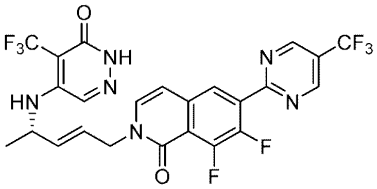


실시예 132

[1240]

[1241] (S,Z)-7,8-다이플루오로-2-(3-플루오로-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜트-2-엔-1-일)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 중간체 16 대신에 중간체 17을 사용하여, 실시예 131에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.60 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.25 (dd, J = 6.6, 1.7 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.83 (dd, J = 7.5, 1.9 ㎐, 1H), 6.58 (dt, J = 8.1, 3.5 ㎐, 1H), 5.32 (dt, J = 37.3, 7.0 ㎐, 1H), 4.79 (dt, J = 13.0, 6.9 ㎐, 1H), 4.70 – 4.56 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 591.24 [M+H]$^+$.

[1242] **실시예 133: (S,E)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜트-2-엔-1-일)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

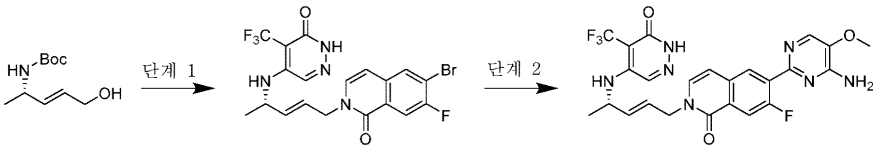


실시예 133

[1243]

[1244] (S,E)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜트-2-엔-1-일)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 중간체 16 대신에 *tert*-부틸 (S,E)-(5-하이드록시펜트-3-엔-2-일)카르바메이트 (*Chem. Lett.* 1986, *5*, 815-18)를 사용하여, 실시예 131에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.60 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.25 (dd, J = 6.6, 1.7 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.83 (dd, J = 7.5, 1.9 ㎐, 1H), 6.58 (dt, J = 8.1, 3.5 ㎐, 1H), 5.32 (dt, J = 37.3, 7.0 ㎐, 1H), 4.79 (dt, J = 13.0, 6.9 ㎐, 1H), 4.70 – 4.56 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.7 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 572.4 [M+H]$^+$.

[1245] **실시예 134: (S,E)-6-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜트-2-엔-1-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조**



실시예 134

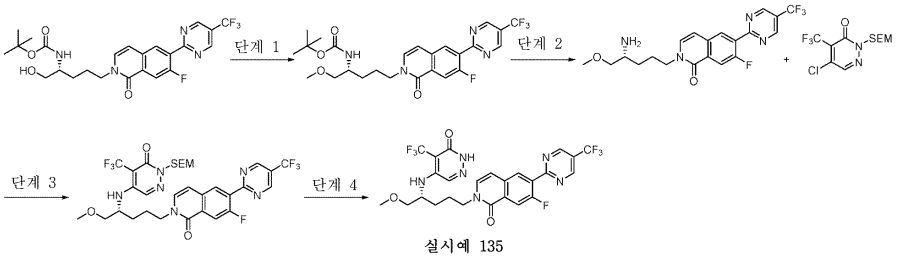
[1246]

[1247] **단계 1**. (S,E)-6-브로모-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜트-2-엔-1-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 중간체 16 대신에 *tert*-부틸 (S,E)-(5-하이드록시펜트-3-엔-2-일)카르바메이트 (*Chem. Lett.* 1986, *5*, 815-18)를 사용하고, 7,8-다이플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 131 (단계 1 내지 4)에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS *m/z*: 617.06 [M+H]$^+$.

[1248] **단계 2**. (S,E)-6-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜트-2-엔-1-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-클로로-5-메톡시피리미딘-4-아민을 사용하여, 실시예 17 (단계 3)에 기재된 바와 같이 합성

하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 13.32 (s, 0.35H), 12.49 (s, 0.65H), 9.34 (d, J = 8.1 ㎐, 0.35H), 8.15 (s, 0.35H), 8.11 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, J = 11.0 ㎐, 1H), 7.81 (s, 0.65H), 7.43 (dd, J = 7.4, 1.8 ㎐, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.50 (dd, J = 7.8, 3.8 ㎐, 1H), 5.92 — 5.69 (m, 2H), 4.71 — 4.50 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.6 ㎐, 1H), 1.28 (d, J = 6.6 ㎐, 2H). ES/MS *m/z*: 532.3 [M+H]$^{+}$.

[1249] **실시예 135: (R)-7-플루오로-2-(5-메톡시-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조**



실시예 135

[1250]

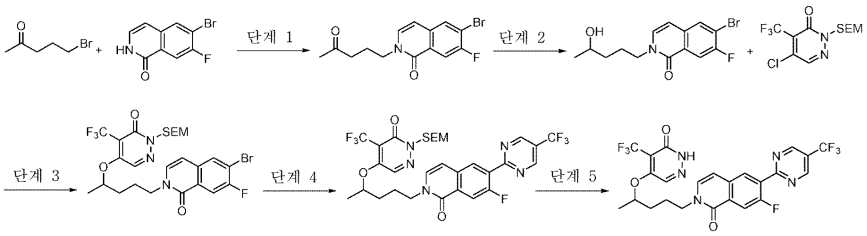
[1251] **단계 1.** 무수 아세토니트릴 (1.00 mL) 중의 (2R)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]펜탄산 (실시예 88, 단계 1 내지 3에 기재된 바와 같이 합성됨) (39.3 mg, mmol)의 용액에, 산화은 (76.3 mg, 0.329 mmol) 및 요오도메탄 (104 mg, 0.731 mmol)을 첨가하였다. 불균일 혼합물을 광으로부터 보호하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 고체를 여과하고, 여과액을 진공 중에서 농축시켰다. 조생성물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, *tert*-부틸 N-[(1R)-4-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-1-(메톡시메틸)부틸]카르바메이트를 얻었다. ES/MS *m/z*: 525.2 [M+H]$^{+}$.

[1252] **단계 2.** 2-[(4R)-4-아미노-5-메톡시-펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온을 *tert*-부틸 N-[(1R)-4-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-1-(메톡시메틸)부틸]카르바메이트를 사용하여, 실시예 88 (단계 4)에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS *m/z*: 425.2 [M+H]$^{+}$.

[1253] **단계 3.** 7-플루오로-2-[(4R)-5-메톡시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온을 2-[(4R)-4-아미노-5-메톡시-펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온을 사용하여, 실시예 88 (단계 5)에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS *m/z*: 717.2 [M+H]$^{+}$.

[1254] **단계 4.** 7-플루오로-2-[(4R)-5-메톡시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온을 7-플루오로-2-[(4R)-5-메톡시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온을 사용하여, 실시예 88 (단계 6)에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.29 (dd, J = 10.4, 2.3 ㎐, 1H), 4.18 — 4.07 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 ㎐, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.81 — 1.70 (m, 2H), 1.62 — 1.52 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 587.2 [M+H]$^{+}$.

[1255] **실시예 136: 7-플루오로-2-[4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]옥시]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온의 제조**



실시예 136

[1256]

[1257] **단계 1**. DMF (11.0 mL) 중의 5-브로모펜탄-2-온 (375 mg, 2.27 mmol) 및 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 (250 mg, 1.03 mmol)의 용액에, Cs_2CO_3 (1.20 g, 3.62 mmol)를 첨가하여, 불균일 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 고체를 여과하여, 여과액을 진공 중에서 농축시켰다. 조생성물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, 6-브로모-7-플루오로-2-(4-옥소펜틸)아이소퀴놀린-1-온을 얻었다. ES/MS *m/z*: 327.9 $[M+H]^+$.

[1258] **단계 2**. 0℃에서 EtOH (7.0 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-2-(4-옥소펜틸)아이소퀴놀린-1-온 (224 mg, 0.687 mmol)의 용액에, $NaBH_4$ (52.0 mg, 1.37 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 0℃에서 혼합물을 1 N $HCl_{(aq)}$ (pH 약 3)을 사용하여 산성화시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 희석하여, 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시켜, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 추가의 정제없이 사용하였다. ES/MS *m/z*: 329.2 $[M+H]^+$.

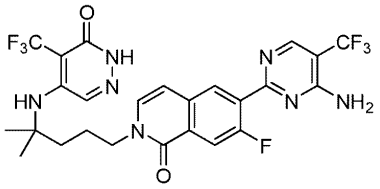
[1259] **단계 3**. DMF (3.8 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-2-(4-하이드록시펜틸)아이소퀴놀린-1-온 (124 mg, 0.378 mmol), 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (248 mg, 0.756 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민 (293 mg, mmol)의 용액을 1시간 동안 80℃로 가열하였다. 완료 시에, 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하여, 진공 중에서 농축시키고, 조생성물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, 6-브로모-7-플루오로-2-[4-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]옥시펜틸]아이소퀴놀린-1-온을 얻었다. ES/MS *m/z*: 622.2 $[M+H]^+$.

[1260] **단계 4**. 다이옥산 (2 .0 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-2-[4-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]옥시펜틸]아이소퀴놀린-1-온 (160.0 mg, 0.258 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론 (98.2 mg, 0.387 mmol), KOAc (75.9 mg, 0.774 mmol), 다이클로로 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센 팔라듐 (II) 다이클로로메탄 (21.1 mg, 0.026 mmol)의 혼합물을 질소 가스로 퍼징하고, 1시간 동안 100℃로 가열하였다. 완료 시에, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 대응하는 보론산 에스테르를 얻었다. 다이옥산 (1.00 mL) 중의 7-플루오로-2-[4-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]옥시펜틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소퀴놀린-1-온 (172 mg, 0.258 mmol), 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (212 mg, 0.773 mmol), cataCXium A Pd G4 (37.5 mg, 0.051 mmol) 및 2M Na_2CO_3(aq) (0.39 mL)의 혼합물을 질소 가스로 퍼징하고, 20분간 95℃로 가열하였다. 완료 시에, 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조생성물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, 7-플루오로-2-[4-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]옥시펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온을 얻었다. ES/MS *m/z*: 688.1 $[M+H]^+$.

[1261] **단계 5**. 7-플루오로-2-[4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]옥시]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온을 7-플루오로-2-[4-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]옥시펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온을 사용하여, 실시예 5 (단계 8)에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 13.26 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 ㎐, 1H),

6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.08 – 4.96 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.88 – 1.61 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 558.20 $[M+H]^+$.

[1262] **실시예 137: 6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-메틸-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 137

[1263]

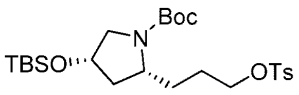
[1264] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1265] **단계 1**: *tert*-부틸 (5-하이드록시-2-메틸펜탄-2-일)카르바메이트를 tert-부틸 N-[(1S)-4-하이드록시-1-메틸-부틸]카르바메이트 대신에 사용하였다.

[1266] **단계 4**: *tert*-부틸 (5-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소아이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-메틸펜탄-2-일)카르바메이트를 tert-부틸 N-[(1S)-4-(6-브로모-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸-부틸]카르바메이트 대신에 사용하였다.

[1267] **단계 5**: tert-부틸 (5-(7-플루오로-1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-메틸펜탄-2-일)카르바메이트, 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민 및 CataCXium Pd G4를 각각, tert-부틸 N-[(1S)-1-메틸-4-[1-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트, 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 및 [1,1'-비스(다이-tert-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 대신에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.58 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 – 7.82 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.91 (m, 3H), 1.75 (m, 5H), 1.38 (s, 6H). ES/MS m/z: 586.1 $[M+H]^+$.

[1268] **중간체 18: tert-부틸 (2R,4S)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-(3-(토실옥시)프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조**



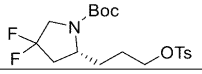
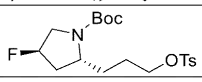
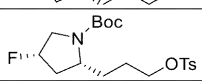
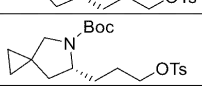
중간체 18

[1269]

[1270] 표제 화합물을 *tert*-부틸 (1R,2S,5S)-2-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 대신에, *tert*-부틸 (2S,4S)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 중간체 3에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS m/z: 514.1 $[M+H]^+$.

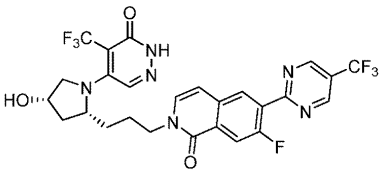
[1271] 하기 중간체를 상기에 사용된 절차 또는 해당 출발 물질로부터 상기 절차의 변형을 사용하여 합성하였다.

[1272]

중간체 번호	구조	LCMS (ESI, m/z): [M+H]+
19		420.1
20		402.0
21		402.1
22		410.2

[1273] **실시예 138: 7-플루오로-2-(3-((2R,4S)-4-하이드록시-1-(6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리**

다진-4-일)피롤리딘-2-일)프로필)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조

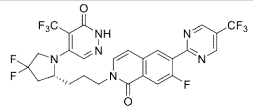
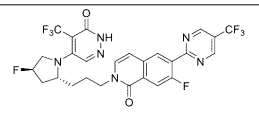
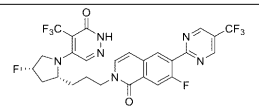
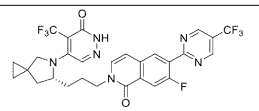
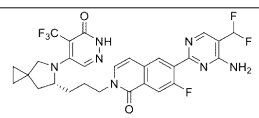


실시예 138

[1274]

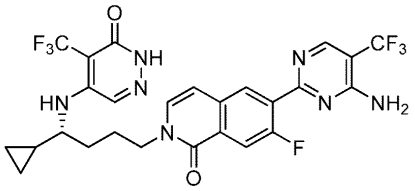
[1275] 표제 화합물을 [(4S)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 *tert*-부틸 (2R,4S)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-(3-(토실옥시)프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하여, **7-플루오로-2-(3-((2R,4S)-4-하이드록시-1-(6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)피롤리딘-2-일)프로필)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.13 – 7.91 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.16 – 3.86 (m, 3H), 3.74 – 3.15 (m, 3H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 1.94 – 1.59 (m, 3H), 1.51 (m, 2H). ES/MS m/z: 599.1 [M+H].

[1276] 하기 실시예를 상기에 사용된 절차 또는 해당 출발 물질로부터 상기 절차의 변형을 사용하여 합성하였다.

실시예 번호	구조	중간체 번호	^{1}H NMR/MS [M+H]$^+$
139		19	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.73 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.20 – 3.92 (m, 3H), 3.49 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.81 – 2.60 (m, 1H), 2.47 – 2.21 (m, 1H), 1.90 – 1.53 (m, 4H). ES/MS *m/z*: 619.3 [M+H].
140		20	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.60 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.01 (hept, J = 6.3 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 39.3, 13.1 Hz, 1H), 3.37 – 3.22 (m, 1H), 2.48 – 2.28 (m, 1H), 2.06 – 1.45 (m, 5H). ES/MS *m/z*: 601.3 [M+H].
141		21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09 – 7.99 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.42 – 5.15 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.00 (hept, J = 6.7 Hz, 2H), 3.80 – 3.51 (m, 2H), 2.35 (ddt, J = 26.7, 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.98 (ddt, J = 22.1, 13.8, 4.1 Hz, 1H), 1.87 – 1.46 (m, 4H). ES/MS *m/z*: 601.3 [M+H].
142		22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 4H), 3.82 (s, 1H), 2.76 – 2.66 (m, 1H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.75 (d, J = 23.5 Hz, 3H), 1.72 – 1.62 (m, 1H), 1.58 – 1.50 (m, 1H), 0.70 – 0.56 (m, 2H), 0.56 – 0.47 (m, 1H), 0.45 – 0.38 (m, 1H).
143		22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.55 – 4.42 (m, 1H), 4.07 – 3.93 (m, 2H), 3.83 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 3H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 0.69 – 0.56 (m, 2H), 0.54 – 0.48 (m, 1H), 0.46 – 0.38 (m, 1H).

[1277]

[1278] 실시예 144: 6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-[(4R)-4-사이클로프로필-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온 (GS-1297284)



실시예 144

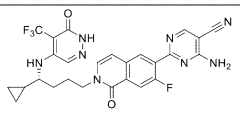
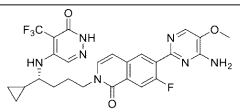
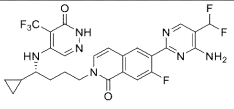
[1279]

[1280] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1281] **단계 1.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하고, [(4R)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-4-사이클로프로필-부틸] 4-메틸벤젠설포네이트를 4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 사용하였다.

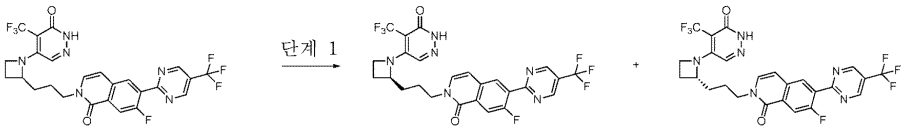
[1282] **단계 3.** 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 9.1, 3.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.71 (d, J = 38.7 Hz, 4H), 1.09 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 0.49 (dt, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 0.38 (td, J = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 0.24 (ddq, J = 18.5, 9.4, 4.7 Hz, 2H). ES/MS *m/z*: 598.3 [M+H].

[1283] 하기 실시예를 실시예 144의 합성에서 상기에 사용된 절차 또는 해당 출발 물질로부터 상기 절차의 변형을 사용하여 합성하였다.

실시예 번호	구조	^{1}H NMR/MS [M+H]$^+$
145		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 9.0, 3.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.70 (d, J = 38.2 Hz, 4H), 1.09 (dq, J = 8.3, 4.2, 3.5 Hz, 1H), 0.49 (dp, J = 8.5, 4.1, 3.6 Hz, 1H), 0.38 (tt, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 0.24 (ddq, J = 18.4, 9.4, 4.5 Hz, 2H). ES/MS *m/z*: 555.3 [M+H].
146		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 5H), 3.35 (s, 1H), 1.70 (d, J = 39.4 Hz, 4H), 1.10 (dt, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 0.49 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 0.38 (td, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 0.24 (ddq, J = 17.4, 9.4, 4.5 Hz, 2H). ES/MS *m/z*: 560.3 [M+H].
147		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 9.2, 3.7 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.71 (d, J = 38.5 Hz, 4H), 1.08 (tt, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 0.49 (dp, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 0.38 (tt, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 0.23 (ddq, J = 18.3, 9.2, 4.6 Hz, 2H). ES/MS *m/z*: 580.3 [M+H].

[1284]

[1285] **실시예 148 및 실시예 149: 7-플루오로-2-[3-[(2S)-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아제티딘-2-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 및 7-플루오로-2-[3-[(2R)-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아제티딘-2-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**



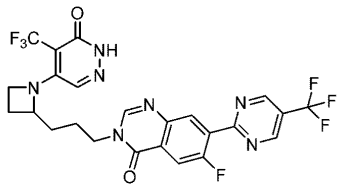
실시예 148 실시예 149

[1286]

[1287] **단계 1.** 라세미 혼합물을 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하여, 키랄 SFC (AD-H, 5 μm, 21×250 mm 컬럼; 공용매로서의 40% EtOH; 100 bar; 40℃)로 분리하였다. 첫 번째 용출 피크를 *(S)* 배열 (실시예 148)로 지정하였음, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 9.65 – 9.39 (m, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04

(d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.43 – 4.20 (m, 1H), 4.20 – 3.78 (m, 3H), 2.07 – 1.66 (m, 6H); 두 번째 용출 피크를 *(R)* 배열 (실시예 149)로 지정하였음, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.17 – 3.79 (m, 3H), 2.09 – 1.66 (m, 6H). ES/MS *m/z*: 569.3 [M+H].

[1288] **실시예 150: 6-플루오로-3-[3-[1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아제티딘-2-일]프로필]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]퀴나졸린-4-온**

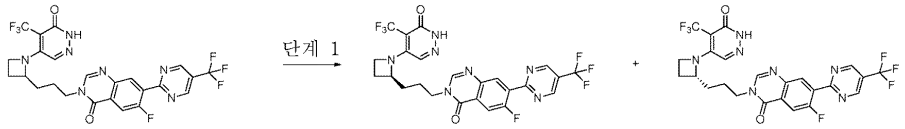


실시예 150

[1289]

[1290] 표제 화합물을 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-브로모-6-플루오로-3H-퀴나졸린-4-온을 사용하여, 실시예 73에 기재된 바와 같이 합성하여, **6-플루오로-3-[3-[1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아제티딘-2-일]프로필]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]퀴나졸린-4-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.32 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 2.12 – 1.61 (m, 6H). ES/MS *m/z*: 570.3.

[1291] **실시예 151 및 실시예 152: 6-플루오로-3-[3-[(2S)-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아제티딘-2-일]프로필]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]퀴나졸린-4-온 및 6-플루오로-3-[3-[(2R)-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아제티딘-2-일]프로필]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]퀴나졸린-4-온**

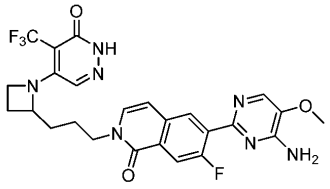


실시예 150 실시예 151 실시예 152

[1292]

[1293] **단계 1**. 실시예 151 및 실시예 152를 실시예 150으로부터 키랄 SFC (AD-H, 5 μm, 21×250 mm 컬럼; 공용매로서의 40% EtOH; 100 bar; 40℃)로 분리하였다. 첫 번째 용출 피크를 *(S)* 배열 (실시예 151)로 지정하였음, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.15 – 3.97 (m, 2H), 3.91 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.04 – 1.65 (m, 5H); 두 번째 용출 피크를 *(R)* 배열 (실시예 152)로 지정하였음, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 9.50 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.32 (d, J = 3.0 Hz, 0H), 4.06 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 2.02 – 1.69 (m, 5H).ES/MS *m/z*: 570.3 [M+H].

[1294] **실시예 153: 6-(4-아미노-5-메톡시-피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[3-[1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아제티딘-2-일]프로필]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 153

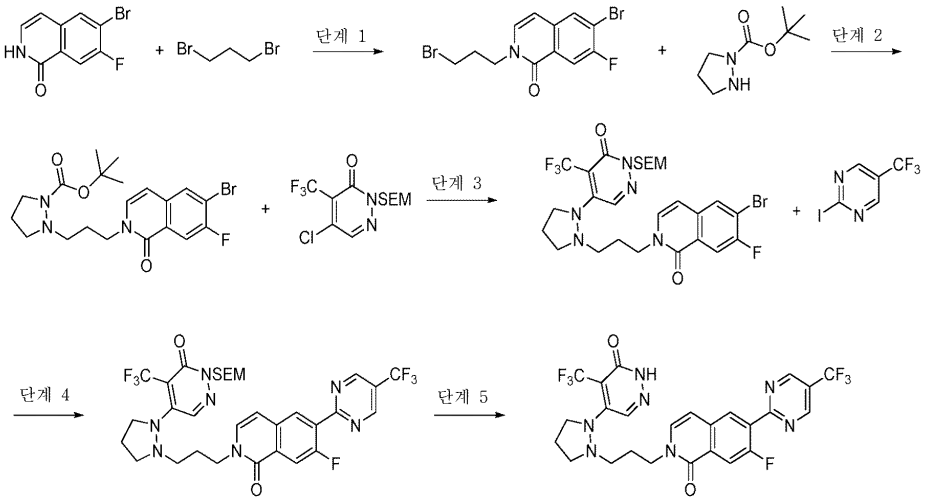
[1295]

[1296] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1297] **단계 1.** *tert*-부틸 2-[3-(p-톨릴설포닐옥시)프로필]아제티딘-1-카르복실레이트를 *tert*-부틸 2-[3-(p-톨릴설포닐옥시)프로필]아제티딘-1-카르복실레이트[(4S)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 사용하고, 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[1298] **단계 3.** 2-클로로-5-메톡시-피리미딘-4-아민을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J = 11.0 ㎐, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.31 (d, J = 8.5 ㎐, 1H), 3.94 (s, 6H), 2.00 – 1.66 (m, 6H). ES/MS *m/z*: 546.3 [M+H].

[1299] **실시예 154: 7-플루오로-2-[3-[2-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]피라졸리딘-1-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 154

[1300]

[1301] **단계 1.** 바이알에 DMF (13.9 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 (500 mg, 2.07 mmol), 1,3-다이브로모프로판 (4.21 mL, 41.3 mmol) 및 탄산세슘 (1.35 g, 4.13 mmol)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **6-브로모-2-(3-브로모프로필)-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 363.8 [M+H].

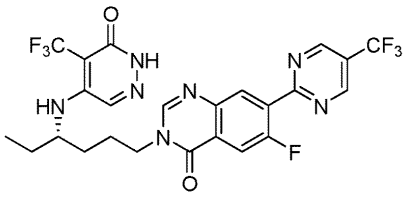
[1302] **단계 2.** 바이알에 6-브로모-2-(3-브로모프로필)-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온 (226 mg, 0.62 mmol), *tert*-부틸 피라졸리딘-1-카르복실레이트 (129 mg, 0.75 mmol), 탄산세슘 (406 mg, 1.25 mmol) 및 요오드화나트륨 (93 mg, 0.62 mmol)을 넣었다. 혼합물을 60℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 60℃에서 교반한 후에, 포화 티오황산나트륨 용액으로 켄칭하고, 물로 희석하여, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 2-[3-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)프로필]피라졸리딘-1-카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 455.9 [M+H].

[1303] **단계 3.** 바이알에 DCM (5.9 mL) 중의 *tert*-부틸 2-[3-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)프로필]피라졸리딘-1-카르복실레이트 (169 mg, 0.37 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 (0.29 mL, 3.7 mmol)을 넣었다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에, 진공 하에 농축시켰다. 그 다음에, 동일한 바이알에 DMF (1.5 mL) 중의 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (135 mg, 0.41 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.33 mL, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃로 가열하고, 1시간 동안 교반한 다음에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **6-브로모-7-플루오로-2-[3-[2-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]피라졸리딘-1-일]프로필]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 648.06 [M+H].

[1304] **단계 4.** 바이알에 다이옥산 (1.5 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-2-[3-[2-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]피라졸리딘-1-일]프로필]아이소퀴놀린-1-온 (82 mg, 0.13 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체 (11 mg, 0.013 mmol), 아세트산칼륨 (37 mg, 0.38 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (48 mg, 0.19 mmol)을 넣었다. 혼합물을 100℃로 가열하고, 1시간 동안 교반한 후에, 2 M 탄산나트륨 수용액 (0.19 mL, 0.38 mmol) 및 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (52 mg, 0.19 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에, 반응물을 80℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하여, 진공 하에 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **7-플루오로-2-[3-[2-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]피라졸리딘-1-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 714.3 [M+H].

[1305] **단계 5.** 바이알에 7-플루오로-2-[3-[2-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]피라졸리딘-1-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (43 mg, 0.06 mmol), 트라이플루오로아세트산 (0.05 mL, 0.6 mmol) 및 DCM (2.6 mL)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 생성물을 메탄올 (2.6 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (0.04 mL, 0.6 mmol)을 첨가하여, 15분간 교반한 다음에, 진공 하에 농축시켰다. 조생성물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **7-플루오로-2-[3-[2-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]피라졸리딘-1-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.58 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 ㎐, 2H), 8.43 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.08 (d, J = 53.5 ㎐, 2H), 2.91 – 2.56 (m, 3H), 2.13 (d, J = 54.4 ㎐, 2H), 1.84 (t, J = 7.2 ㎐, 2H). ES/MS *m/z*: 584.3 [M+H].

[1306] **실시예 155: (S)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)-7-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온**

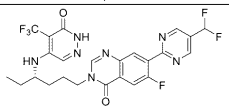
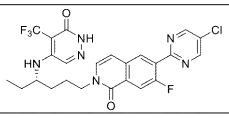


실시예 155

[1307]

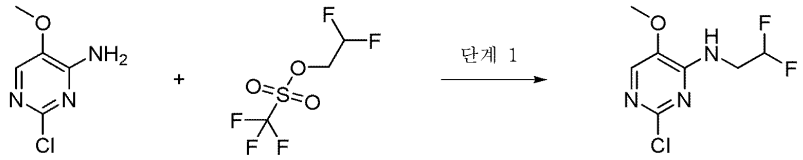
[1308] 표제 화합물을 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-브로모-6-플루오로-3H-퀴나졸린-4-온을 사용하여, 실시예 37에 기재된 바와 같이 합성하여, **(S)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)-7-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (d, J = 0.9 ㎐, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 8.00 (d, J = 10.5 ㎐, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.39 – 6.17 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.9 ㎐, 2H), 3.85 (d, J = 7.8 ㎐, 1H), 1.90 – 1.41 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 572.3 [M+H].

[1309] 하기 실시예를 상기에 사용된 절차 또는 해당 출발 물질로부터 상기 절차의 변형을 사용하여 합성하였다.

실시예 번호	구조	^{1}H NMR/MS [M+H]$^+$
156		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.05 – 7.93 (m, 2H), 7.31 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.87 – 1.46 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 554.3 [M+H].
157		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.02 – 7.91 (m, 2H), 6.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 1.87 – 1.44 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 538.3 [M+H].

[1310]

[1311] **중간체 23: 2-클로로-N-(2,2-다이플루오로에틸)-5-메톡시-피리미딘-4-아민의 제조**

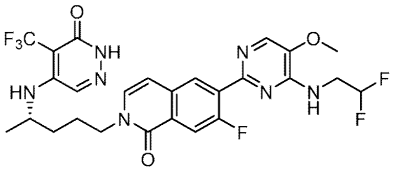


중간체 23

[1312]

[1313] **단계 1.** 바이알에 2-클로로-5-메톡시-피리미딘-4-아민 (250.0 mg, 1.57 mmol) 및 DMF (5.41 mL)를 첨가하여, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 수소화나트륨 (72.0 mg, 1.88 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 교반하고, 2,2-다이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트 (0.229 mL, 1.72 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온으로 가온시켜, 1시간 동안 교반하였다. 완전 전환 시에, 반응물을 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭하고, 물로 희석하여, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시켜 (Na_2SO_4), 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **2-클로로-N-(2,2-다이플루오로에틸)-5-메톡시-피리미딘-4-아민**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 337.9 [M+H].

[1314] **실시예 158: 6-[4-(2,2-다이플루오로에틸아미노)-5-메톡시-피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 158

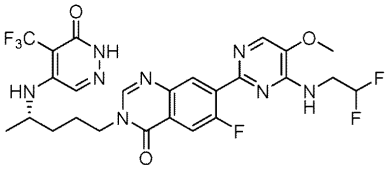
[1315]

[1316] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1317] **단계 1.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[1318] **단계 3.** 2-클로로-N-(2,2-다이플루오로에틸)-5-메톡시-피리미딘-4-아민을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.98 (d, J = 11.3 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.42 – 6.08 (m, 2H), 3.88 (m, J = 15.0, 6.2, 4.3 ㎐, 5H), 1.79 – 1.43 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.2 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 598.3 [M+H].

[1319] **실시예 159: 7-[4-(2,2-다이플루오로에틸아미노)-5-메톡시-피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온**

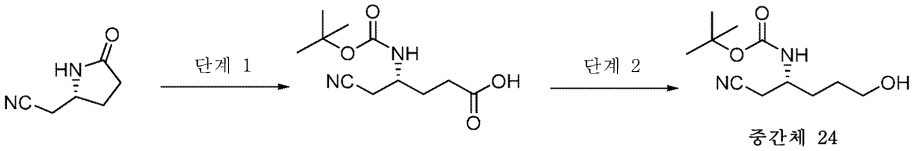


실시예 159

[1320]

[1321] 표제 화합물을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-N-(2,2-다이플루오로에틸)-5-메톡시-피리미딘-4-아민을 사용하여, 실시예 29에 기재된 바와 같이 합성하여, **7-[4-(2,2-다이플루오로에틸아미노)-5-메톡시-피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.76 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.42 – 6.05 (m, 2H), 3.98 (d, J = 16.4 Hz, 5H), 3.84 (dtt, J = 19.3, 9.3, 4.8 Hz, 2H), 1.82 – 1.43 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 599.3.

[1322] **중간체 24: *tert*-부틸 N-[(1*R*)-1-(시아노메틸)-4-하이드록시-부틸]카르바메이트의 제조**



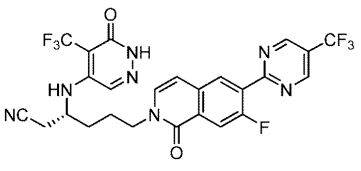
중간체 24

[1323]

[1324] **단계 1.** 2-[(2*R*)-5-옥소피롤리딘-2-일]아세토니트릴 (620 mg, 5.0 mmol)을 1N HCl (25.0 mL)에 용해시키고, 혼합물을 100℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후에, 반응물을 증발 건조시켜, 잔류물을 PhMe에 용해시키고, 2회 더 증발시켰다. 그 다음에, 잔류물을 THF (15.0 mL) 및 물 (15.0 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 교반하였다. 중탄산나트륨 (2.1 g, 25 mmol), 이어서 다이-*tert*-부틸 다이카르보네이트 (2.20 g, 10 mmol)를 첨가하여, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 그 다음에, pH를 10% $KHSO_4$로 3으로 조정하고, 혼합물을 DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키겨, 여과하고, 증발시켜, **(4*R*)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-시아노-펜탄산**을 얻어, 정량적 전환을 가정하여 정제없이 옮겼다.

[1325] **단계 2.** 조제의 (4*R*)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-시아노-펜탄산을 THF (20 mL)에 용해시키고, TEA (0.77 mL, 5.5 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 급속하게 교반하였다. 그 다음에, 클로로포름산에틸 (0.53 mL, 5.5 mmol)을 첨가하여, 반응물을 추가로 1시간 동안 교반한 후에, 침전된 트라이에틸아민 하이드로클로라이드를 여과하여, 소량의 THF로 세정하였다. 이어서, 여과액을 THF (20 mL) 및 물 (6 mL) 중의 수소화붕소나트륨 (570 mg, 15 mmol)의 0℃ 용액에 서서히 첨가하였다. 2시간 후에, 10% $KHSO_4$를 조심스럽게 첨가하여, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 증발시켰다. 조잔류물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1*R*)-1-(시아노메틸)-4-하이드록시-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 229.0 $[M+H]^+$.

[1326] **실시예 160: (3*R*)-6-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥산니트릴**



실시예 160

[1327]

[1328] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 5의 단계 2 내지 8에 기재된 바와 같이 합성하였다:

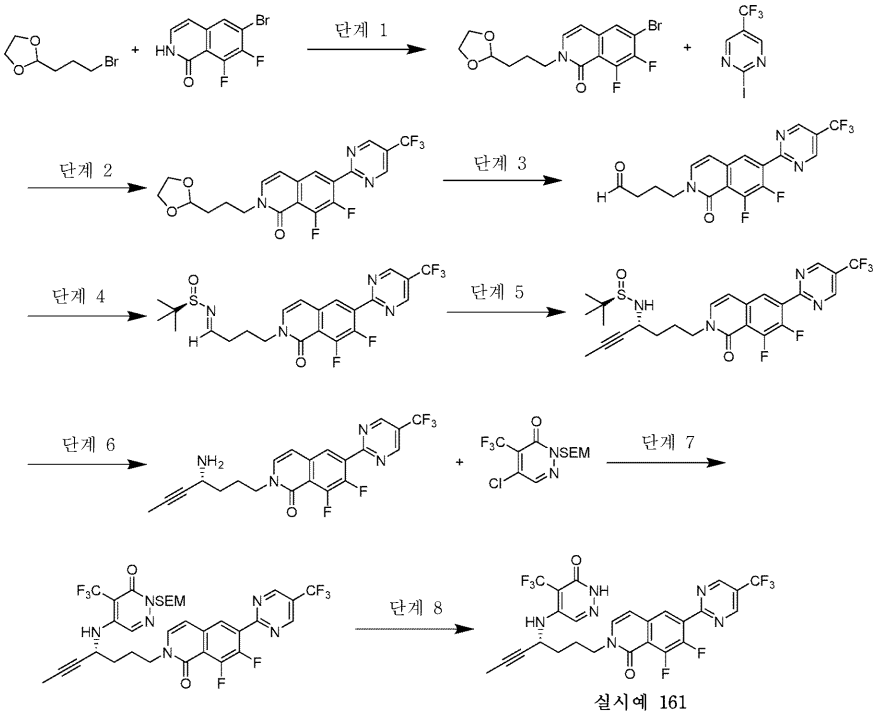
[1329] **단계 2.** *tert*-부틸 N-[(1*R*)-1-(시아노메틸)-4-하이드록시-부틸]카르바메이트를 *tert*-부틸 N-[(1*S*)-4-하이드록

시-1-메틸-부틸]카르바메이트 대신에 사용하였다.

[1330] **단계 5.** 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하여, (3*R*)-6-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥산니트릴을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.56 (s, 1H), 9.48 (d, J = 0.9 ㎐, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.85 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.65 – 6.54 (m, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 2H), 2.95 – 2.79 (m, 2H), 1.80 – 1.55 (m, 4H).

[1331] ES/MS: *m/z* 582.2 $[M+H]^+$.

[1332] **실시예 161: 7,8-다이플루오로-2-[(4*R*)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헵트-5-이닐]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온의 제조**



실시예 161

[1333]

[1334] **단계 1.** 6-브로모-7,8-다이플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 (750 mg, 2.9 mmol) 및 2-(3-브로모프로필)-1,3-다이옥솔란 (0.43 mL, 3.2 mmol)을 DMF (10 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 교반하였다. 이어서, Cs_2CO_3 (1.9 g, 5.8 mmol)를 첨가하여, 반응물을 3.5시간 동안 유지하고, 이 시점에서 물 및 EtOAc로 희석하였다. 고체가 부서지고, 여과하여, 순수한 생성물을 얻었다. 그 다음에, 여과액을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 $MgSO_4$로 건조시켜, 여과하고, 증발시켜, 황색 잔류물을 얻었다. 다이에틸 에테르를 이것에 첨가하여, 혼합물을 초음파 처리하여, 백색 고체를 얻고, 여과에 의해 수집하여, 두 번째의 생성물로서 **6-브로모-2-[3-(1,3-다이옥솔란-2-일)프로필]-7,8-다이플루오로-아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 373.9/375.9 $[M]^+$.

[1335] **단계 2.** 바이알에 6-브로모-2-[3-(1,3-다이옥솔란-2-일)프로필]-7,8-다이플루오로-아이소퀴놀린-1-온 (700 mg, 1.8 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 다이클로라이드 (65 mg, 0.089 mmol), 아세트산칼륨 (530 mg, 5.4 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (1.4 g, 5.4 mmol)을 주입하고, 건조 질소로 플러싱하였다. 다이옥산 (12 mL)을 첨가하여, 반응물을 4.5시간 동안 100℃로 가열하였다. 냉각시킨 후에, 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (590 mg, 2.1 mmol), CataCXium Pd G4 (66 mg, 0.089 mmol) 및 탄산나트륨 수용액 (2.0 M, 2.7 mL)을 첨가하여, 혼합물을 잠시 건조 질소로 버블링하였다. 그 다음에, 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반한 후에, EtOAc로 희석하고, 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 조잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여, **2-[3-(1,3-다이옥솔란-2-일)프로필]-7,8-다이플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 황색 고체로서 얻었다. ES/MS: *m/z* 441.7 $[M]^+$.

[1336] **단계 3.** 2-[3-(1,3-다이옥솔란-2-일)프로필]-7,8-다이플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (700 mg, 1.5 mmol)을 아세톤 (20 mL) 및 염산 수용액 (1N, 14 mL)에 용해시켰다. 반응물을 60 ℃에서 75분간 교반한 후에, 주위 온도로 냉각시키고, 물로 희석하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하여, 최소한의 물 및 헵탄으로 세정하고, 건조시켜, **4-[7,8-다이플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]부탄알**을 얻어, 정제없이 사용하였다. *m/z* 398.0 $[M+H]^+$.

[1337] **단계 4.** 조제의 4-[7,8-다이플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]부탄알 (600 mg, 1.5 mmol), (*R*)-2-메틸프로판-2-설핀아미드 (270 mg, 2.3 mmol) 및 황산제이구리 (960 mg, 6.0 mmol)를 DCM (14.0 mL)에 현탁시키고, 주위 온도에서 교반하였다. 16시간 후에, 고체를 여과에 의해 제거하고, 추가의 DCM으로 세정하여, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **(NE,*R*)-N-[4-[7,8-다이플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]부틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드**를 황색 고체로서 얻었다. *m/z* 501.0 $[M+H]^+$.

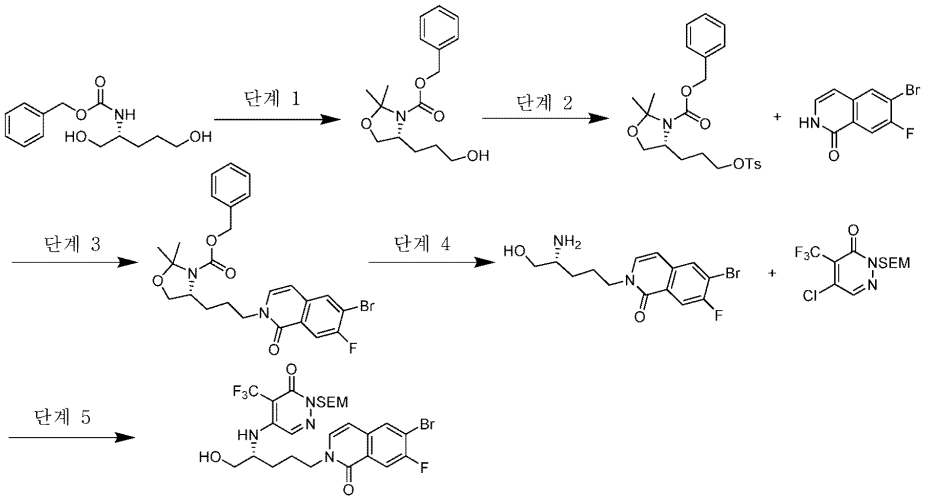
[1338] **단계 5.** (NE,*R*)-N-[4-[7,8-다이플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]부틸리덴]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (350 mg, 0.66 mmol)를 DCM (14.0 mL)에 용해시키고, 얻어진 용액을 -78 ℃로 냉각시켰다. 그 다음에, 1-프로피닐마그네슘 브로마이드 (THF 중의 0.5 M, 1.6 mL)를 서서히 첨가하여, 방응물을 -78℃에서 30분간 유지시킨 다음에, 주위 온도로 가온시켜, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 10% $KHSO_4$를 첨가하여 켄칭하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (100% DCM → 100% ACN)로 정제하여, **(*R*)-N-[(1*R*)-1-[3-[7,8-다이플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]프로필]부트-2-이닐]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드**를 황색 잔류물로서 얻었다. *m/z* 541.1 $[M+H]^+$.

[1339] **단계 6.** (*R*)-N-[(1*R*)-1-[3-[7,8-다이플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]프로필]부트-2-이닐]-2-메틸-프로판-2-설핀아미드 (78 mg, 0.14 mmol)를 MeOH (1.0 mL)에 용해시키고, 용액을 주위 온도에서 교반하였다. 그 후에, 염산 (다이옥산 중의 4 M, 0.14 mL)을 첨가하였다. 1시간 후에, 용매를 증발시켜, **2-[(4*R*)-4-아미노헵트-5-이닐]-7,8-다이플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. *m/z* 438.3 $[M+2H]^+$.

[1340] **단계 7.** 2-[(4*R*)-4-아미노헵트-5-이닐]-7,8-다이플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (60 mg, 0.14 mmol)을 DMF (1.0 mL)에 용해시킨 다음에, 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (90 mg, 0.28 mmol) 및 DIPEA (0.24 mL, 1.4 mmol)로 처리하였다. 반응물을 65℃에서 1시간 동안 교반한 후에, 주위 온도로 냉각시켰다. 10% $KHSO_4$ 수용액을 첨가하여, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 증발시켰다. 그 다음에, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **7,8-다이플루오로-2-[(4*R*)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]헵트-5-이닐]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. *m/z* 729.2 $[M+H]^+$.

[1341] **단계 8.** 주위 온도에서 교반된 DCM (2.0 mL) 중의 7,8-다이플루오로-2-[(4*R*)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]헵트-5-이닐]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (87 mg, 0.11 mmol)의 용액에, TFA (0.10 mL, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음에, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 얻어진 잔류물을 MeOH (1.0 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 교반하여, 에틸렌다이아민 (0.076 mL, 1.1 mmol)으로 처리하였다. 30분 후에, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 − 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **7,8-다이플루오로-2-[(4*R*)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1*H*-피리다진-4-일]아미노]헵트-5-이닐]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^1H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.61 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.0 ㎐, 2H), 8.25 (dd, J = 6.7, 1.7 ㎐, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.84 (dd, J = 7.5, 1.8 ㎐, 1H), 6.81 − 6.74 (m, 1H), 4.69 − 4.59 (m, 1H), 4.04 − 3.95 (m, 2H), 1.91 − 1.75 (m, 7H). ES/MS: *m/z* 599.3 $[M+H]^+$.

[1342] **중간체 25: 6-브로모-7-플루오로-2-[(4*R*)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**



중간체 25

[1343]

[1344] **단계 1.** 벤질 *N*-[(1*R*)-4-하이드록시-1-(하이드록시메틸)부틸]카르바메이트 (17 g, 67 mmol)를 DCM (147 mL) 및 2,2-다이메톡시프로판 (100 mL)에 용해시켰다. 용액을 주위 온도에서 교반하고, *p*-톨루엔설폰산 (1.3 g, 6.7 mmol)을 첨가하였다. 4시간 동안 교반한 후에, 포화 Na_2HCO_3 수용액을 첨가하였다. 상을 분리하여, 수상을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하여, 증발시켰다. 그 다음에, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 60% EtOAc)로 정제하여, **벤질 (4*R*)-4-(3-하이드록시프로필)-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 294.1 $[M+H]^+$.

[1345] **단계 2.** 벤질 (4*R*)-4-(3-하이드록시프로필)-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (15.6 g, 51 mmol)를 DCM (200 mL)에 용해시키고, TEA (14 mL, 100 mmol)로 처리한 후에, 0℃로 냉각시켰다. 그 다음에, DMAP (620 mg, 0.51 mmol) 및 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (12 g, 61 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도로 서서히 가온시켜, 16시간 동안 교반하고, 이 시점에서 다시 0℃로 냉각시키고, 10% $KHSO_4$ 용액으로 처리하였다. 이것을 DCM으로 3회 추출하여, 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하여, 증발시켰다. 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (100% 헥산 → 60% EtOAc/Hex)로 정제하여, **벤질 (4*R*)-2,2-다이메틸-4-[3-(p-톨릴설포닐옥시)프로필]옥사졸리딘-3-카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 448.1 $[M+H]^+$.

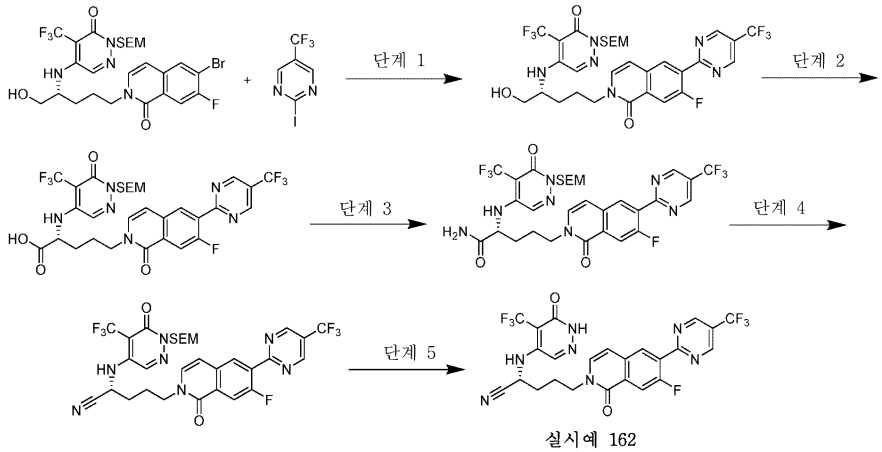
[1346] **단계 3.** 벤질 (4*R*)-2,2-다이메틸-4-[3-(p-톨릴설포닐옥시)프로필]옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (10.2 g, 22 mmol), 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 (6.0 g, 25 mmol) 및 Cs_2CO_3 (14 g, 43 mmol)를 DMF (61 mL)에 현탁시키고, 주위 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 물로 희석하여, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 증발시켰다. 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (100% 헥산 → 60% EtOAc/Hex)로 정제하여, **벤질 (4*R*)-4-[3-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)프로필]-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 517.1/519.0 $[M+H]^+$.

[1347] **단계 4.** 벤질 (4*R*)-4-[3-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)프로필]-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (8.4 g, 15.4 mmol)를 염산 수용액 (6 N, 51 mL)에 현탁시키고, 혼합물을 105℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, pH를 12 N NaOH 수용액으로 약 9 내지 10으로 조정하였다. 이어서, 현탁액을 DCM:MeOH의 3:1 혼합물로 8회 추출하면서, 수상의 pH를 모니터링하고 2N NaOH로 조정하여 pH 약 9 내지 10을 유지하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시켜, 여과하고, 증발시켜, 조제의 **2-[(4*R*)-4-아미노-5-하이드록시-펜틸]-6-브로모-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온**을 얻어, 정제없이 사용하였다. ES/MS: *m/z* 343.0/345.0 $[M+H]^+$.

[1348] **단계 5.** 2-[(4*R*)-4-아미노-5-하이드록시-펜틸]-6-브로모-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온 (15.4 mmol) 및 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (7.3 g, 20 mmol)을 DMF (56 mL)에 용해시키고, 용액을 DIPEA (8.0 mL, 46 mmol)로 처리한 다음에, 60℃로 가온시켰다. 75분간 교반한 후에, 반응물을 냉각시키고, 물 및 10% $KHSO_4$ 수용액으로 희석하여, EtOAc로 3회 추출하였다. 조합된 추출물을 염수로 세

정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 증발시켰다. 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **6-브로모-7-플루오로-2-[(4*R*)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 635.2/637.2 $[M+H]^+$.

[1349] **실시예 162: (2R)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜탄니트릴**



실시예 162

[1350]

[1351] **단계 1.** 바이알에 6-브로모-7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온 (165 mg, 0.25 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II) 다이클로라이드 (9.0 mg, 0.012 mmol), 아세트산칼륨 (73 mg, 0.74 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (160 mg, 0.74 mmol)을 주입하고, 건조 질소로 플러싱하였다. 다이옥산 (1.2 mL)을 첨가하여, 반응물을 1.5시간 동안 100℃로 가열하였다. 냉각시킨 후에, 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (81 mg, 0.30 mmol), CataCXium Pd G4 (9.0 mg, 0.012 mmol) 및 탄산나트륨 수용액 (2.0 M, 0.37 mL)을 첨가하여, 혼합물을 잠시 건조 질소로 버블링하였다. 그 다음에, 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반한 후에, EtOAc로 희석하고, 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 조잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여, **7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 703.3 $[M+H]^+$.

[1352] **단계 2.**
7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (120 mg, 0.16 mmol)을 다이옥산 (0.43 mL) 및 물 (50 μL)에 용해시키고, 주위 온도에서 교반하였다. 그 다음에, TEMPO (1.3 mg, 8 μmol) 및 요오도벤젠 다이아세테이트 (115 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 1.5시간 동안 교반한 후에, 반응물을 10% $KHSO_4$로 희석하여, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 $MgSO_4$로 건조시켜, 여과하고, 증발시켜, **(2R)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜탄산**을 얻어, 정제없이 바로 사용하였다. ES/MS: *m/z* 717.3 $[M+H]^+$.

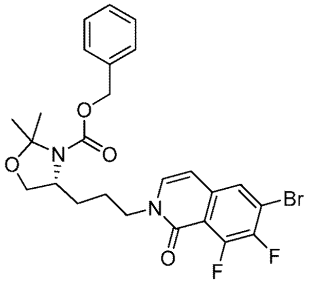
[1353] **단계 3.** (2R)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜탄산 (0.16 mmol) 및 HATU (76 mg, 0.32 mmol)를 DMF (1.6 mL) 및 DIPEA (85 μL, 0.49 mmol)에 용해시키고, 용액을 주위 온도에서 교반하였다. 이어서, 암모니아 (다이옥산 중의 0.5 M, 0.97 mL)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도로 유지시켰다. 추가 부분의 HATU, DIPEA 및 암모니아를 1시간 및 1.5시간 후에 첨가하였다. 총 2시간 후에, 반응물을 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 10% $KHSO_4$, 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시켜, 여과하고, 증발시켜, 조제의 **(2R)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜탄아미드**를 얻어, 정제없이

사용하였다. *m/z* 716.3 $[M+H]^+$.

[1354] **단계 4**. (2R)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜탄아미드 (0.16 mmol)를 DMF (0.8 mL)에 용해시키고, 0℃에서 교반하였다. 염화시아누르 (42 mg, 0.23 mmol)를 주입하고, 반응물을 45분간 교반한 후에, EtOAc로 희석하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨, 염수로 세정한 후에, $MgSO_4$로 건조시켰다. 그 다음에, 이것을 여과하여, 진공 하에 농축시켰다. 조잔류물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **(2R)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜탄니트릴**을 얻었다. *m/z* 698.2 $[M+H]^+$.

[1355] **단계 5**. (2R)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜탄니트릴 (75 mg, 0.096 mmol)을 DCM (2.5 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 교반하였다. TFA (74 μL, 0.96 mmol)를 첨가하여, 반응물을 1.5시간 동안 유지시키고, 이 시점에서 에틸렌다이아민 (96 μL, 0.14 mmol)을 직접 첨가하였다. 추가로 20분 후에, 반응물을 증발시키고, 잔류물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **(2R)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜탄니트릴**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.84 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 ㎐, 2H), 8.45 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.09 – 8.00 (m, 2H), 7.56 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 6.88 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 5.24 – 5.14 (m, 1H), 4.07 (t, J = 6.8 ㎐, 2H), 2.10 – 1.94 (m, 2H), 1.93 – 1.79 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 568.3 $[M+H]^+$.

[1356] **중간체 26: 벤질 (4R)-4-[3-(6-브로모-7,8-다이플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)프로필]-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카르복실레이트**

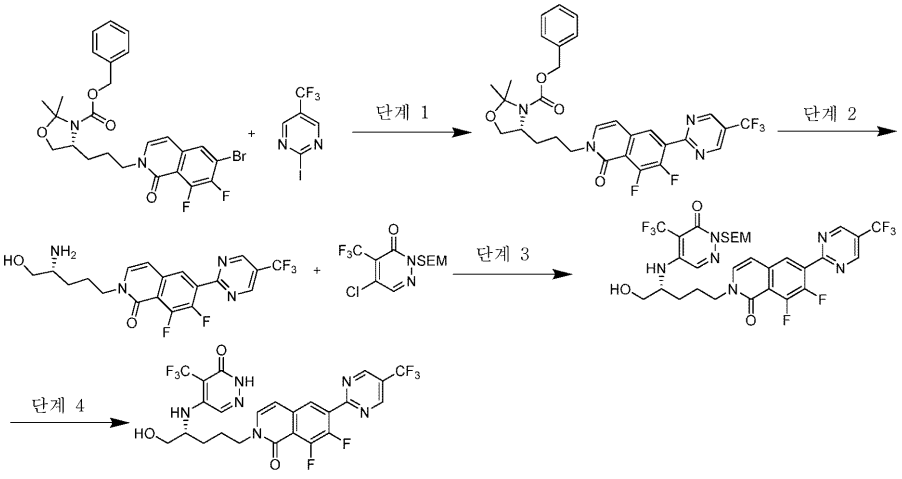


중간체 26

[1357]

[1358] 표제 화합물을 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 6-브로모-7,8-다이플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 사용하여, 중간체 25의 단계 1 내지 3에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS: *m/z* 535.1/537.0 $[M+H]^+$.

[1359] **실시예 163: 7,8-다이플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 163

[1360]

[1361] **단계 1.** 바이알에 벤질 (4R)-4-[3-(6-브로모-7,8-다이플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)프로필]-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (624 mg, 0.11 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 (41 mg, 0.055 mmol), 아세트산칼륨 (325 mg, 3.3 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (840 mg, 3.3 mmol)을 주입하고, 건조 질소로 플러싱하였다. 다이옥산 (5.6 mL)을 첨가하여, 반응물을 1.5시간 동안 100℃로 가열하였다. 냉각시킨 후에, 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (364 mg, 1.3 mmol), CataCXium Pd G4 (41 mg, 0.055 mmol) 및 탄산나트륨 수용액 (2.0 M, 1.7 mL)을 첨가하여, 혼합물을 잠시 건조 질소로 버블링하였다. 그 다음에, 반응물을 80℃에서 45분간 교반한 후에, EtOAc로 희석하고, 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 조잔류물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 80% EtOAc/Hex)로 정제하여, **벤질 (4R)-4-[3-[7,8-다이플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]프로필]-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS: m/z 603.2 $[M+H]^+$.

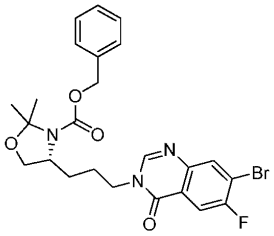
[1362] **단계 2.** 벤질 (4R)-4-[3-[7,8-다이플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]프로필]-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카르복실레이트 (927 mg, 1.5 mmol)를 염산 수용액 (6 N, 4.9 mL)에 현탁시키고, 혼합물을 105℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, pH를 2 N NaOH 수용액으로 약 9 내지 10으로 조정하였다. 이어서, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 최소한의 물 및 헵탄으로 세정하고, 고 진공 하에 건조시켜, **2-[(4R)-4-아미노-5-하이드록시-펜틸]-7,8-다이플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻어, 정제없이 사용하였다. ES/MS: m/z 429.0 $[M+H]^+$.

[1363] **단계 3.** 2-[(4R)-4-아미노-5-하이드록시-펜틸]-7,8-다이플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (422 mg, 0.99 mmol) 및 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (602 mg, 1.3 mmol)을 DMF (4.5 mL)에 용해시키고, 용액을 DIPEA (0.52 mL, 3.0 mmol)로 처리한 다음에, 60℃로 가온시켰다. 75분간 교반한 후에, 반응물을 냉각시키고, 물 및 10% $KHSO_4$ 수용액으로 희석하여, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 증발시켰다. 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **7,8-다이플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: m/z 721.3 $[M+H]^+$.

[1364] **단계 4.** 7,8-다이플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (75 mg, 0.099 mmol)을 DCM (1.0 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 교반하였다. TFA (76 μL, 0.99 mmol)를 첨가하여, 반응물을 30분간 유지시키고, 이 시점에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 MeOH (1.0 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (66 μL, 0.99 mmol)으로 처리하였다. 30분 후에, 반응물을 증발시키고, 잔류물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **7,8-다이플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.31 – 6.20 (m, 1H), 4.00 –

3.86 (m, 3H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 591.3 $[M+H]^+$.

[1365] **중간체 26: 벤질 (4R)-4-[3-(7-브로모-6-플루오로-4-옥소-퀴나졸린-3-일)프로필]-2,2-다이메틸-옥사졸리딘-3-카르복실레이트**

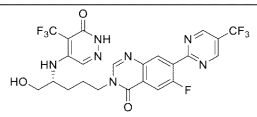
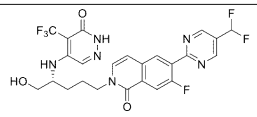
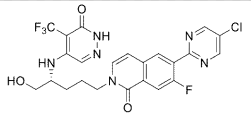
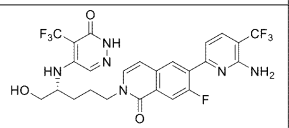


중간체 26

[1366]

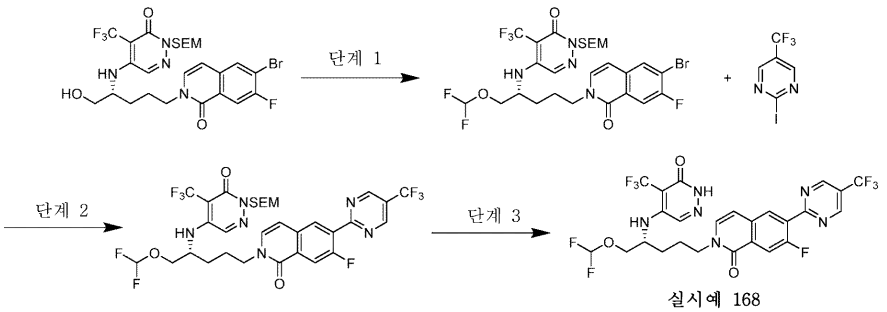
[1367] 표제 화합물을 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-브로모-6-플루오로-3H-퀴나졸린-4-온을 사용하여, 중간체 25의 단계 1 내지 3에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS: *m/z* 518.1/520.0 $[M+H]^+$.

[1368] 하기 실시예를 실시예 163에 기재된 바와 같이 또는 해당 중간체로부터 상기 절차를 변형하여 합성하였다.

실시예 번호	구조	중간체 번호	^{1}H NMR/MS [M+H]$^+$
164		26	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.31 – 6.21 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.96 – 3.86 (m, 1H), 3.52 – 3.41 (m, 2H), 1.86 – 1.69 (m, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 591.3 $[M+H]^+$.
165		25	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.31 – 6.22 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.47 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 2H).
166		25	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (br s, 2H), 6.30 – 6.21 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 2H), 1.84 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.49 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 539.2 $[M+H]^+$
167		25	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (br s, 2H), 6.30 – 6.21 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 2H), 1.84 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.49 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 587.2 $[M+H]^+$

[1369]

[1370] **실시예 168: 2-[(4R)-5-(다이플루오로메톡시)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 168

[1371]

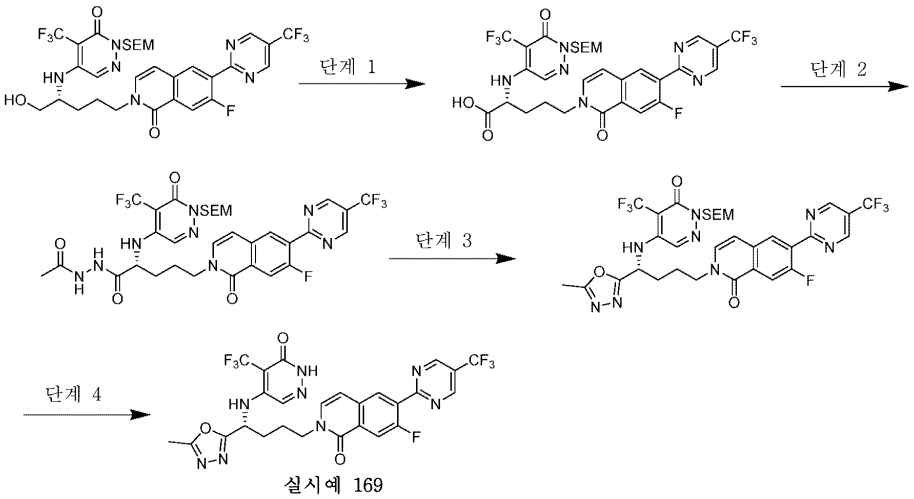
[1372] **단계 1.** 6-브로모-7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온 (250 mg, 0.37 mmol) 및 아세트산칼륨 (293 mg, 3.0

mmol)을 DCM (2.0 mL) 및 물 (2.0 mL)에 용해시키고, 매우 빠르게 교반하였다. 그 다음에, (브로모다이플루오로메틸)트라이메틸실란 (0.23 mL, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 추기 부분의 아세트산칼륨 및 (브로모다이플루오로메틸)트라이메틸실란을 7시간 및 24시간에 첨가하였다. 총 반응 시간 27시간 후에, 물을 첨가하고 반응물을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 증발시켰다. 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **6-브로모-2-[(4R)-5-(다이플루오로메톡시)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 685.2/687.1 $[M+H]^+$.

[1373] **단계 2.** 바이알에 벤질 6-브로모-2-[(4R)-5-(다이플루오로메톡시)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온 (235 mg, 0.33 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 (12 mg, 0.016 mmol), 아세트산칼륨 (96 mg, 0.98 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (250 mg, 0.98 mmol)을 주입하고, 건조 질소로 플러싱하였다. 다이옥산 (3.3 mL)을 첨가하여, 반응물을 16시간 동안 100℃로 가열하였다. 냉각시킨 후에, 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (107 mg, 0.39 mmol), CataCXium Pd G4 (12 mg, 0.016 mmol) 및 탄산나트륨 수용액 (2.0 M, 0.49 mL)을 첨가하여, 혼합물을 잠시 건조 질소로 버블링하였다. 그 다음에, 반응물을 80℃에서 3시간 동안 교반한 후에, EtOAc로 희석하고, 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 조잔류물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 80% EtOAc/Hex)로 정제하여, **2-[(4R)-5-(다이플루오로메톡시)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 753.2 $[M+H]^+$.

[1374] **단계 3.** 2-[(4R)-5-(다이플루오로메톡시)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (281 mg, 0.30 mmol)을 DCM (5.0 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 교반하였다. TFA (0.45 mL, 6.0 mmol)를 첨가하여, 반응물을 1시간 동안 유지시키고, 이 시점에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 MeOH (2.5 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (0.20 mL, 3.0 mmol)으로 처리하였다. 30분 후에, 반응물을 증발시키고, 잔류물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **2-[(4R)-5-(다이플루오로메톡시)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 – 6.45 (m, 2H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.96 – 3.87 (m, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.51 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 623.3 $[M+H]^+$.

[1375] **실시예 169: 7-플루오로-2-[(4R)-4-(5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 169

[1376]

[1377] **단계 1.** 7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진

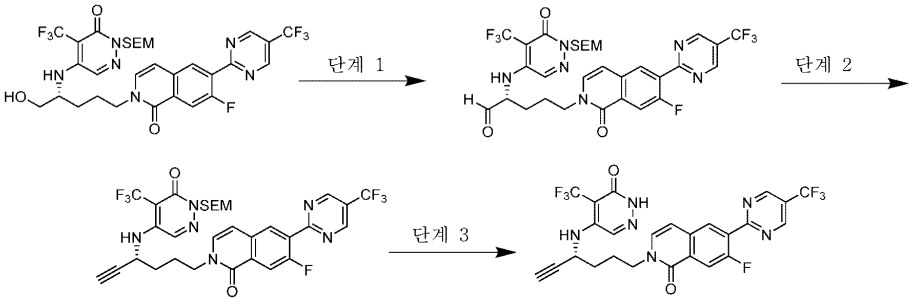
-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (75 mg, 0.10 mmol)을 다이옥산 (0.27 mL) 및 물 (30 μL)에 용해시키고, 주위 온도에서 교반하였다. 그 다음에, TEMPO (0.80 mg, 5.1 μmol) 및 요오도벤젠 다이아세테이트 (72.0 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후에, 반응물을 10% $KHSO_4$로 희석하여, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 $MgSO_4$로 건조시켜, 여과하고, 증발시켜, **(2R)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜탄산**을 얻어, 정제없이 바로 사용하였다. ES/MS: *m/z* 717.3 $[M+H]^+$.

[1378] **단계 2.** (2R)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜탄산 (0.10 mmol), 아세트하이드라자이드 (11 mg, 0.13 mmol) 및 HATU (48 mg, 0.20 mmol)를 DMF (1.0 mL) 및 DIPEA (53 μL, 0.30 mmol)에 용해시키고, 용액을 주위 온도에서 교반하였다. 2시간 후에, 반응물을 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 10% $KHSO_4$, 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조시켜, 여과하고, 증발시켜, 조제의 **(2R)-N'-아세틸-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜탄하이드라자이드**를 얻어, 정제없이 사용하였다. *m/z* 716.3 $[M+H]^+$.

[1379] **단계 3.** (2R)-N'-아세틸-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜탄하이드라자이드 (0.10 mmol)를 DCM (1.0 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 교반하였다. 버지스 시약 (Burgess reagent)(48 mg, 0.20 mmol) 및 DIPEA (35 μL, 0.20 mmol)를 주입하였다. 추가 부분의 버지스 시약 및 DIPEA를 22시간 및 26시간에 첨가하였다. 총 40시간 후에, 반응물을 10% $KHSO_4$로 희석하여, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 조잔류물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **7-플루오로-2-[(4R)-4-(5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]부틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. *m/z* 755.3 $[M+H]^+$.

[1380] **단계 4.** 7-플루오로-2-[(4R)-4-(5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]부틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (46 mg, 0.058 mmol)을 DCM (2.0 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 교반하였다. TFA (44 μL, 0.58 mmol)를 첨가하여, 반응물을 40분간 유지시키고, 이 시점에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 MeOH (1.0 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (39 μL, 0.58 mmol)으로 처리하였다. 25분 후에, 반응물을 증발시키고, 잔류물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **7-플루오로-2-[(4R)-4-(5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.67 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.49 – 5.38 (m, 1H), 4.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.19 – 2.03 (m, 2H), 1.96 – 1.77 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 625.3 $[M+H]^+$.

[1381] <u>실시예 170: 7-플루오로-2-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥스-5-이닐]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온</u>



실시예 170

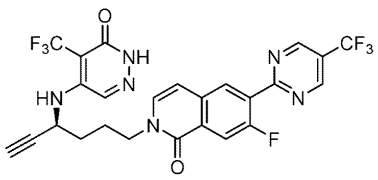
[1382]

[1383] **단계 1.** 7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (127 mg, 0.17 mmol)을 DCM (3.5 mL)에 용해시키고, 0℃에서 교반하였다. 그 후에, DMP (80 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후에, DMP (22 mg, 0.051 mmol)를 첨가하여, 반응물을 추가로 6시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하여, 혼합물을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4로 건조시켜, 여과하고, 증발시켜, **(2R)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜탄알**을 얻어, 정제없이 바로 사용하였다. ES/MS: *m/z* 733.3 $[M+OMe+H]^+$.

[1384] **단계 2.** (2R)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜탄알 (0.17 mmol) 및 탄산칼륨 (95 mg, 0.69 mmol)을 MeOH (3.0 mL)에 현탁시키고, 혼합물을 주위 온도에서 교반하였다. (1-다이아조-2-옥소-프로필)-포스폰산 다이메틸 에스테르 (40 mg, 0.21 mmol)를 MeOH (0.75 mL)에 첨가하여, 반응물을 20시간 교반한 후에, EtOAc로 희석하고, 고체를 여과하였다. 여과액을 증발시켜, 조물질을 얻어, 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, 불순한 **7-플루오로-2-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]헥스-5-이닐]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻어, 그대로 사용하였다. *m/z* 697.3 $[M+H]^+$.

[1385] **단계 3.** 7-플루오로-2-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]헥스-5-이닐]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (38 mg, 0.054 mmol)을 DCM (2.0 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 교반하였다. TFA (41 μL, 0.54 mmol)를 첨가하여, 반응물을 1.5시간 동안 유지시키고, 이 시점에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 MeOH (1.0 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (36 μL, 0.54 mmol)으로 처리하였다. 25분 후에, 반응물을 증발시키고, 잔류물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **7-플루오로-2-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥스-5-이닐]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.65 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 2H), 4.77 – 4.66 (m, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 2H), 3.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 4H). ES/MS: *m/z* 567.3$[M+H]^+$.

[1386] **실시예 171: 7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥스-5-이닐]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**



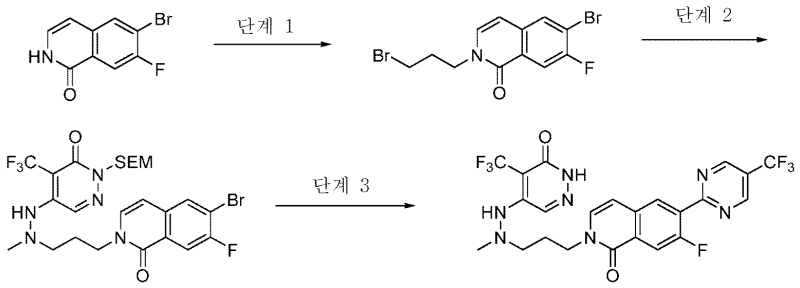
실시예 171

[1387]

[1388] 표제 화합물을 출발 물질로서 7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라

이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-플루오로-2-[(4S)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온을 사용하여, 실시예 170에 기재된 바와 같이 합성하였다. 이 물질을 벤질 N-[(1*R*)-4-하이드록시-1-(하이드록시메틸)부틸]카르바메이트 대신에 tert-부틸 N-[(1S)-4-하이드록시-1-(하이드록시메틸)부틸]카르바메이트로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.65 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.0 ㎐, 2H), 8.25 (d, J = 6.3 ㎐, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.90 – 6.79 (m, 2H), 4.77 – 4.66 (m, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 2H), 3.46 (d, J = 2.2 ㎐, 1H), 1.95 – 1.77 (m, 4H). ES/MS: *m/z* 585.3 $[M+H]^+$.

[1389] **실시예 172: 7-플루오로-2-(3-(1-메틸-2-(6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)하이드라진yl)프로필)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 172

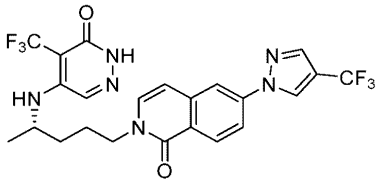
[1390]

[1391] **단계 1.** 1,3-다이브로모프로판 (4.2 mL, 41 mmol)을 DMF (8.0 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1-온 (500 mg, 2.1 mmol) 및 탄산세슘 (1.35 g, 4.1 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반한 후에, 반응물을 $NaHCO_3$ 수용액에 부어, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세정하여, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (EtOAc/헥산)로 정제하여, 6-브로모-2-(3-브로모프로필)-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온을 얻었다. ES/MS *m/z*: 364.1 $[M+H]^+$.

[1392] **단계 2.** 6-브로모-2-(3-브로모프로필)-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온 (100 mg, 0.28 mmol), 메틸 하이드라진 (0.02 mL, 0.30 mmol), 탄산세슘 (180 mg, 0.55 mmol) 및 요오드화나트륨 (57 mg, 0.38 mmol)을 DMF (1.0 mL)에서 배합하여, 50℃로 가열하였다. 1시간 후에, 반응물을 주위 온도로 냉각시켰다. 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (279 mg, 0.85 mmol) 및 DIEA (0.14 mL, 0.83 mmol)를 첨가하여, 얻어진 혼합물을 20분간 50℃로 가열한 다음에, 주위 온도에서 4일간 교반하였다. 반응물을 물에 부어, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세정하여, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의 3:1 EtOAc/EtOH)로 정제하여, 6-브로모-7-플루오로-2-[3-[메틸-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]아미노]프로필]아이소퀴놀린-1-온을 얻었다. ES/MS *m/z*: 620.1 $[M+H]^+$.

[1393] **단계 3.** 6-브로모-7-플루오로-2-[3-[메틸-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]아미노]프로필]아이소퀴놀린-1-온을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용하고, 피리미딘과 함께 10 mol%의 XPhos Pd G4를 첨가하여, 실시예 17, 단계 3의 조건에 따랐다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.46 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 ㎐, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 – 8.06 (m, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 4.12 – 3.94 (m, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.82 (p, J = 7.1 ㎐, 2H). ES/MS *m/z*: 558.3 $[M+H]^+$.

[1394] **실시예 173: (S)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 173

[1395]

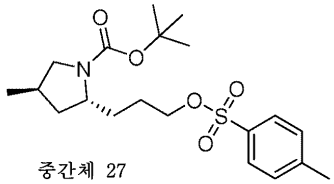
[1396] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1397] **단계 4 및 5는 하기 조건으로 대체되었다.**

[1398] *tert*-부틸 N-[(1S)-4-(6-브로모-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸-부틸]카르바메이트 (90 mg, 0.22 mmol), 4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸 (36 mg, 0.26 mmol), tBu-XPhos Pd G3 (15 mg, 0.02 mmol), 탄산세슘 (143 mg, 0.44 mmol) 및 다이옥산 (.0 mL)을 배합하여, 질소 가스로 퍼징하였다. 반응물을 20시간 동안 100℃로 가열한 다음에, 분리물에 흡착시키고, 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여, *tert*-부틸 N-[(1S)-1-메틸-4-[1-옥소-6-[4-(트라이플루오로메틸)피라졸-1-일]-2-아이소퀴놀릴]부틸]카르바메이트를 얻었다. ES/MS *m/z*: 465.2 $[M+H]^+$.

[1399] **단계 6.** 다이옥산 중의 HCl을 DCM 중의 TFA 대신에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.41 – 6.31 (m, 1H), 4.05 – 3.92 (m, 3H), 1.82 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 527.3 $[M+H]^+$.

[1400] **중간체 27: *tert*-부틸 (2R,4R)-4-메틸-2-(3-(토실옥시)프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조**

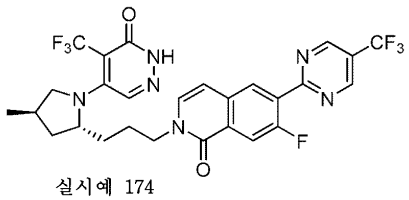


중간체 27

[1401]

[1402] 표제 화합물을 *tert*-부틸 (1R,2S,5S)-2-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (2S,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 중간체 3에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS *m/z*: 398.1 $[M+H]^+$.

[1403] **실시예 174: 7-플루오로-2-(3-((2R,4R)-4-메틸-1-(6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)피롤리딘-2-일)프로필)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 174

[1404]

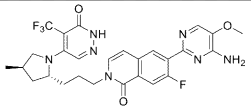
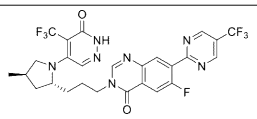
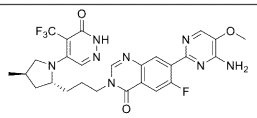
[1405] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1406] **단계 1.** 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하고, tert-부틸 (2R,4R)-4-메틸-2-(3-(토실옥시)프로필)피롤리딘-1-카르복실레이트를 (S)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜틸 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 사용하였다.

[1407] **단계 3.** 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 10 mol% [1,1'-비스(다이-*tert*-부틸 포스피노)페로센] 다이클로로팔라듐 (II)을 보릴화에 사용하고,

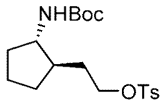
20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.48 – 4.29 (m, 1H), 4.09 – 3.91 (m, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 1H), 2.83 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.42 – 2.30 (m, 1H), 1.87 – 1.58 (m, 5H), 1.52 – 1.37 (m, 1H), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ES/MS: m/z 597.3 $[M+H]^+$.

[1408] 하기 실시예를 실시예 174에 기재된 바와 같이 또는 해당 중간체로부터 상기 절차를 변형하여 합성하였다.

실시예 번호	구조	^{1}H NMR/MS $[M+H]^+$
175		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 4.02 – 3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.72 – 3.69 (m, 1H), 2.83 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.42 – 2.29 (m, 1H), 1.87 – 1.55 (m, 5H), 1.52 – 1.37 (m, 1H), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ES/MS: m/z 574.3 $[M+H]^+$.
176		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.50 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.45 – 4.34 (m, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 3.77 – 3.66 (m, 1H), 2.84 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 1.84 – 1.63 (m, 5H), 1.53 – 1.41 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ES/MS: m/z 598.3 $[M+H]^+$.
177		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 2.83 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 1.87 – 1.59 (m, 5H), 1.53 – 1.40 (m, 1H), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ES/MS: m/z 575.3 $[M+H]^+$.

[1409]

[1410] **중간체 28: 2-((1R,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)에틸 4-메틸벤젠설포네이트**



중간체 28

[1411]

[1412] 2-((1R,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)에틸 4-메틸벤젠설포네이트를 (1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로부탄-1-카르복실산 대신에 (1S,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜탄-1-카르복실산을 사용하여, 중간체 14 (2-((1R,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로부틸)에틸 4-메틸벤젠설포네이트)에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS m/z: 406.32 $[M+Na]^+$.

[1413] **실시예 178: 6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

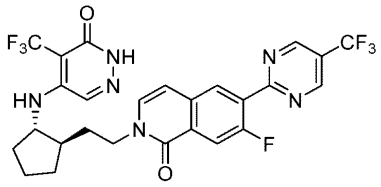


[1414]

[1415] 6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 2-((1R,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)에틸 4-메틸벤젠설포네이트, 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온 및 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.85 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 2.09 – 1.84 (m, 3H), 1.72 – 1.46

(m, 4H), 1.36 – 1.22 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 598.30 $[M+H]^+$.

[1416] **실시예 179: 7-플루오로-2-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

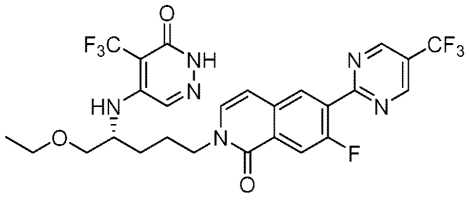


실시예 179

[1417]

[1418] 7-플루오로-2-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 2-((1R,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)에틸 4-메틸벤젠설포네이트, 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온 및 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.52 – 6.43 (m, 1H), 4.00 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.85 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.10 – 1.86 (m, 4H), 1.73 – 1.46 (m, 4H), 1.36 – 1.22 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 583.30 $[M+H]^+$.

[1419] **실시예 180: (R)-2-(5-에톡시-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

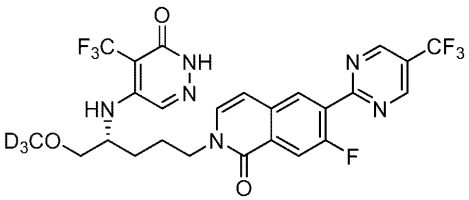


실시예 180

[1420]

[1421] 표제 화합물을 단계 1에서 요오도메탄 대신에 요오도에탄을 사용하여, 실시예 135에 기재된 바와 같이 합성하여, **(R)-2-(5-에톡시-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.46 – 8.41 (m, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 – 6.82 (m, 1H), 6.32 – 6.24 (m, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 4H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 601.3 [M+H].

[1422] **실시예 181: (R)-7-플루오로-2-(5-(메톡시-d3)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



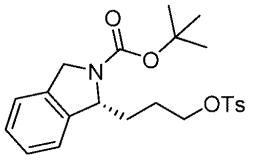
실시예 181

[1423]

[1424] 표제 화합물을 단계 1에서 요오도메탄 대신에 요오도메탄-d3를 사용하여, 실시예 135에 기재된 바와 같이 합성하여, **(R)-7-플루오로-2-(5-(메톡시-d3)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아**

미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 아세토니트릴-d3) δ 10.44 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.36 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.10 (d, J = 11.7 ㎐, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 6.71 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 5.81 – 5.72 (m, 1H), 4.05 – 4.00 (m, 2H), 3.97 (d, J = 8.7 ㎐, 1H), 3.48 – 3.41 (m, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 590.1 [M+H].

[1425] **중간체 29: tert-부틸 (R)-1-(3-(토실옥시)프로필)아이소인돌린-2-카르복실레이트**

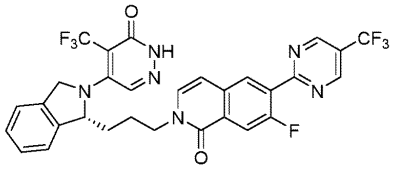


중간체 29

[1426]

[1427] 표제 화합물을 tert-부틸 (1R,2S,5S)-2-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-1-(하이드록시메틸)아이소인돌린-2-카르복실레이트를 사용하여, 중간체 3에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS m/z: 432.2 $[M+H]^+$.

[1428] **실시예 182: 7-플루오로-2-[3-[(1R)-2-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아이소인돌린-1-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**

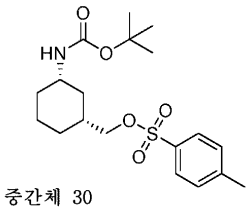


실시예 182

[1429]

[1430] 표제 화합물을 단계 3에서 *tert*-부틸 N-[(1S)-1-사이클로프로필-2-하이드록시-에틸]카르바메이트 대신에 *tert*-부틸 (S)-1-(하이드록시메틸)아이소인돌린-2-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 5에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.56 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 ㎐, 2H), 8.41 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.44 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 7.42 – 7.22 (m, 4H), 6.79 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.04 (d, J = 14.9 ㎐, 1H), 4.51 (d, J = 14.9 ㎐, 1H), 3.94 (dh, J = 19.9, 7.0 ㎐, 2H), 1.91 (dq, J = 19.9, 13.6 ㎐, 2H), 1.76 – 1.53 (m, 1H), 1.54 – 1.27 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 631.3 $[M+H]^+$.

[1431] **중간체 30: [(1R,3S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)사이클로헥실]메틸 4-메틸벤젠설포네이트**

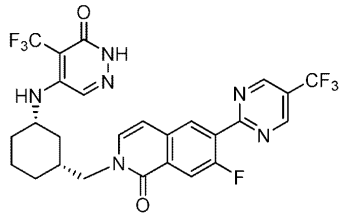


중간체 30

[1432]

[1433] 표제 화합물을 *tert*-부틸 (1R,2S,5S)-2-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 대신에 *tert*-부틸 N-[(1S,3R)-3-(하이드록시메틸)사이클로헥실]카르바메이트를 사용하여, 중간체 3에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS *m/z*: 384.2 $[M+H]^+$.

[1434] **실시예 183: 7-플루오로-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**

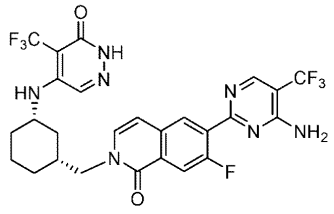


실시예 183

[1435]

[1436] 표제 화합물을 단계 1에서 4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 [(1R,3S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)사이클로헥실]메틸 4-메틸벤젠설포네이트를 사용하고, 단계 3에서 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용하여, 실시예 63에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 ㎐, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.37 – 6.25 (m, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 ㎐, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 1H), 2.04 (dd, J = 24.7, 16.4 ㎐, 1H), 1.76 (dd, J = 30.0, 10.8 ㎐, 3H), 1.57 (d, J = 12.9 ㎐, 1H), 1.33 (dp, J = 34.1, 12.2, 11.5 ㎐, 3H), 0.94 (t, J = 12.0 ㎐, 1H). ES/MS *m/z*: 583.3 $[M+H]^{+}$.

[1437] **실시예 184: 6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 184

[1438]

[1439] 표제 화합물을 단계 1에서 4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 [(1R,3S)-3-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)사이클로헥실]메틸 4-메틸벤젠설포네이트를 사용하고, 단계 3에서 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 사용하여, 실시예 63에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.04 – 7.84 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 3.8 ㎐, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 ㎐, 2H), 3.72 (d, J = 10.7 ㎐, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.90 – 1.64 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.7 ㎐, 1H), 1.33 (dp, J = 34.6, 12.2, 11.8 ㎐, 3H), 0.95 (q, J = 12.4, 11.9 ㎐, 1H). ES/MS *m/z*: 593.3 $[M+H]^{+}$.

[1440] **중간체 31: 4-(아제티딘-1-일)-2-클로로-5-메톡시피리미딘의 제조**

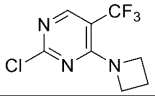
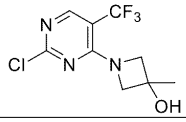
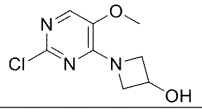
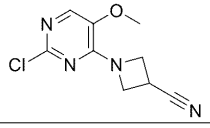
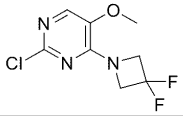


중간체 31

[1441]

[1442] *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (1.95 mL, 11.2 mmol)을 DMF (7.8 mL) 중의 2,4-다이클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (200 mg, 1.12 mmol) 및 아제티딘 (64 mg, 1.12 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 물로 희석하고, EtOAc (x2)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (x3)로 세정한 다음에, 염수로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜, 4-(아제티딘-1-일)-2-클로로-5-메톡시피리미딘을 얻었다. ES/MS: *m/z* 200.3 $[M+H]^{+}$.

[1443] 하기 중간체를 해당 출발 물질로부터 중간체 12에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다.

중간체 번호	구조	LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+$
32		239.6
33		269.8
34		215.9
35		224.9
36		236.4

[1444]

[1445] **중간체 37: 2-클로로-5-에톡시피리미딘-4-아민의 제조**



[1446]

[1447] 브로모에탄 (0.580 mL, 0.78 mmol)을 DMF (1.40 mL) 중의 4-아미노-2-클로로-피리미딘-5-올 (104 mg, 0.71 mmol) 및 탄산칼륨 (148 mg, 1.07 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음에, 물로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 3회 수세한 다음에, 염수로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜, 2-클로로-5-에톡시피리미딘-4-아민을 얻었다. ES/MS: *m/z* 175.9 $[M+H]^+$.

[1448] **중간체 38: 2-클로로-5-(트라이듀테리오메톡시)피리미딘-4-아민**



[1449]

[1450] 4-아미노-2-클로로-피리미딘-5-올 (250 mg, 1.7 mmol) 및 탄산칼륨 (240 mg, 1.7 mmol)을 DMF (2.0 mL)에 현탁시키고, 주위 온도에서 교반하였다. 요오도메탄-d3 (54.0 μl, 0.86 mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 1시간 45분간 교반한 후에, 반응물을 물로 희석하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하여, 증발시켰다. 조잔류물을 플래시 크로마토그래피 (100% DCM → 50% ACN/DCM)로 정제하여, **2-클로로-5-(트라이듀테리오메톡시)피리미딘-4-아민**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 162.9 $[M+H]^+$.

[1451] **중간체 39: 4-[2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]모르폴린**



[1452]

[1453] 2,4-다이클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (400 mg, 1.84 mmol), 모르폴린 (0.16 mL, 1.84 mmol) 및 탄산칼륨 (510 mg, 3.69 mmol)을 EtOH (18.0 mL)에서 배합하여, 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 물에 부어, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 농축시키고, 헵탄 중의 3:1 EtOAc/EtOH를 용리액으로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 4-[2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]모르폴린을 부 위치 이성질체 (minor regioisomer)로서 분리하였다. ES/MS *m/z*: 268.1 $[M+H]^+$.

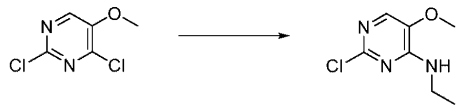
[1454] **중간체 40: 3-클로로-7,7-다이플루오로-5,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피리딘**



[1455]

[1456] 3-클로로-5,6-다이하이드로-7H-사이클로펜타[c]피리딘-7-온 (1.0 g, 5.97 mmol)을 오토클레이브에서 -78℃로 냉각시켰다. HF, 이어서 SF_4를 첨가하였다. 오토클레이브를 20℃로 가온시키고, 반응물을 14시간 동안 교반하였다. 냉각 NaOH 수용액 (3M, 20.0 mL), 이어서 EtOAc (15.0 mL)를 첨가하였다. 유기상을 분리하여, 염수 (5.0 mL)로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 석유 에테르 중의 EtOAc (0-100%)를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여, **3-클로로-7,7-다이플루오로-5,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피리딘**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 189.9 $[M+H]^+$.

[1457] **중간체 41: 2-클로로-N-에틸-5-메톡시-피리미딘-4-아민의 제조**

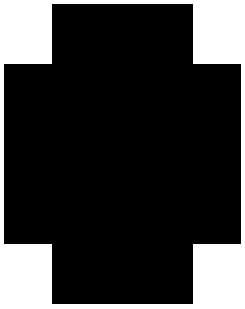


중간체 41

[1458]

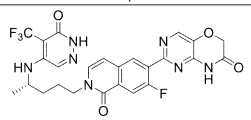
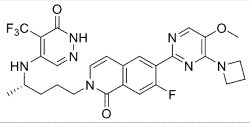
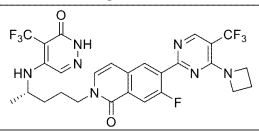
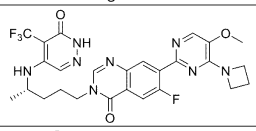
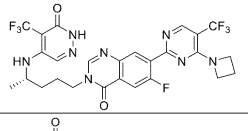
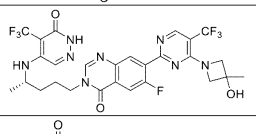
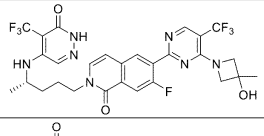
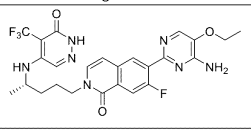
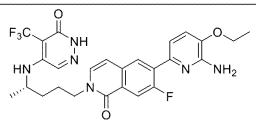
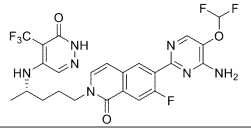
[1459] *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.36 mL, 2.09 mmol)을 MeOH (0.7 mL) 및 EtOAc (0.7 mL) 중의 2,4-다이클로로-5-메톡시-피리미딘 (250 mg, 1.40 mmol) 및 THF 중의 에틸아민 2.0 M (1.05 mL, 2.09 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 15분간 교반하고, prep. HPLC로 정제하였다. 분획을 포화 $NaHCO_3$로 염기성화하여, DCM으로 추출하였다. 유기층을 농축시켜, 119 mg (45%)의 **2-클로로-N-에틸-5-메톡시-피리미딘-4-아민**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 189.5 $[M+2+H]^{++}$.

[1460] 하기 중간체를 해당 출발 물질로부터 중간체 41에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다.

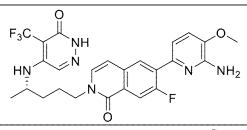
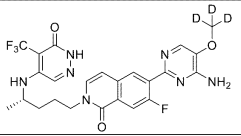
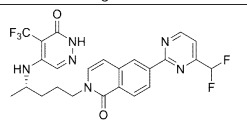
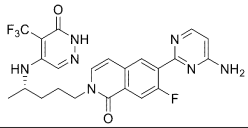
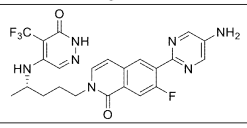
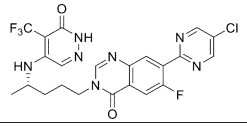
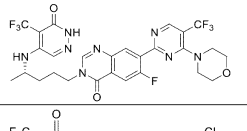
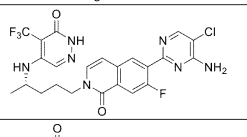
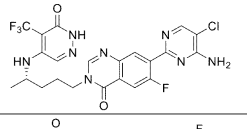
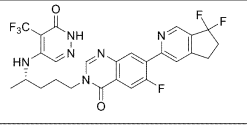


[1461]

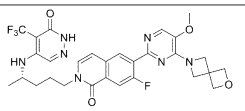
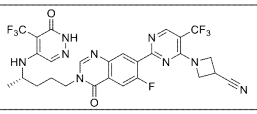
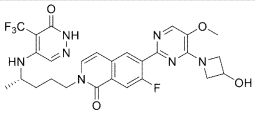
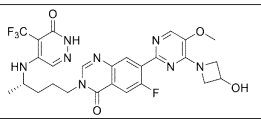
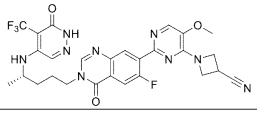
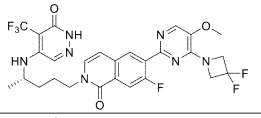
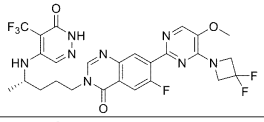
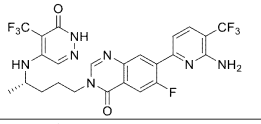
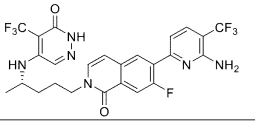
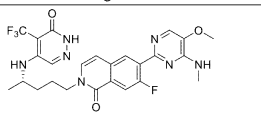
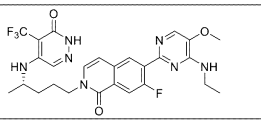
[1462] 하기 화합물을 하기 변형과 함께, 실시예 17에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다: 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다.

실시예 번호	구조	^{1}H NMR/MS [M+H]$^+$
185		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 – 7.90 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 – 6.41 (m, 1H), 5.24 – 5.13 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 1.84 – 1.58 (m, 3H), 1.60 – 1.39 (m, 1H), 1.28 – 1.05 (m, 3H). ES/MS *m/z*: 560.2 [M+H]$^+$.
186		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.29 (m, 1H), 4.37 (s, 4H), 4.00 – 3.96 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 1.78 – 1.61 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 574 [M+H]$^+$.
187		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.41 – 6.25 (m, 1H), 4.36 – 4.24 (m, 4H), 4.05 – 3.89 (m, 3H), 2.45 – 2.29 (m, 2H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.41 (m, 1H), 1.21 – 1.12 (m, 3H). ES/MS *m/z*: 612.0 [M+H]$^+$.
188		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 6.39 – 6.29 (m, 1H), 4.39 – 4.31 (m, 4H), 4.06 – 3.95 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 575.2 [M+H]$^+$.
189		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 6.39 – 6.27 (m, 1H), 4.36 – 4.24 (m, 4H), 4.06 – 3.93 (m, 3H), 2.45 – 2.32 (m, 2H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 613.2 [M+H]$^+$.
190		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 2H), 6.43 – 6.24 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 4H), 4.06 – 3.91 (m, 3H), 1.83 – 1.62 (m, 3H), 1.60 – 1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 643.0 [M+H]$^+$.
191		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.12 – 7.83 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.45 – 6.11 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.16 – 4.11 (m, 4H), 4.04 – 4.01 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.79 – 1.61 (m, 3H), 1.53 – 1.48 (m, 1H), 1.18 (d, 3H). ES/MS *m/z*: 542.2 [M+H]$^+$.
192		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.82 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 548.2 [M+H]$^+$.
193		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 6.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.29 (m, 1H), 4.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.81 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 547.2 [M+H]$^+$.
194		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 3H), 1.79 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 570.3 [M+H]$^+$.

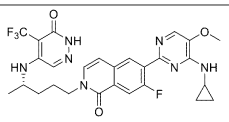
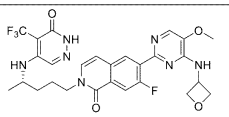
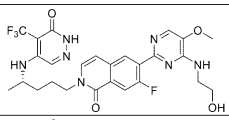
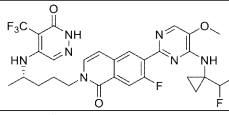
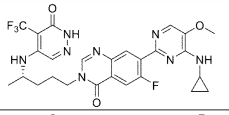
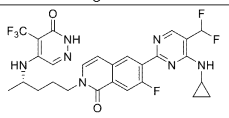
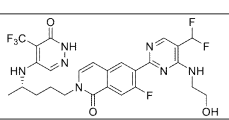
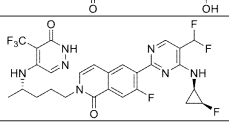
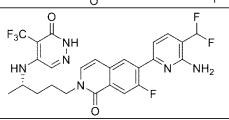
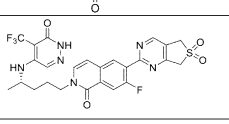
[1463]

195		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.80 – 1.41 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 533.3 [M+H].
196		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 3H), 1.79 – 1.61 (m, 3H), 1.56 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 537.3 [M+H].
197		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 8.00 – 7.78 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.70 (ddt, J = 21.3, 13.9, 6.8 Hz, 3H), 1.51 (dq, J = 12.9, 6.7, 6.3 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 539.3 $[M+H]^+$.
198		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.48 – 6.26 (m, 1H), 4.09 – 3.90 (m, 2H), 3.94 – 3.61 (m, 1H), 1.68 (ddd, J = 29.3, 14.1, 7.5 Hz, 3H), 1.51 (q, J = 7.4, 6.4 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 504.3 $[M+H]^+$.
199		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 – 7.77 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.49 – 6.20 (m, 1H), 3.97 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 1.85 – 1.61 (m, 3H), 1.50 (q, J = 6.9, 6.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 504.3 $[M+H]^+$.
200		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.05 – 3.85 (m, 3H), 1.82 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 524.3 $[M+H]^+$.
201		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.06 – 3.94 (m, 3H), 3.74 (s, 8H), 1.84 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.48 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 643.4 $[M+H]^+$.
202		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.98 – 7.89 (m, 2H), 7.87 – 7.30 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.03 – 3.86 (m, 3H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 538.3 $[M+H]^+$.
203		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 3H), 1.83 – 1.61 (m, 3H), 1.60 – 1.47 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 539.2 $[M+H]^+$.
204		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.04 – 8.98 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 3H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 1.84 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 565.3 $[M+H]^+$.

[1464]

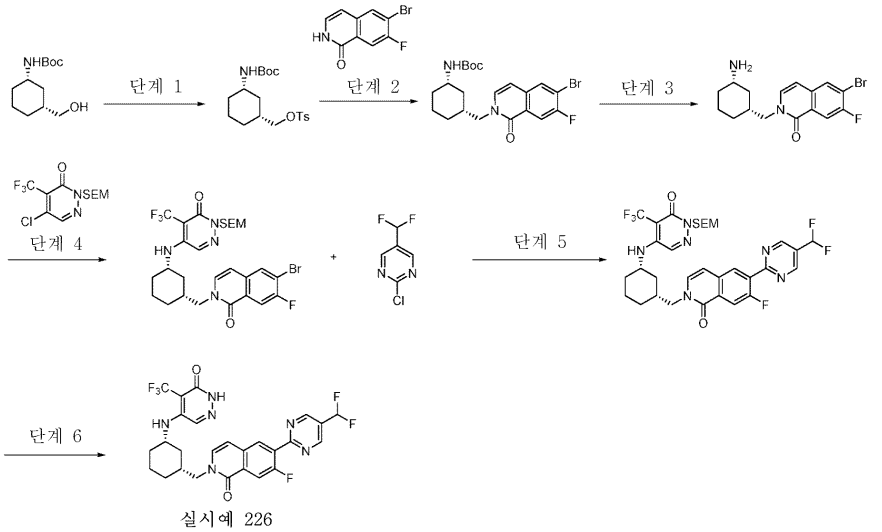
205		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.73 (s, 4H), 4.53 (s, 4H), 4.03 – 3.95 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.78 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 616.4 $[M+H]^+$.
206		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.39 – 6.27 (m, 1H), 4.62 – 4.52 (m, 2H), 4.49 – 4.40 (m, 2H), 4.03 – 3.97 (m, 4H), 1.79 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 638.3 $[M+H]^+$.
207		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.27 (m, 1H), 4.62 – 4.54 (m, 3H), 4.11 – 4.06 (m, 2H), 4.01 – 3.96 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.55 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 590.4 $[M+H]^+$.
208		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 2H), 6.39 – 6.29 (m, 1H), 4.61 – 4.51 (m, 4H), 4.10 – 4.04 (m, 2H), 4.03 – 3.96 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.82 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 591.3 $[M+H]^+$.
209		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 – 8.12 (m, 2H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.60 – 4.52 (m, 2H), 4.46 – 4.40 (m, 2H), 4.04 – 3.91 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 1.81 – 1.61 (m, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 600.3 $[M+H]^+$.
210		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.26 – 8.16 (m, 2H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.27 (m, 1H), 4.68 (t, *J* = 12.5 Hz, 4H), 4.04 – 3.92 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.79 – 1.58 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 610.3 $[M+H]^+$.
211		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 6.41 – 6.25 (m, 1H), 4.68 (t, *J* = 12.5 Hz, 4H), 4.06 – 3.94 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 611.3 $[M+H]^+$.
212		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.93 – 7.88 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 572.3 $[M+H]^+$.
213		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.04 – 7.84 (m, 3H), 7.50 (dd, J = 7.4, 4.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 6.83 – 6.56 (m, 4H), 6.35 (dt, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 4H), 1.84 – 1.39 (m, 4H), 1.20 (dd, J = 22.0, 6.4 Hz, 4H). ES/MS: *m/z* 571.3.
214		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 5H), 3.01 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.70 (dp, J = 23.9, 9.1, 7.7 Hz, 3H), 1.50 (td, J = 12.7, 11.9, 6.1 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 548.3.
215		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.11 – 7.98 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.63 – 3.43 (m, 2H), 1.83 – 1.57 (m, 3H), 1.51 (dt, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 1.24 – 1.11 (m, 6H). ES/MS: *m/z* 562.3.

[1465]

216		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.08 – 7.97 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.24 – 3.04 (m, 1H), 1.69 (ddp, J = 22.5, 15.5, 8.0, 7.3 Hz, 3H), 1.50 (dq, J = 13.0, 6.0 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.75 (ddt, J = 25.0, 7.9, 3.8 Hz, 4H). ES/MS: *m/z* 574.3.
217		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 – 7.86 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 5.12 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 1.68 (ddt, J = 30.3, 15.7, 7.9 Hz, 3H), 1.50 (dt, J = 11.3, 6.1 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 590.3.
218		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 8.6 Hz, 7H), 3.59 (q, J = 4.8, 4.1 Hz, 4H), 1.81 – 1.40 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 578.3.
219		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 8.01 – 7.84 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.54 – 6.04 (m, 2H), 3.96 (d, J = 20.9 Hz, 5H), 1.84 – 1.57 (m, 3H), 1.50 (dt, J = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 1.20 – 1.10 (m, 5H), 1.03 – 0.96 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 624.4.
220		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.43 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.30 – 8.16 (m, 2H), 8.06 – 7.80 (m, 4H), 6.35 (dd, J = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 29.9 Hz, 7H), 3.01 (s, 1H), 1.84 – 1.45 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.86 – 0.56 (m, 5H). ES/MS: *m/z* 575.3.
221		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 – 7.88 (m, 2H), 7.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.46 – 6.20 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 3.03 (tq, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.86 – 1.37 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.79 (td, J = 7.1, 4.8 Hz, 2H), 0.70 – 0.59 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 594.3.
222		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.06 – 7.82 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.48 – 6.23 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 3.59 (h, J = 5.2 Hz, 4H), 1.88 – 1.36 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 598.3.
223		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 13.2, 7.1 Hz, 1H), 8.03 – 7.84 (m, 2H), 7.80 – 7.40 (m, 3H), 7.37 – 7.01 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 13.6, 7.4 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.00 – 4.66 (m, 1H), 3.98 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 3.07 – 2.69 (m, 1H), 1.91 – 1.34 (m, 4H), 1.33 – 0.96 (m, 6H). ES/MS: *m/z* 612.3.
224		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.01 – 7.87 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27 – 6.87 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.98 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.87 – 1.34 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 553.3.
225		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dt, J = 7.1, 3.6 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.83 – 1.38 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 579.3.

[1466]

[1467] **실시예 226: 7-플루오로-2-(3-(1-메틸-2-(6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)하이드라진yl)프로필)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 226

[1468]

[1469] **단계 1.** 다이클로로메탄 (10 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(1S,3R)-3-(하이드록시메틸)사이클로헥실]카르바메이트 (1500 mg, 6.54 mmol) 및 트라이에틸아민 (1.82 mL, 13.1 mmol)의 교반 용액에, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드

(1434 mg, 7.52mmol), 이어서 DMAP (20 mg)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 물로 희석하고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조잔류물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, **[(1R,3S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)사이클로헥실]메틸 4-메틸벤젠설포네이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 384.1 $[M+H]^+$.

[1470] **단계 2.** DMF (12 mL) 중의 6-브로모-2*H*-아이소퀴놀린-1-온 (694 mg, 2.87 mmol)과 [(1R,3S)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)사이클로헥실]메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (1000 mg, 2.61 mmol)의 혼합물에, Cs_2CO_3 (2550 mg, 7.82 mmol)를 첨가하여, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 수세하고, 염수로 세정하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조잔류물을 헥산 중의 EA 0-100%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1S,3R)-3-[(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)메틸]사이클로헥실]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 455.1 $[M+H]^+$.

[1471] **단계 3.** 바이알에 *tert*-부틸 N-[(1S,3R)-3-[(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)메틸]사이클로헥실]카르바메이트 (230 mg, 0.57 mmol), 트라이플루오로아세트산 (0.51 mL) 및 DCM (4 mL)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 얻어진 물질을 EtOAc와 포화 중탄산나트륨 수용액에 분배하였다. 유기층을 염수로 세정하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, **2-[[(1R,3S)-3-아미노사이클로헥실]메틸]-6-브로모-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 355.5$[M+H]^+$.

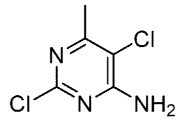
[1472] **단계 4.** DMF (5.0 mL) 중의 2-[[(1R,3S)-3-아미노사이클로헥실]메틸]-6-브로모-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온 (170 mg, 0.48 mmol), 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (237 mg, 0.722 mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.5 mL, 2.9 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 80℃로 가열하였다. 완료 시에, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 수세하고, 염수로 세정하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조잔류물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, **6-브로모-7-플루오로-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 647.1 $[M+H]^+$.

[1473] **단계 5.** 바이알에 6-브로모-7-플루오로-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]아이소퀴놀린-1-온 (118 mg, 0.18 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 (15 mg, 0.018 mmol), 아세트산칼륨 (54 mg, 0.54 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (70 mg, 0.27 mmol)을 주입하고, 건조 질소로 플러싱하였다. 다이옥산 (5 mL)을 첨가하여, 반응물을 2시간 동안 100℃로 가열하였다. 냉각시킨 후에, 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘 (45 mg, 0.28 mmol), CataCXium Pd G4 (14 mg, 0.018 mmol) 및 탄산나트륨 수용액 (2.0 M, 0.28 mL)을 첨가하여, 혼합물을 잠시 건조 질소로 버블링하였다. 그 다음에, 반응물을 100℃에서 1시간 동안 교반한 후에, EtOAc로 희석하고, 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 조잔류물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 크로마토그래피로 정제하여, **6-[5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 695.3 $[M+H]^+$.

[1474] **단계 6.** 실온에서 다이클로로메탄 (2.0 mL) 중의 6-[5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]아이소퀴놀린-1-온 (73 mg, 0.11 mmol)의 용액에, 트라이플루오로아세트산 (0.5 mL, 6.41 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 과량의 트라이플루오로아세트산 및 용매를 감압 하에 제거하여, 잔류물을 MeOH (1.0 mL)에 용해시켰다. 이것에 에틸렌다이아민 (0.072 mL, 1.05 mmol)을 첨가하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 10분간 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **6-[5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^1H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 8.02 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 ㎐, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.32

(dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.80 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 1H), 1.57 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.44 – 1.33 (m, 2H), 1.27 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 0.96 (q, J = 12.8, 12.0 Hz, 1H). ES/MS m/z = 565.3 $[M+H]^+$.

[1475] **중간체 48: 2,5-다이클로로-6-메틸피리미딘-4-아민**

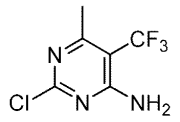


중간체 48

[1476]

[1477] 2,4,5-트라이클로로-6-메틸-피리미딘 (300 mg, 1.52 mmol)을 THF (5 mL)에 용해시키고, 암모니아 (MeOH 중의 7M, 0.65 mL, 4.56 mmol)로 처리하였다. 반응물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 물에 부었다. 얻어진 침전물을 수집하고, 건조시켜, 표제 화합물을 백색 결정성 고체로서 얻었다. ES/MS *m/z*: 177.9 $[M+H]^+$.

[1478] **중간체 49: 2-클로로-6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민**

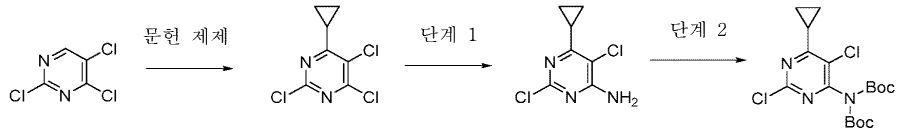


중간체 49

[1479]

[1480] 2,4-다이클로로-6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (250 mg, 1.08 mmol)을 THF (3 mL)에 용해시키고, 암모니아 (MeOH 중의 7M, 0.46 mL, 3.25 mmol)로 처리하였다. 반응물을 주위 온도에서 하룻밤 동안 교반한 다음에, 물에 부어, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세정하여, 농축시키고, 헵탄 중의 3:1 EtOAc/EtOH를 용리액으로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 이성질체의 혼합물을 얻었다. 첫 번째로 용출되는 부 이성질체를 분리하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다. ES/MS *m/z*: 211.9 $[M+H]^+$.

[1481] **중간체 50: tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(2,5-다이클로로-6-사이클로프로필피리미딘-4-일)카르바메이트**



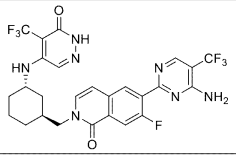
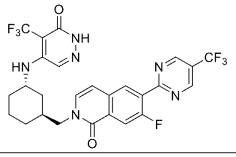
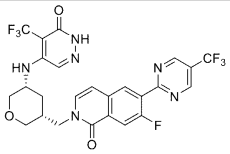
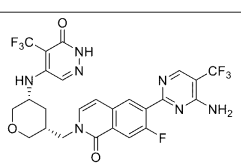
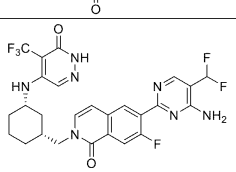
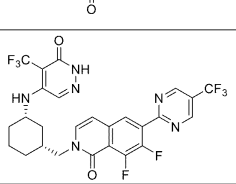
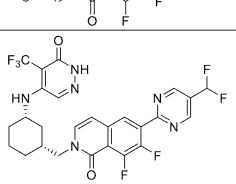
중간체 50

[1482]

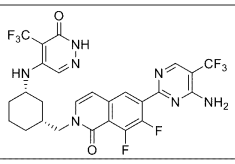
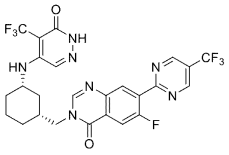
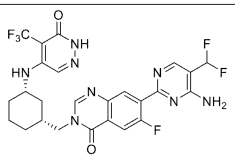
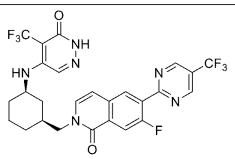
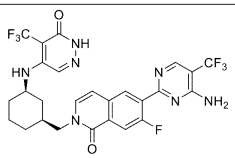
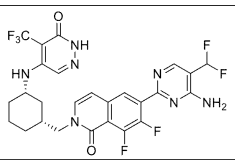
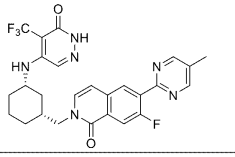
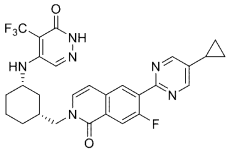
[1483] **단계 1.** 2,4,5-트라이클로로-6-사이클로프로필-피리미딘 (115 mg, 0.52 mmol) 및 DIEA (0.18 mL, 1.0 mmol)를 DMF (1 mL)에 용해시키고, 암모니아 (MeOH 중의 7M, 0.10 mL, 0.67 mmol)로 처리하였다. 주위 온도에서 18시간 동안 교반한 후에, 반응물을 물에 부어, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세정하여, 농축시키고, 헵탄 중의 3:1 EtOAc/EtOH를 용리액으로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여, **2,5-다이클로로-6-사이클로프로필피리미딘-4-아민**을 백색 고체로서 얻었다. ES/MS *m/z*: 203.9 $[M+H]^+$.

[1484] **단계 2.** DIEA (0.11 mL, 0.65 mmol), 다이-tert-부틸 다이카르보네이트 (490 mg, 2.25 mmol) 및 DMAP (2.5 mg, 0.021 mmol)를 DCM (3 mL) 중의 2,5-다이클로로-6-사이클로프로필피리미딘-4-아민 (126 mg, 0.62 mmol) 의 현탁액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 주위 온도에서 교반하였다. 완료 시에, 반응물을 $NaHCO_3$ 수용액에 부어, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 농축시키고, 헥산 중의 EtOAc를 용리액으로 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. ES/MS *m/z*: 426.0 $[M+Na]^+$.

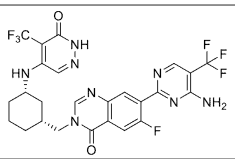
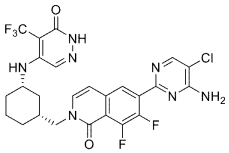
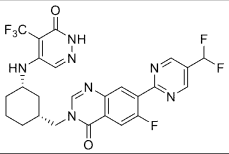
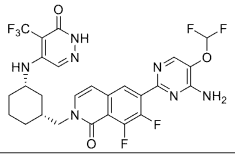
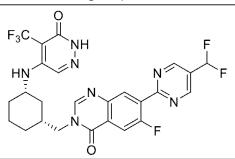
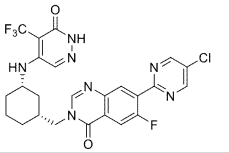
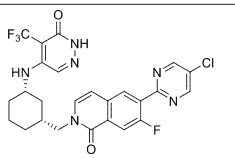
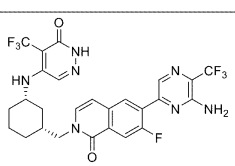
[1485] 하기 화합물을 해당 출발 물질로부터 실시예 226에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다.

실시예 번호	구조	^{1}H NMR/MS [M+H]$^+$
227		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.16 – 7.88 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 4.33 – 3.99 (m, 4H), 3.91 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.84 – 1.21 (m, 6H). ES/MS *m/z*: 598.3 [M+H]$^+$.
228		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.11 – 7.95 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 4.17 (ddd, J = 21.3, 13.3, 9.0 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.81 – 1.27 (m, 8H). ES/MS *m/z*: 583.3 [M+H]$^+$.
229		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 12.7, 6.5 Hz, 2H), 3.86 – 3.70 (m, 3H), 3.24 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.08 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.48 – 2.14 (m, 1H), 1.97 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.52 (q, J = 11.9 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 585.3 [M+H]$^+$.
230		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.05 – 7.81 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 4.00 – 3.61 (m, 5H), 3.24 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.07 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.39 – 2.15 (m, 1H), 1.96 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.52 (q, J = 11.8 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 600.3 [M+H]$^+$.
231		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.99 – 7.75 (m, 2H), 7.69 – 7.34 (m, 2H), 7.09 (t, J = 54.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.92 – 1.66 (m, 4H), 1.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 34.6, 11.9 Hz, 2H), 0.95 (d, J = 12.9 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 580.3 [M+H]$^+$.
232		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.35 – 8.16 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.44 – 6.03 (m, 1H), 3.91 – 3.73 (m, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 2H), 1.93 – 1.66 (m, 3H), 1.58 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 36.5, 11.7 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.0 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 601.3 [M+H]$^+$.
233		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.21 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 3.85 (dt, J = 7.1, 4.3 Hz, 2H), 2.11 – 1.94 (m, 1H), 1.87 – 1.64 (m, 4H), 1.58 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 36.1, 11.7 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.1 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 583.3 [M+H]$^+$.

[1486]

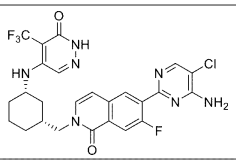
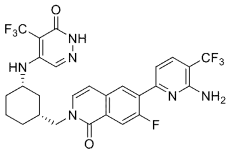
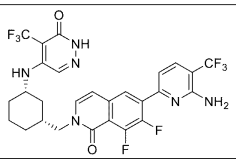
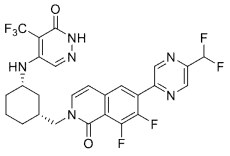
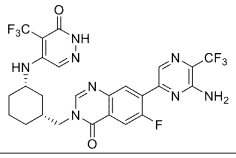
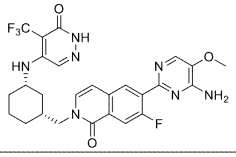
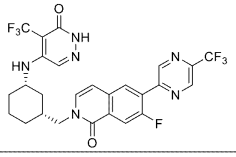
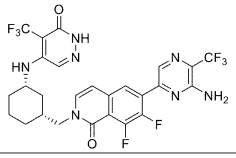
234		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.13 – 7.96 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 7.0, 2.9 Hz, 2H), 3.76 – 3.58 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.92 – 1.64 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 36.6, 11.8 Hz, 3H), 0.94 (q, J = 12.0, 10.6 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 616.3 $[M+H]^+$.
235		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.49 – 6.15 (m, 1H), 3.91 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.73 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.36 (q, J = 11.7, 11.3 Hz, 2H), 1.26 (q, J = 11.8 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 12.1 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 584.3 $[M+H]^+$.
236		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.10 – 1.87 (m, 1H), 1.89 – 1.68 (m, 3H), 1.60 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.30 (dq, J = 43.7, 11.8, 11.4 Hz, 3H), 0.94 (q, J = 12.6, 12.0 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 581.3 $[M+H]^+$.
237		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.76 (dd, J = 30.5, 10.8 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.33 (dp, J = 33.6, 12.2, 11.7 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.2 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 583.3 $[M+H]^+$.
238		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.83 – 8.52 (m, 1H), 8.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 23.3 Hz, 1H), 1.92 – 1.65 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 35.1, 12.2 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.0 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 598.3 $[M+H]^+$.
239		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.08 – 7.96 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.94 – 3.57 (m, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.87 – 1.66 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.32 (dp, J = 36.4, 12.2 Hz, 3H), 0.94 (q, J = 12.8, 12.2 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 598.3 $[M+H]^+$.
240		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.89 – 1.66 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.45 – 1.18 (m, 3H), 1.10 – 0.82 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 529.1 $[M+H]^+$.
241		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.08 – 7.79 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.04 (ddd, J = 13.4, 8.5, 5.0 Hz, 2H), 1.92 – 1.60 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.33 (dp, J = 35.2, 12.2 Hz, 3H), 1.11 (dt, J = 8.5, 3.2 Hz, 2H), 0.95 (dt, J = 7.0, 4.5 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 555.2 $[M+H]^+$.

[1487]

242		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.37 – 6.28 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.77 – 3.66 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 3H), 1.59 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.42 – 1.19 (m, 3H), 0.99 – 0.86 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 529.1 $[M+H]^+$.
243		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.25 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 35.2, 12.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 12.3 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 582.3 $[M+H]^+$.
244		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.33 (dt, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.87 – 1.69 (m, 3H), 1.61 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.44 – 1.21 (m, 3H), 0.95 (td, J = 12.5, 8.8 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 566.3 $[M+H]^+$.
245		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 73.1 Hz, 1H), 6.72 – 6.66 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.79 – 3.69 (m, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.75 (d, J = 17.0 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.43 – 1.21 (m, 3H), 0.98 – 0.86 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 614.2 $[M+H]^+$.
246		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.17 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.35 – 6.27 (m, 1H), 3.90 – 3.77 (m, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 3H), 1.58 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.46 – 1.22 (m, 4H), 0.99 – 0.87 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 567.2 $[M+H]^+$.
247		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.35 – 6.29 (m, 1H), 3.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 3H), 1.60 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.43 – 1.21 (m, 3H), 1.01 – 0.87 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 550.2 $[M+H]^+$.
248		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 – 6.28 (m, 1H), 3.88 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.85 – 1.69 (m, 3H), 1.57 (d, J = 20.3 Hz, 1H), 1.41 – 1.23 (m, 3H), 1.00 – 0.87 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 549.1 $[M+H]^+$.
249		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.24 (m, 1H), 3.96 – 3.81 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 1H), 1.88 – 1.64 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.41 – 1.22 (m, 3H), 1.04 – 0.87 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 598.3 $[M+H]^+$.

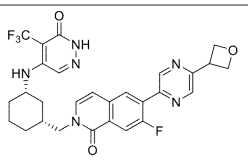
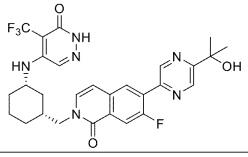
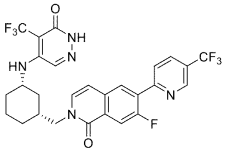
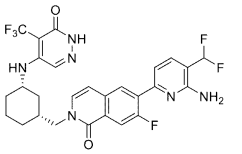
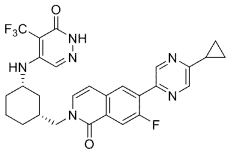
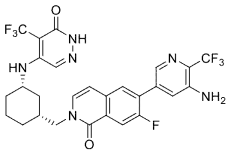
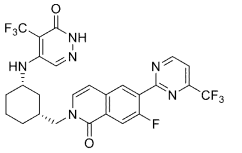
[1488]

[1489]

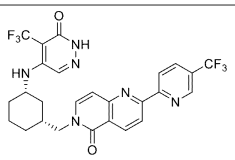
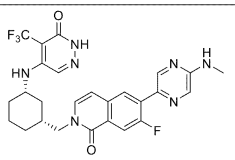
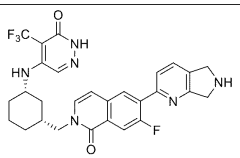
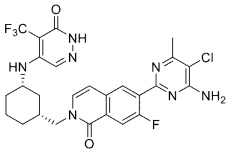
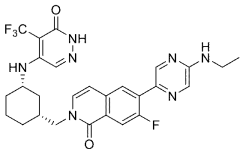
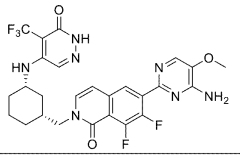
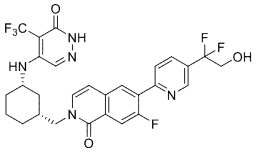
250		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 – 7.03 (m, 3H), 6.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 1.88 – 1.64 (m, 3H), 1.62 – 1.49 (m, 1H), 1.44 – 1.19 (m, 3H), 1.03 – 0.86 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 564.3 $[M+H]^+$.
251		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01 – 7.85 (m, 3H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 11.9 Hz, 3H), 6.32 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 35.0, 12.0 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.6, 11.5 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: $[M+H]^+$.
252		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 7.98 – 7.87 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 – 6.62 (m, 3H), 6.37 – 6.27 (m, 1H), 3.89 – 3.64 (m, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.32 (dp, J = 36.8, 12.3 Hz, 3H), 0.94 (q, J = 12.1 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 615.3 $[M+H]^+$.
253		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.15 – 8.06 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.38 – 6.28 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.77 (dt, J = 20.8, 10.2 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 37.3, 11.9 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 11.8 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 583.3 $[M+H]^+$.
254		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 4.33 – 3.45 (m, 2H), 2.14 – 1.94 (m, 1H), 1.88 – 1.50 (m, 5H), 1.31 (m, 3H), 0.97 – 0.77 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 599.2 $[M+H]^+$.
255		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 4.33 – 3.45 (m, 2H), 2.14 – 1.94 (m, 1H), 1.88 – 1.50 (m, 5H), 1.31 (m, 3H), 0.97 – 0.77 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 560.1 $[M+H]^+$.
256		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.40 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.33 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.13 – 1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.65 (m, 3H), 1.63 – 1.50 (m, 1H), 1.47 – 1.19 (m, 3H), 1.06 – 0.87 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 583.2 $[M+H]^+$.
257		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 – 7.86 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 3.97 – 3.35 (m, 3H), 2.11 – 1.94 (m, 1H), 1.88 – 1.65 (m, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.31 (m, 3H), 1.02 – 0.77 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 616.2 $[M+H]^+$.

$MgSO_4$	황산마그네슘
MHz	메가헤르츠
Min	분
ml/mL	밀리리터
mM	밀리몰 농도
Mmol	밀리몰
$NaHCO_3$	중탄산나트륨
NBS	N-브로모석신이미드
n-	노르말
nBu/Bu	n-부틸(노르말 부틸)
NaH	수소화나트륨
$NaHCO_3$	중탄산나트륨
nL	나노리터
Nm	나노미터
NMP	1-메틸피롤리딘-2-온
NMR	핵자기 공명
Ph	페닐
psi	제곱 인치당 파운드
Q	사중선
q.s.	언급된 기능을 달성하기에 충분한 양
rac-BINAP Pd G3	메탄설포나토[2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸](2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II)
RP	역상
Rt	실온
RuPhos®	메탄설포나토-2'-메틸아미노-1,1'-바이페닐-2-일- 팔라다사이클(Palladacycle) 4 세대
S	단일선
T	삼중선
t-BuBrettPhos Pd G3	2-(다이-*tert*-부틸포스피노)-2',4',6'-트라이아이소프로필-3,6-다이메톡시-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트
TEA	트라이메틸아민
THF	테트라하이드로푸란
TFA	트라이플루오로아세트산
XPhos Pd G4®	다이사이클로헥실-[2-[2,4,6-트라이(프로판-2-일)페닐]페닐]포스파늄;메탄설폰산;*N*-메틸-2-페닐아닐린;팔라듐

[1490]

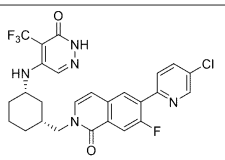
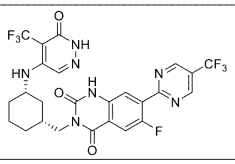
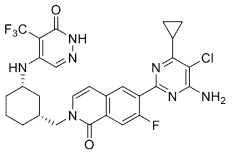
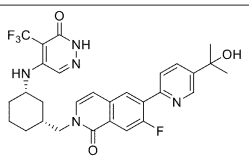
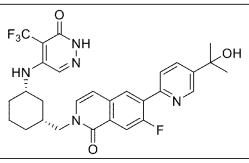
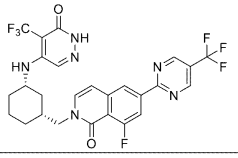
266		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.16 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 2H), 4.85 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.60 (ddd, J = 15.1, 8.4, 6.7 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.85 – 3.50 (m, 2H), 2.02 (s, 0H), 1.91 – 1.64 (m, 4H), 1.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 34.8, 11.8 Hz, 3H), 0.94 (dd, J = 13.8, 10.4 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 571.2 $[M+H]^+$.
267		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.17 – 8.87 (m, 2H), 8.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.42 – 6.23 (m, 1H), 4.02 – 3.58 (m, 7H), 2.02 (s, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 3H), 1.53 (s, 8H), 1.31 (dq, J = 35.2, 12.0 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.2 Hz, 1H). ES/MS *m/z:* 573.2 $[M+H]^+$.
268		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.22 – 9.14 (m, 1H), 8.41 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.86 – 1.69 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 34.3, 12.2, 11.6 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 13.1, 12.5 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 582.1 $[M+H]^+$.
269		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 – 6.93 (m, 2H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.86 – 1.66 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 35.0, 11.9 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.0 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 579.2 $[M+H]^+$.
270		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.92 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 – 6.27 (m, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.84 – 1.68 (m, 3H), 1.56 (br. d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.45 – 1.20 (m, 3H), 1.18 – 1.08 (m, 2H), 1.08 – 1.02 (m, 2H), 1.01 – 0.88 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 555.2 $[M+H]^+$.
271		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.38 – 6.28 (m, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.81 – 3.66 (m, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 1H), 1.87 – 1.65 (m, 3H), 1.63 – 1.50 (m, 1H), 1.47 – 1.19 (m, 3H), 1.03 – 0.87 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 597.1 $[M+H]^+$.
272		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.38 – 6.25 (m, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.81 – 3.65 (m, 1H), 2.12 – 1.95 (m, 1H), 1.87 – 1.66 (m, 3H), 1.63 – 1.48 (m, 1H), 1.47 – 1.21 (m, 3H), 1.05 – 0.87 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 583.2 $[M+H]^+$.

[1491]

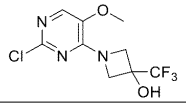
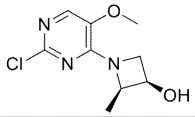
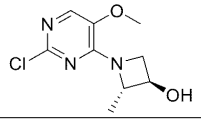
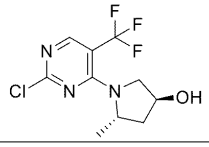
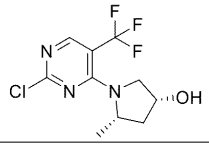
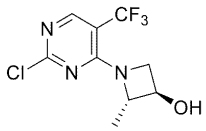
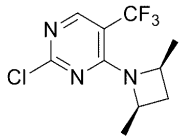
273		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.80 – 8.68 (m, 2H), 8.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 – 6.26 (m, 1H), 3.91 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 2.13 – 1.97 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.77 – 1.69 (m, 1H), 1.64 – 1.54 (m, 1H), 1.46 – 1.20 (m, 3H), 1.03 – 0.87 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 565.1 $[M+H]^+$.
274		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 – 7.82 (m, 2H), 7.59 – 7.34 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (q, J = 4.6, 4.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.89 – 1.67 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.32 (dp, J = 35.1, 12.2, 11.7 Hz, 3H), 0.94 (q, J = 12.1 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 544.5 $[M+H]^+$.
275		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.26 – 9.10 (m, 4H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.33 (dt, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.89 – 1.65 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.32 (dq, J = 34.7, 11.8 Hz, 3H), 1.10 – 0.78 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 586.2 $[M+H]^+$.
276		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.85 – 7.08 (br. m, 2H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.37 – 6.28 (m, 1H), 3.87 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.80 – 3.66 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.44 – 1.20 (m, 3H), 1.02 – 0.88 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 578.2 $[M+H]^+$.
277		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.98 – 7.82 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.88 – 1.63 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.48 – 1.11 (m, 6H), 0.94 (q, J = 11.9 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 558. $2[M+H]^+$.
278		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.85 – 7.52 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.37 – 6.28 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 – 3.78 (m, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.46 – 1.19 (m, 3H), 1.01 – 0.87 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 578.1 $[M+H]^+$.
279		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.38 – 6.29 (m, 1H), 3.97 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 21.2 Hz, 1H), 1.85 – 1.66 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 35.0, 11.8 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.5, 12.0 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 594.2$[M+H]^+$.

[1492]

[1493]

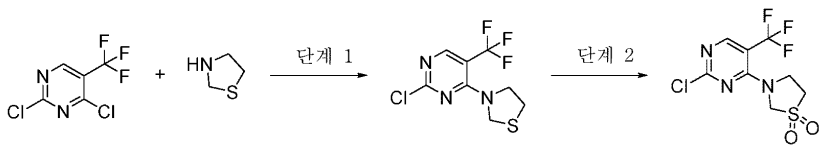
280		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (dq, J = 35.0, 12.2 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 12.2 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 548.1 $[M+H]^+$.
281		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 7.98 – 7.86 (m, 2H), 7.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.79 (m, 2H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 2.06 – 1.89 (m, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 1.66 – 1.54 (m, 1H), 1.46 – 1.20 (m, 3H), 1.02 – 0.82 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 600.1 $[M+H]^+$.
282		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.01 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.37 – 6.27 (m, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 2H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.65 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.45 – 1.19 (m, 3H), 1.13 – 1.01 (m, 4H), 1.01 – 0.87 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 605.2 $[M+H]^+$.
283		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.06 – 7.95 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.86 – 1.65 (m, 3H), 1.51 (s, 7H), 1.33 (dp, J = 34.8, 12.3, 11.8 Hz, 3H), 0.95 (q, J = 11.8, 11.3 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 572.2 $[M+H]^+$.
284		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.38 – 6.28 (m, 1H), 3.88 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.76 (dd, J = 30.7, 10.4 Hz, 3H), 1.55 (s, 7H), 1.33 (dp, J = 34.2, 12.4, 11.7 Hz, 3H), 0.97 (dd, J = 13.8, 10.3 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 573.2 $[M+H]^+$.
285		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.14 – 7.99 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.92 – 6.80 (m, 1H), 6.40 – 6.23 (m, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 2H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 3H), 1.65 – 1.51 (m, 1H), 1.47 – 1.16 (m, 3H), 1.02 – 0.85 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 583.1 $[M+H]^+$.

[1494] 하기 중간체를 해당 출발 물질로부터 중간체 41에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다.

중간체 번호	구조	LCMS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$
51		284.2
52		268.2
53		268.2
54		264.2
55		264.2
56		267.2
57		266.2

[1495]

[1496] **중간체 58: 3-[2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]-1,3-티아졸리딘 1,1-다이옥사이드**



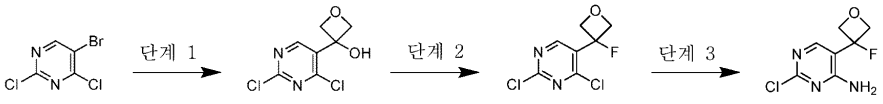
중간체 58

[1497]

[1498] **단계 1.** 2,4-다이클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (656 mg, 3.02 mmol), 티아졸리딘 (0.239 ml, 3.02 mmol) 및 트라이에틸아민 (1.26 ml, 9.0 mmol)을 DMF 중에서 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 물에 부어, Et_2O로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시켰다. 조생성물을 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **3-[2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]티아졸리딘**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 270.50 $[M+H]^+$.

[1499] **단계 2.** 3-[2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]티아졸리딘 (125 mg, 0.464 mmol), $NaHCO_3$ (195 mg, 2.32 mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산 (260 mg, 1.16 mmol)을 DCM (5.0 ml) 중에서 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액에 부어, DCM으로 추출하고, 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시켰다. 조생성물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, **3-[2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]-1,3-티아졸리딘 1,1-다이옥사이드**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 301.9 $[M+H]^+$.

[1500] **중간체 59: 2-클로로-5-(3-플루오로옥세탄-3-일)피리미딘-4-아민의 제조**



중간체 59

[1501]

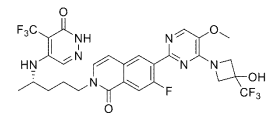
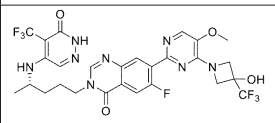
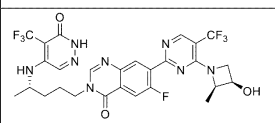
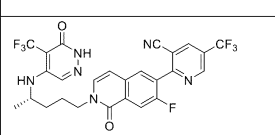
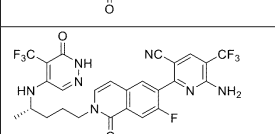
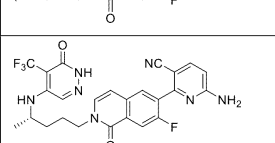
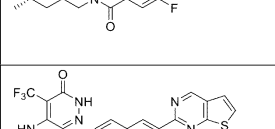
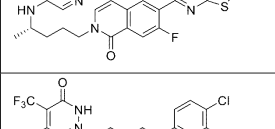
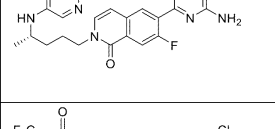
[1502] **단계 1.** 플라스크에 5-브로모-2,4-다이클로로-피리미딘 (800 mg, 3.51 mmol) 및 THF (18 mL)를 넣었다. 용액을 질소 가스로 스파징하고, -78℃로 냉각시켰다. THF 중의 2.0 M 아이소프로필마그네슘 클로라이드 (1.93 mL, 3.86 mmol)를 적가하였다. 15분 후에, 3-옥세타논 (0.25 mL, 3.86 mmol)을 적가하여, 반응물을 0℃로 가온시켰다. 1시간 후에, 반응물을 포화 NH_4Cl로 켄칭하고, 물로 희석하여, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여, **3-(2,4-다이클로로피리미딘-5-일)옥세탄-3-올**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.54 (s, 1H), 5.19 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 4.90 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 1H).

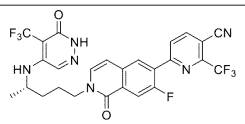
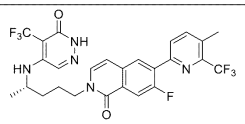
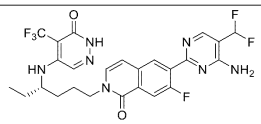
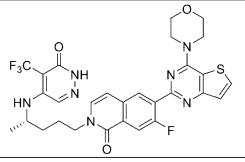
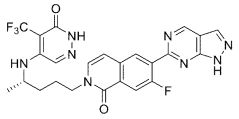
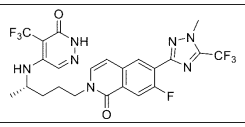
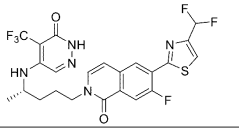
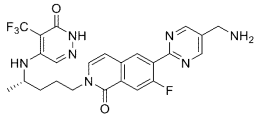
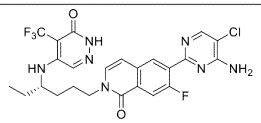
[1503] **단계 2.** 바이알에 DCE (5.0 mL) 중의 3-(2,4-다이클로로피리미딘-5-일)옥세탄-3-올 (114 mg, 0.52 mmol) 및 XtalFluor-M (251 mg, 1.03 mmol)을 넣었다. 혼합물을 75℃로 가열하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 컬럼 크로마토그래피 (Hex/EtOAc)로 정제하여, **2,4-다이클로로-5-(3-플루오로옥세탄-3-일)피리미딘**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.29 – 5.04 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -141.21 (m, 1F).

[1504] **단계 3.** 바이알에 2,4-다이클로로-5-(3-플루오로옥세탄-3-일)피리미딘 (32 mg, 0.14 mmol) 및 다이옥산 중의 0.4 M 암모니아 (1.08 mL, 0.43 mmol)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 농축시켜, **2-클로로-5-(3-플루오로옥세탄-3-일)피리미딘-4-아민**을 얻었다. ES/MS m/z = 203.9 [M+H].

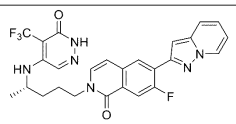
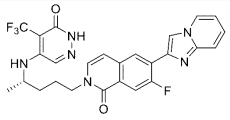
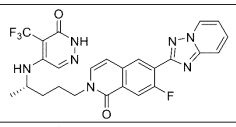
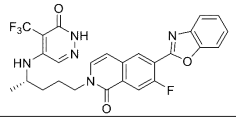
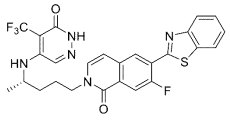
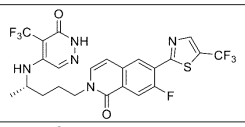
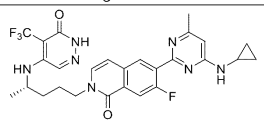
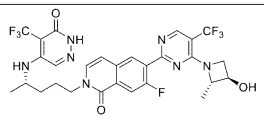
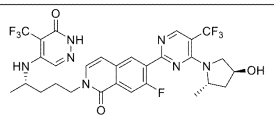
[1505] 하기 화합물을 하기 변형과 함께, 실시예 17에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다: 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다.

[1506]

실시예 번호	구조	^{1}H NMR/MS [M+H]$^+$
286		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.43 – 6.27 (m, 1H), 4.55 – 4.50 (m, 2H), 4.35 – 4.23 (m, 3H), 4.06 – 3.92 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.82 – 1.57 (m, 3H), 1.58 – 1.41 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 658.2 [M+H]$^+$.
287		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 – 8.07 (m, 2H), 7.91 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 6.41 – 6.26 (m, 1H), 4.51 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.30 – 4.21 (m, 3H), 4.05 – 3.96 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.84 – 1.58 (m, 3H), 1.60 – 1.43 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 659.2 [M+H]$^+$.
288		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 – 7.85 (m, 2H), 6.40 – 6.29 (m, 1H), 4.88 – 4.78 (m, 2H), 4.64 – 4.56 (m, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 4.09 – 3.92 (m, 4H), 1.84 – 1.60 (m, 3H), 1.60 – 1.48 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 643.2 [M+H]$^+$.
289		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.45 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 9.18 – 9.11 (m, 1H), 8.14 – 8.03 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.42 – 6.30 (m, 1H), 4.06 – 3.93 (m, 3H), 1.82 – 1.61 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 581.1 [M+H]$^+$.
290		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.41 – 6.30 (m, 1H), 4.07 – 3.92 (m, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 596.3 [M+H]$^+$.
291		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 7.99 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28 (br s, 2H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.40 – 6.32 (m, 1H), 4.07 – 3.93 (m, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 528.3 [M+H]$^+$.
292		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 4.06 – 3.93 (m, 3H), 1.86 – 1.45 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 545.3 [M+H]$^+$.
293		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.50 (br. s, 2H), 6.35 (dq, J = 7.0, 3.4 Hz, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 3H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 537.2 [M+H]$^+$.
294		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 7.03 – 5.89 (m, 2H), 4.04 – 3.93 (m, 3H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 538.2 [M+H]$^+$.

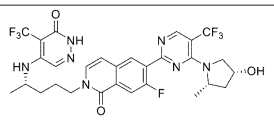
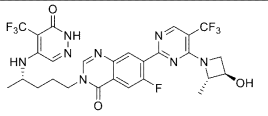
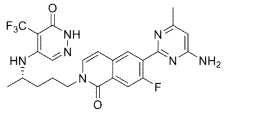
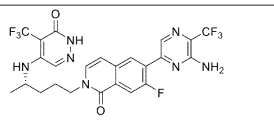
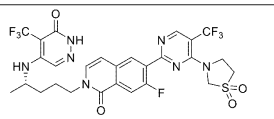
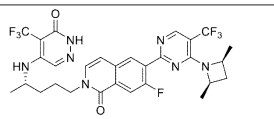
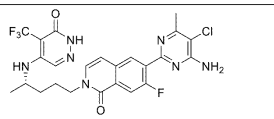
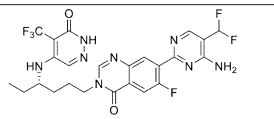
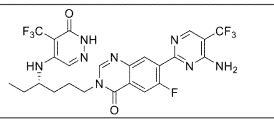
295		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 3H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.59 – 1.42 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 581.3 $[M+H]^+$.
296		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.15 – 8.05 (m, 2H), 8.01 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.30 (m, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.82 – 1.59 (m, 3H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: $[M+H]^+$. ES/MS *m/z*: 570.3 $[M+H]^+$.
297		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 8.8, 3.9 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.93 – 3.73 (m, 1H), 1.87 – 1.44 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 568.3 $[M+H]^+$.
298		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.41 – 6.31 (m, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 7H), 3.83 – 3.78 (m, 4H), 1.82 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 630.2 $[M+H]^+$.
299		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.47 – 8.39 (m, 2H), 8.00 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.40 – 6.29 (m, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 4H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 2.8 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 529.3 $[M+H]^+$.
300		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.07 – 7.80 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.99 (m, 3H), 1.83 – 1.41 (m, 4H), 1.27 – 1.09 (m, 3H). ES/MS *m/z*: 560.2 $[M+H]^+$.
301		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.45 – 8.41 (m, 1H), 8.09 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.01 – 3.96 (m, 3H), 1.74 – 1.61 (m, 3H), 1.55 – 1.44 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 545.2 $[M+H]^+$.
302		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.40 – 8.24 (m, 4H), 8.01 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.43 – 6.26 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.99 (q, J = 5.7, 5.1 Hz, 3H), 1.84 – 1.60 (m, 3H), 1.58 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 518.2 $[M+H]^+$.
303		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.87 – 7.19 (br. m, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 – 6.24 (m, 1H), 4.02 – 3.77 (m, 4H), 1.78 – 1.48 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 552.2 $[M+H]^+$.

[1507]

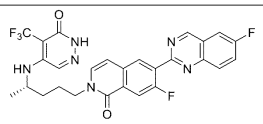
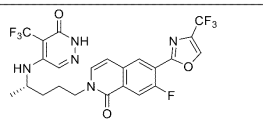
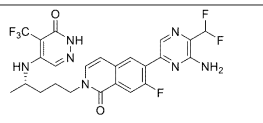
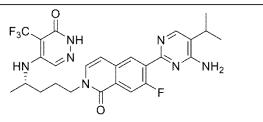
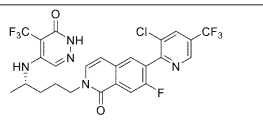
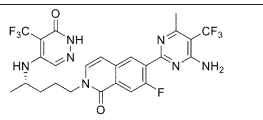
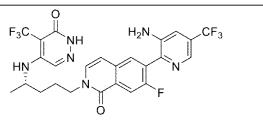
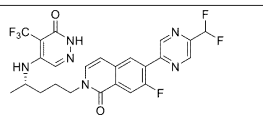
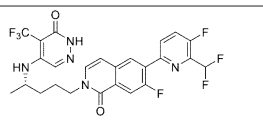
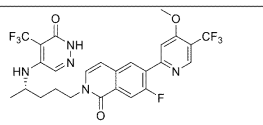
304		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dt, J = 6.6, 3.6 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.80 – 1.41 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 527.2 $[M+H]^+$.
305		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.67 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.55 (m, 2H), 7.99 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.99 (m, 3H), 1.72 (m, 4H), 1.17 (m, 3H). ES/MS *m/z*: 527.3 $[M+H]^+$.
306		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.18 – 7.88 (m, 3H), 7.82 – 7.60 (m, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.00 (m, 3H), 1.88 – 1.39 (m, 4H), 1.17 (m, 3H). ES/MS *m/z*: 528.2 $[M+H]^+$.
307		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 – 7.80 (m, 3H), 7.66 – 7.36 (m, 3H), 6.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 3.99 (m, 3H), 1.83 – 1.39 (m, 4H), 1.17 (m, 3H). ES/MS *m/z*:528.2 $[M+H]^+$.
308		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.74 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (m, 1H), 3.99 (m, 3H), 1.85 – 1.42 (m, 4H), 1.17 (m, 3H). ES/MS *m/z*: 544.2 $[M+H]^+$.
309		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 3.99 (m, 3H), 1.82 – 1.41 (m, 4H), 1.23 – 1.06 (m, 3H). ES/MS *m/z*: 562.1 $[M+H]^+$.
310		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.14 (br. s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.98 – 6.39 (m, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 3H), 3.22 – 2.58 (m, 1H), 2.51 – 2.45 (m, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.90 – 0.83 (m, 2H), 0.66 – 0.58 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 558.5 $[M+H]^+$.
311		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.26 (m, 1H), 4.55 – 4.49 (m, 1H), 4.45 – 4.39 (m, 1H), 4.17 – 4.14 (m, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 3H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 1.79 – 1.58 (m, 3H), 1.58 – 1.44 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 642.2 $[M+H]^+$.
312		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.72 – 4.66 (m, 1H), 4.39 – 4.36 (m, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 3H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.39 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.81 – 1.59 (m, 4H), 1.57 – 1.44 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 565.2 $[M+H]^+$.

[1508]

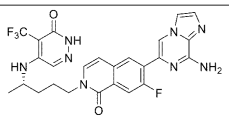
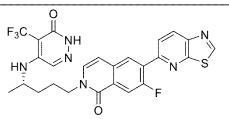
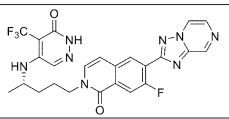
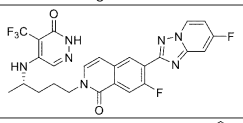
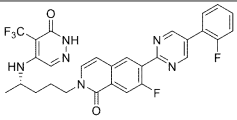
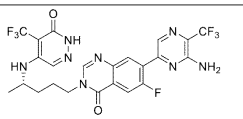
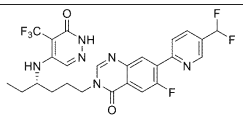
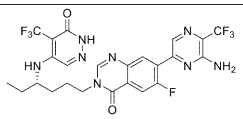
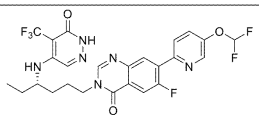
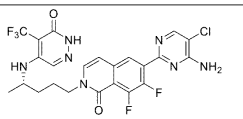
[1509]

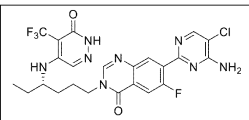
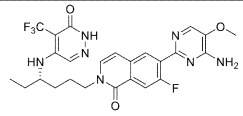
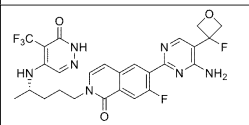
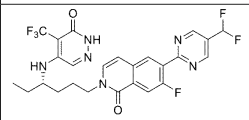
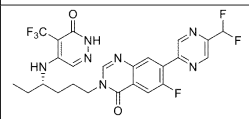
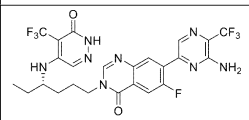
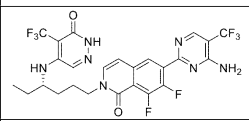
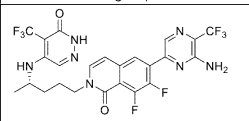
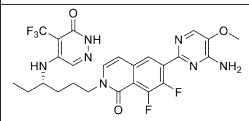
313		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.28 (m, 1H), 4.67 – 4.60 (m, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 3H), 3.70 (dd, J = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 11.1, 5.5 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 13.1, 7.7, 6.0 Hz, 1H), 1.79 – 1.57 (m, 4H), 1.55 – 1.44 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 656.4 $[M+H]^+$.
314		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 2H), 6.40 – 6.27 (m, 1H), 4.52 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.16 (dt, J = 6.8, 4.3 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7.5, 6.9 Hz, 3H), 3.88 (ddd, J = 10.2, 4.6, 2.3 Hz, 1H), 1.82 – 1.60 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 643.4 $[M+H]^+$.
315		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.61 (br. s, 2H), 8.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 518.3 $[M+H]^+$.
316		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.38 – 6.29 (m, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 572.3 $[M+H]^+$.
317		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.27 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.27 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.07 – 3.90 (m, 3H), 3.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.42 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 676.3 $[M+H]^+$.
318		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.30 (m, 1H), 4.72 – 4.59 (m, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 4H), 2.95 – 2.79 (m, 1H), 1.81 – 1.64 (m, 3H), 1.60 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.56 – 1.47 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 640.3 $[M+H]^+$.
319		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.73 – 7.22 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 552.3 $[M+H]^+$.
320		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.04 – 7.88 (m, 2H), 7.09 (t, J = 54.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.85 – 1.46 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 569.3 $[M+H]^+$.
321		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.02 – 7.80 (m, 2H), 6.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 1H), 1.79 – 1.51 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 587.3 $[M+H]^+$.

[1510]

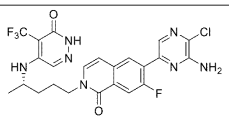
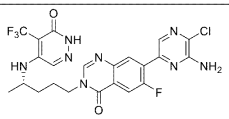
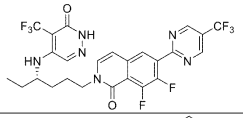
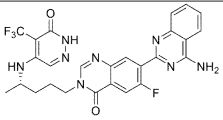
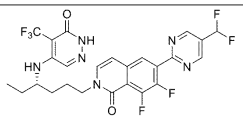
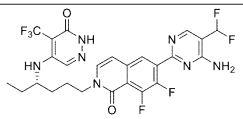
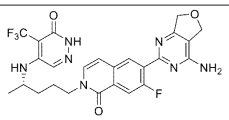
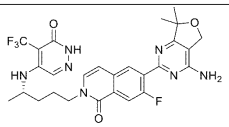
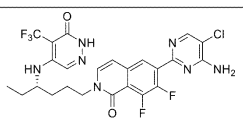
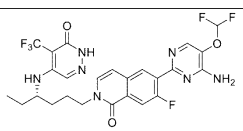
322		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 – 8.19 (m, 1H), 8.12 – 7.99 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.42 – 6.32 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 3H), 1.83 – 1.58 (m, 3H), 1.58 – 1.42 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 557.1 $[M+H]^+$.
323		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.28 (m, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 3H), 1.79 – 1.58 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 546.3 $[M+H]^+$.
324		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.82 – 1.43 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 554.3 $[M+H]^+$.
325		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.60 – 8.26 (m, 2H), 8.23 – 8.11 (m, 2H), 8.05 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 2.98 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.83 – 1.44 (m, 4H), 1.21 (dd, J = 29.4, 6.5 Hz, 9H). ES/MS *m/z*: 545.3 $[M+H]^+$.
326		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.87 – 1.38 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 590.2 $[M+H]^+$.
327		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.02 – 7.22 (br. m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 3H), 2.56 – 2.51 (m, 3H), 1.81 – 1.59 (m, 3H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 586.3 $[M+H]^+$.
328		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.01 – 7.89 (m, 2H), 7.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.82 – 1.43 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 571.3 $[M+H]^+$.
329		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.26 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 – 6.89 (m, 2H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.41 – 6.28 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.87 – 1.37 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 539.2 $[M+H]^+$.
330		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.24 – 8.08 (m, 3H), 8.01 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 53.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.26 (m, 1H), 4.10 – 3.90 (m, 3H), 1.83 – 1.58 (m, 3H), 1.57 – 1.42 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 556.3 $[M+H]^+$.
331		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.00 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.85 – 1.43 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 586.3 $[M+H]^+$.

[1511]

332		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 – 7.86 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 9.0, 3.7 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 1.87 – 1.33 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 543.2 $[M+H]^+$.
333		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.15 – 7.87 (m, 3H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.41 – 6.27 (m, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 545.3 $[M+H]^+$.
334		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.53 (m, 1H), 9.42 – 9.13 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.00 (m, 3H), 1.62 (m, 3H), 1.17 (m, 3H). ES/MS *m/z*: 529.2 $[M+H]^+$.
335		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.46 (m, 1H), 8.55 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.10 – 8.00 (m, 2H), 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.00 (m, 3H), 1.80 – 1.33 (m, 4H), 1.26 – 1.10 (m, 3H). ES/MS *m/z*: 546.2 $[M+H]^+$.
336		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.24 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 1H), 7.65 – 7.36 (m, 4H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.29 (m, 1H), 4.07 – 3.91 (m, 3H), 1.86 – 1.60 (m, 3H), 1.60 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 583.3 $[M+H]^+$.
337		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.39 – 6.27 (m, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 573.3 $[M+H]^+$.
338		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 2H), 8.09 – 8.04 (m, 1H), 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.25 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.36 – 6.20 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.48 (m, 3H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 553.3 $[M+H]^+$.
339		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 – 6.23 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.82 – 1.46 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 586.2 $[M+H]^+$.
340		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.04 – 7.92 (m, 2H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.44 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.34 – 6.20 (m, 1H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.48 (m, 3H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 569.3 $[M+H]^+$.
341		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 – 7.20 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.35 (dq, J = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 3H), 1.79 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 556.3 $[M+H]^+$.

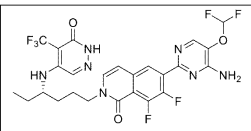
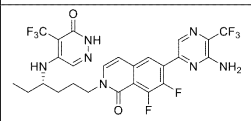
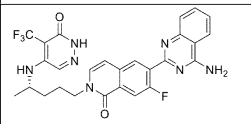
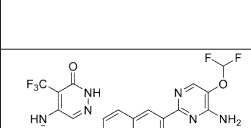
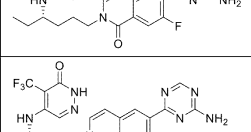
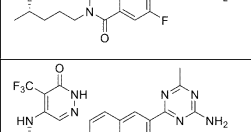
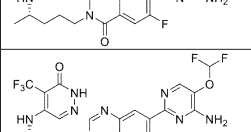
342		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.84 – 7.20 (m, 2H), 6.33 – 6.24 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 – 3.78 (m, 1H), 1.84 – 1.49 (m, 6H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 553.3 $[M+H]^+$.
343		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.9 Hz, 5H), 3.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.87 – 1.42 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 548.3 $[M+H]^+$.
344		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 – 7.84 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 5.0 Hz, 0H), 5.22 – 4.97 (m, 4H), 3.99 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.86 – 1.39 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 578.3 $[M+H]^+$.
345		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.06 – 7.93 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.29 (dq, J = 10.1, 3.5 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.86 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.84 – 1.48 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 553.3 $[M+H]^+$.
346		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 9.29 – 9.15 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.24 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.37 – 6.15 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 – 3.76 (m, 1H), 1.83 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.48 (m, 3H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 554.3 $[M+H]^+$.
347		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.03 – 7.90 (m, 2H), 7.17 (s, 2H), 6.33 – 6.22 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.42 (m, 3H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 587.3 $[M+H]^+$.
348		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.05 – 7.92 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.33 – 6.22 (m, 1H), 4.02 – 3.75 (m, 3H), 1.83 – 1.45 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 604.3 $[M+H]^+$.
349		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.73 – 6.65 (m, 1H), 6.40 – 6.28 (m, 1H), 1.78 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). *물 아래에 숨겨진 메틸렌/메틴 피크. ES/MS *m/z*: 590.3 $[M+H]^+$.
350		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 6.32 – 6.24 (m, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 4H), 1.77 – 1.62 (m, 2H), 1.62 – 1.48 (m, 3H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). *물 아래에 숨겨진 메틸렌/메틴 프로톤. ES/MS *m/z*: 566.3 $[M+H]^+$.

[1512]

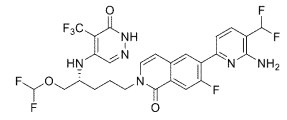
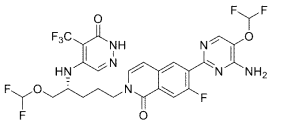
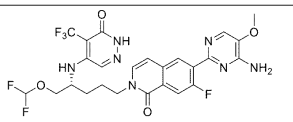
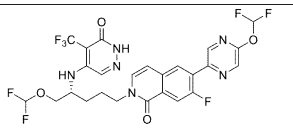
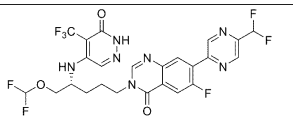
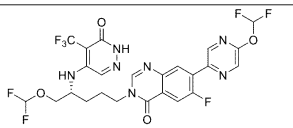
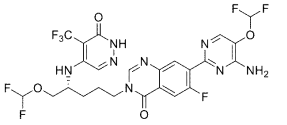
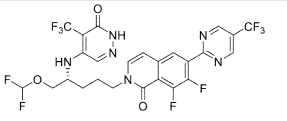
351		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 3H), 1.81 - 1.58 (m, 3H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 583.3 $[M+H]^+$.
352		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.35 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 3H), 1.80 – 1.61 (m, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 583.3 $[M+H]^+$.
353		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.33 – 8.13 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 – 6.71 (m, 1H), 6.39 – 6.08 (m, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 2H), 3.91 – 3.68 (m, 2H), 1.78 – 1.51 (m, 5H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 589.2 $[M+H]^+$.
354		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.07 – 7.95 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 – 7.61 (m, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 1H), 6.43 – 6.32 (m, 1H), 4.07 – 3.97 (m, 3H), 1.83 – 1.64 (m, 3H), 1.60 – 1.49 (m, 1H), 1.23 – 1.10 (m, 3H). ES/MS *m/z*: 555.3 $[M+H]^+$.
355		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.27 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.26 – 8.15 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.15 (m, 1H), 6.84 – 6.72 (m, 1H), 6.34 – 6.18 (m, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 1.83 – 1.45 (m, 6H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 571.3 $[M+H]^+$.
356		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.86 – 7.32 (m, 3H), 7.11 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.32 – 6.24 (m, 1H), 3.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.89 – 3.78 (m, 1H), 1.83 – 1.41 (m, 6H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 586.1 $[M+H]^+$.
357		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (br. s, 2H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.95 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 4.88 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 4.02 – 3.94 (m, 3H), 1.79 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.44 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 546.1 $[M+H]^+$.
358		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (br. s, 2H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.03 – 3.94 (m, 3H), 1.80 – 1.59 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 574.2 $[M+H]^+$.
359		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.64 (br. s, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.33 – 6.23 (m, 1H), 3.94 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.90 – 3.78 (m, 1H), 1.81 – 1.47 (m, 4H), 1.56 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 570.1 $[M+H]^+$.
360		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.34 – 6.22 (m, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.81 – 1.46 (m, 5H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 584.1 $[M+H]^+$.

[1513]

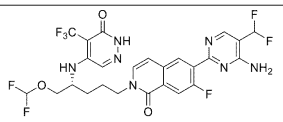
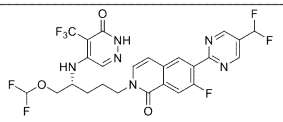
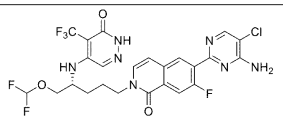
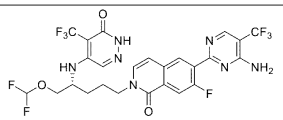
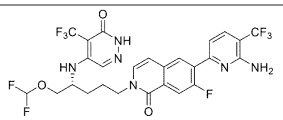
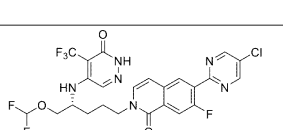
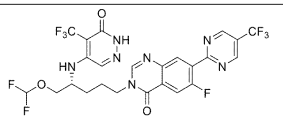
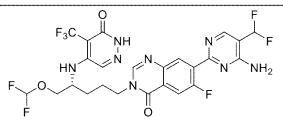
[1514]

361		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.02 – 3.74 (m, 3H), 1.82 – 1.38 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 602.2 $[M+H]^+$.
362		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 – 7.89 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.33 – 6.20 (m, 1H), 3.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 1.64 – 1.45 (m, 4H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 604.1 $[M+H]^+$.
363		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.31 (m, 1H), 4.03 – 3.99 (m, 2H), 1.83 – 1.60 (m, 4H), 1.60 – 1.41 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.14 – 1.10 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 554.3 $[M+H]^+$.
364		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.21 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 9.4, 3.6 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.84 – 1.47 (m, 5H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 585.2 $[M+H]^+$.
365		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.32 (m, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 3H), 1.75 – 1.64 (m, 3H), 1.53 – 1.47 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 504.8 $[M+H]^+$.
366		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.01 – 7.85 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.27 (m, 1H), 4.05 – 3.92 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.78 – 1.45 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 519.2 $[M+H]^+$.
367		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 2H), 7.21 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 6.44 – 6.25 (m, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 2H), 1.83 – 1.61 (m, 3H), 1.61 – 1.41 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ES/MS *m/z*: 571.2 $[M+H]^+$.

[1515] 하기 화합물을 해당 출발 물질로부터 실시예 168에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다.

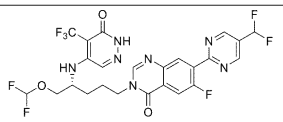
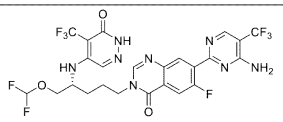
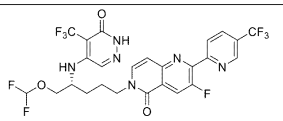
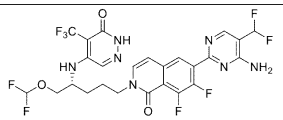
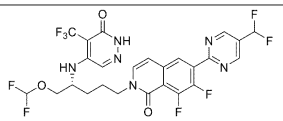
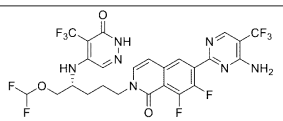
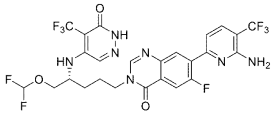
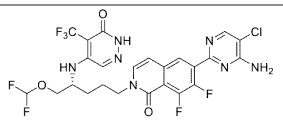
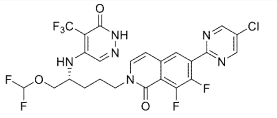
실시예 번호	구조	^{1}H NMR/MS [M+H]$^+$
368		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 – 6.94 (m, 2H), 6.87 – 6.46 (m, 2H), 6.44 – 6.37 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.46 (m, 4H). ES/MS *m/z*: 619.1 [M+H]$^+$.
369		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.20 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.41 (dt, J = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 636.2 [M+H]$^+$.
370		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.33 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 2H), 3.96 – 3.87 (m, 5H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.69 – 1.47 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 600.3 [M+H]$^+$.
371		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.90 – 8.74 (m, 2H), 8.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.00 – 7.58 (m, 4H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.50 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 621.3 [M+H]$^+$.
372		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.23 (d, J = 36.2 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.24 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.37 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.90 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.51 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 606.1 [M+H]$^+$.
373		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.90 – 8.73 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.04 – 7.60 (m, 3H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.56 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 621.9 [M+H]$^+$.
374		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.34 (m, 1H), 3.94 – 3.89 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.54 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 368.1 [M+H]$^+$.
375		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 – 6.45 (m, 2H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 4H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.54 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 641.1 [M+H]$^+$.

[1516]

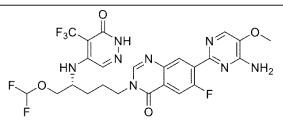
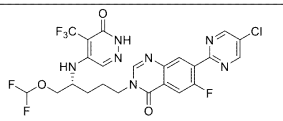
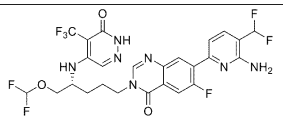
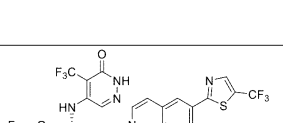
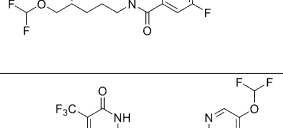
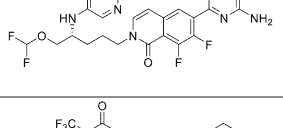
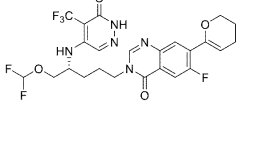
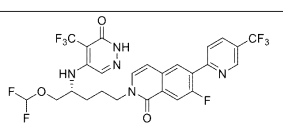
376		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 2H), 7.58 (br s, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.52 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 620.3 $[M+H]^+$.
377		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.87 – 6.45 (m, 2H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 605.3 $[M+H]^+$.
378		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.64 (br s, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 2H). ES/MS *m/z*:604.3 $[M+H]^+$.
379		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.03 – 7.90 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 638.3 $[M+H]^+$.
380		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.50 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 637.3 $[M+H]^+$.
381		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 – 6.46 (m, 2H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.51 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 589.2 $[M+H]^+$.
382		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.43 – 6.36 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.55 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 624.3 $[M+H]^+$.
383		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.59 (br s, 2H), 7.09 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 621.3 $[M+H]^+$.

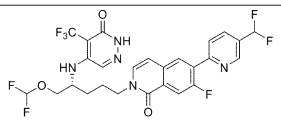
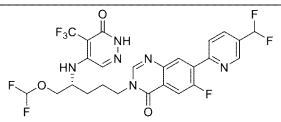
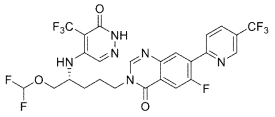
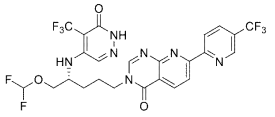
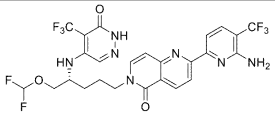
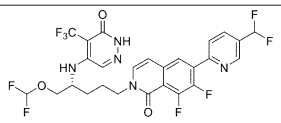
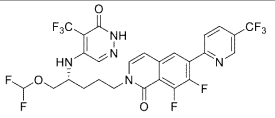
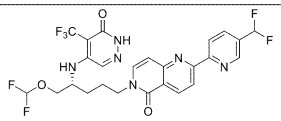
[1517]

[1518]

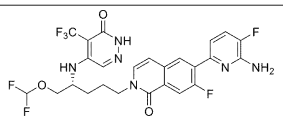
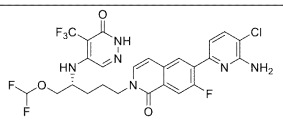
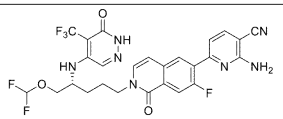
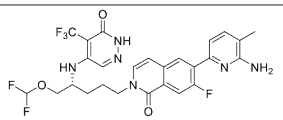
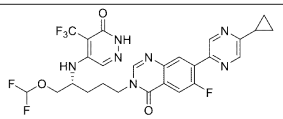
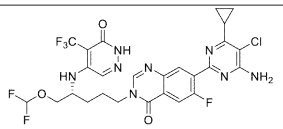
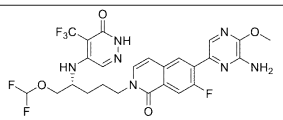
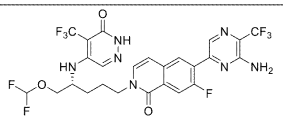
384		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 2H), 1.72 – 1.55 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 606.3 $[M+H]^+$.
385		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.33 – 4.18 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.54 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 639.3 $[M+H]^+$.
386		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.21 – 9.12 (m, 1H), 8.78 – 8.67 (m, 2H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 – 6.44 (m, 2H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.53 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 605.3 $[M+H]^+$.
387		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.04 – 7.90 (m, 2H), 7.57 (br s, 2H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54.1 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 4H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 638.3 $[M+H]^+$.
388		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.27 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.21 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 4.02 – 3.88 (m, 4H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 623.3 $[M+H]^+$.
389		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.04 – 7.94 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.02 – 3.86 (m, 4H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 656.3 $[M+H]^+$.
390		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.01 – 7.88 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (br s, 2H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.52 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 638.3 $[M+H]^+$.
391		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 2H), 7.65 (br s, 3H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.01 – 3.87 (m, 4H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.53 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 622.3 $[M+H]^+$.
392		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.16 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 4H), 1.83 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.53 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 607.0 $[M+H]^+$.

[1519]

393		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 – 7.94 (m, 2H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.54 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 601.1 $[M+H]^+$.
394		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 2H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.54 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 590.1 $[M+H]^+$.
395		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 620.1 $[M+H]^+$.
396		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.79 – 8.72 (m, 1H), 8.66 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.52 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 628.0 $[M+H]^+$.
397		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.42 (m, 3H), 7.21 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 4H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 654.1 $[M+H]^+$.
398		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.43 – 6.35 (m, 1H), 5.67 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.24 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 1.88 (p, J = 6.1 Hz, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.52 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 560.1 $[M+H]^+$.
399		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.21 – 9.14 (m, 1H), 8.41 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.86 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.52 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 622.1 $[M+H]^+$.
400		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 – 7.90 (m, 3H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 5.99 (br s, 2H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.49 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 637.1 $[M+H]^+$.

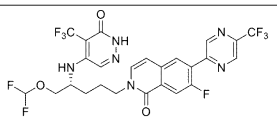
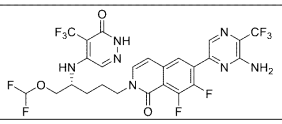
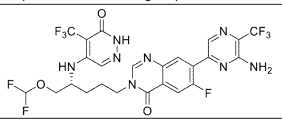
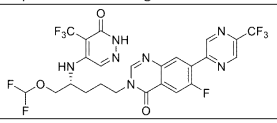
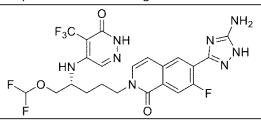
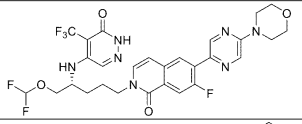
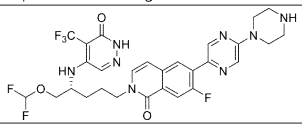
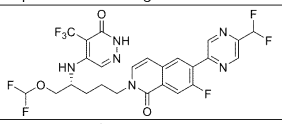
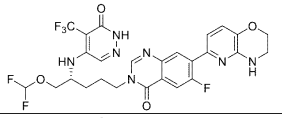
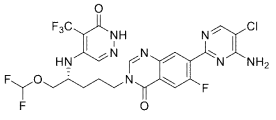
401		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.23 – 8.17 (m, 1H), 8.08 – 7.94 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 55.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.51 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 604.1 $[M+H]^+$.
402		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.26 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.54 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 605.0 $[M+H]^+$.
403		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.46 – 8.38 (m, 2H), 8.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.54 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 623.1 $[M+H]^+$.
404		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.78 – 8.65 (m, 3H), 8.59 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 1H), 4.04 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.89 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.56 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 606.1 $[M+H]^+$.
405		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 6.85 – 6.45 (m, 4H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 4.33 – 4.22 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 3H), 1.69 – 1.54 (m, 3H). ES/MS *m/z*: 620.1 $[M+H]^+$.
406		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.22 (dt, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.01 – 3.89 (m, 4H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.52 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 622.1 $[M+H]^+$.
407		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.02 – 3.86 (m, 4H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.53 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 640.1 $[M+H]^+$.
408		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.99 – 8.94 (m, 1H), 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (dt, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.53 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 587.1 $[M+H]^+$.

[1520]

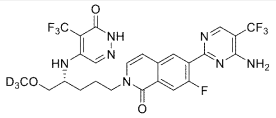
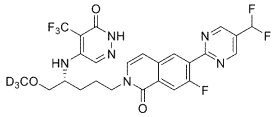
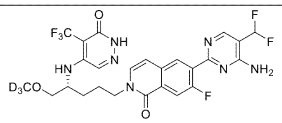
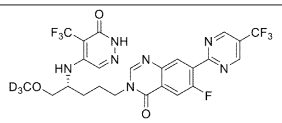
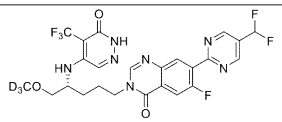
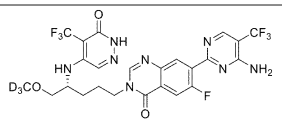
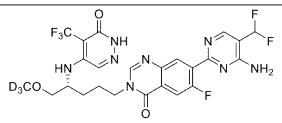
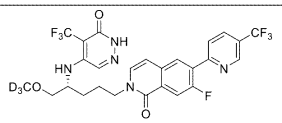
409		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 11.0, 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 – 6.97 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.50 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 587.1 $[M+H]^+$.
410		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.70 – 1.50 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 603.0 $[M+H]^+$.
411		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 – 6.99 (m, 3H), 6.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.50 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 594.1 $[M+H]^+$.
412		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.34 (m, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.85 – 1.67 (m, 2H), 1.69 – 1.50 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 583.1 $[M+H]^+$.
413		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 2H), 6.65 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 2H), 1.19 – 1.09 (m, 2H), 1.09 – 1.01 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 596.2 $[M+H]^+$.
414		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.39 (br. s, 2H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 2H), 1.13 – 1.01 (m, 4H). ES/MS *m/z*: 645.1 $[M+H]^+$.
415		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.01 – 7.87 (m, 2H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.76 – 6.57 (m, 2H), 6.40 (dd, J = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 4.33 – 4.17 (m, 2H), 4.04 – 3.80 (m, 7H), 1.90 – 1.46 (m, 5H). ES/MS *m/z*: 600.2 $[M+H]^+$.
416		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 1H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.60 (hd, J = 13.9, 6.9 Hz, 2H). ES/MS *m/z*: 638.2 $[M+H]^+$.

[1521]

[1522]

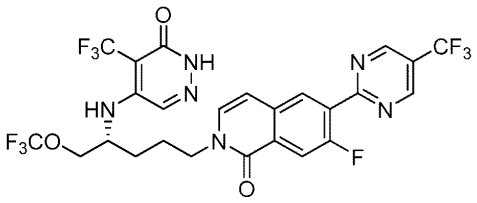
417		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.40 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.55 – 6.30 (m, 1H), 4.90 – 3.59 (m, 6H), 1.88 – 1.44 (m, 4H). ES/MS *m/z*: 623.3 $[M+H]^+$.
418		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (bs, 2H), 6.90 – 6.30 (m, 3H), 4.24 (m, 1H), 4.09 – 3.80 (m, 4H), 1.85 – 1.50 (m, 4H). ES/MS *m/z*: 656.2 $[M+H]^+$.
419		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.03 – 7.92 (m, 2H), 7.17 (bs, 2H), 6.89 – 6.34 (m, 2H), 4.42 – 4.15 (m, 1H), 4.19 – 3.80 (m, 4H), 1.94 – 1.32 (m, 4H). ES/MS *m/z*: 639.2 $[M+H]^+$.
420		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.39 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.22 – 7.80 (m, 2H), 6.98 – 6.27 (m, 2H), 4.60 – 3.56 (m, 5H), 1.72 (m, 4H). ES/MS *m/z*: 624.1 $[M+H]^+$.
421		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.04 – 7.79 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 – 6.45 (m, 2H), 6.40 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.10 – 2.94 (m, 6H), 1.88 – 1.48 (m, 5H). ES/MS *m/z*: 559.1 $[M+H]^+$.
422		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.06 – 7.89 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 – 6.30 (m, 3H), 4.51 – 3.29 (m, 13H), 1.94 – 1.36 (m, 4H). ES/MS *m/z*: 640.2 $[M+H]^+$.
423		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.86 (bs, 2H), 8.75 – 8.48 (m, 2H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.83 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.01 – 6.21 (m, 3H), 4.26 (m, 1H), 3.95 (m, 8H), 3.42 (m, 3H), 1.68 (m, 4H). ES/MS *m/z*: 639.2 $[M+H]^+$.
424		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.36 – 8.98 (m, 2H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.13 – 7.85 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.92 – 6.27 (m, 3H), 4.67 – 3.21 (m, 6H), 1.70 (m, 4H). ES/MS *m/z*: 605.2 $[M+H]^+$.
425		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.87 – 6.27 (m, 2H), 4.37 – 4.15 (m, 3H), 4.06 – 3.18 (m, 6H), 1.88 – 1.50 (m, 5H). ES/MS *m/z*: 612.7 $[M+H]^+$.
426		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.42 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 75.4 Hz, 1H), 6.42 – 6.36 (m, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 605.3 $[M+H]^+$.

[1523] 하기 화합물을 해당 출발 물질로부터 실시예 181에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다.

실시예 번호	구조	^{1}H NMR/MS [M+H]$^+$
427		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.97 – 7.94 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.99 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 2H), 1.74 (t, J = 16.5 Hz, 2H), 1.64 – 1.49 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 605.2 [M+H]$^+$.
428		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.34 – 6.25 (m, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 3H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 572.3 [M+H]$^+$.
429		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 54.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.29 (dq, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 2H), 3.98 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 587.2 [M+H]$^+$.
430		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.29 (dt, J = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.59 (dt, J = 15.7, 7.0 Hz, 2H). ES/MS *m/z*: 591.2 [M+H]$^+$.
431		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.31 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 6.32 – 6.24 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.77 (dt, J = 12.4, 6.8 Hz, 2H), 1.59 (dt, J = 16.9, 7.9 Hz, 2H). ES/MS *m/z*: 5731 [M+H]$^+$.
432		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 6.29 (dd, J = 9.3, 4.1 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 1.75 (dd, J = 15.3, 7.6 Hz, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 606.1 [M+H]$^+$.
433		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 54.1 Hz, 1H), 6.29 (dt, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 588.1 [M+H]$^+$.
434		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.63 – 1.50 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 589.1 [M+H]$^+$.

[1524]

[1525] **실시예 435: (R)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메톡시)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 435

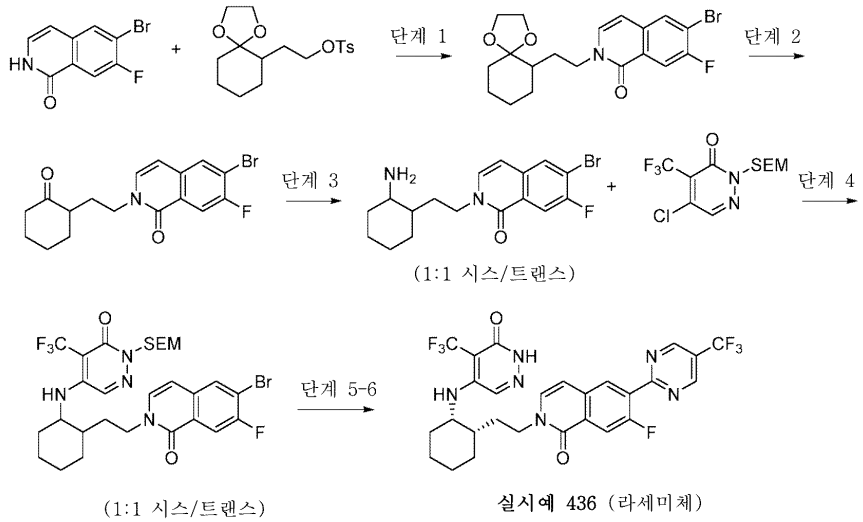
[1526]

[1527] 표제 화합물을 **단계 1**에서 다음과 같이 변경하여, 실시예 135에 기재된 바와 같이 합성하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 10.44 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.27 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.60 – 5.52 (m, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 1H), 4.06 – 4.02 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 3H), 1.78 – 1.72 (m, 2H), 1.60 (d, J = 4.9 Hz, 2H). ES/MS *m/z*: 641.2 [M+H]$^+$.

[1528] **단계 1.** 질소 분위기 하에 무수 EtOAc (1.0 mL) 중의 (2R)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-아이소퀴놀릴]펜탄산 (**실시예 89**, 단계 1 내지 3에 기재된

바와 같이 합성됨) (40.0 mg, 0.09 mmol), 트라이플루오로메탄설폰산은 (70.0 mg, 0.27 mmol), 셀렉트플루오르(Selectfluor)(48.0 mg, 0.14 mmol), 플루오르화칼륨 (21.0 mg, 0.36 mmol)의 혼합물에, 트라이플루오로메틸트라이메틸실란 (38.0 mg, 0.27 mmol) 및 2-플루오로피리딘 (26.0 mg, 0.27 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하여, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, *tert*-부틸 N-[(1R)-4-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-(트라이플루오로메톡시메틸)부틸]카르바메이트를 얻었다. ES/MS *m/z*: 512.9 $[M+H]^{++}$.

[1529] **실시예 436: (*rac*)-7-플루오로-2-(2-((1S,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)에틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



[1530]

[1531] **단계 1**: 2-(2-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-6-일)에틸)-6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온 및 2-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-6-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트를 사용하여, 실시예 1의 단계 2에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS *m/z*: 410.2 $[M+H]^{+}$.

[1532] **단계 2**: 톨루엔 (15.0 mL) 중의 2-(2-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-6-일)에틸)-6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온 (644 mg, 1.57 mmol) 및 피리디늄 *p*-톨루엔설포네이트 (237 mg, 0.942 mmol)의 용액을 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. 냉각 시에, 포화 $NaHCO_3$ 및 아세트산에틸을 첨가하였다. 층을 분리하여, 수층을 아세트산에틸로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 고체를 소량의 아세트산에틸로 트리튜레이션(trituration)하고, 여과하여, 6-브로모-7-플루오로-2-(2-(2-옥소사이클로헥실)에틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 얻었다. ES/MS *m/z*: 366.2 $[M+H]^{+}$.

[1533] **단계 3**: EtOH (15 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-2-(2-(2-옥소사이클로헥실)에틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온 (550 mg, 1.50 mmol) 및 포름산암모늄 (947 mg, 15 mmol)의 용액을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각 시에, 시아노수소화붕소나트륨 (472 mg, 7.5 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 아세트산에틸 및 포화 $NaHCO_3$를 첨가하였다. 층을 분리하여, 수층을 아세트산에틸로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압 하에 농축시켰다. 조제의 2-(2-(2-아미노사이클로헥실)에틸)-6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 얻어, 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다. ES/MS *m/z*: 367.2 $[M+H]^{+}$.

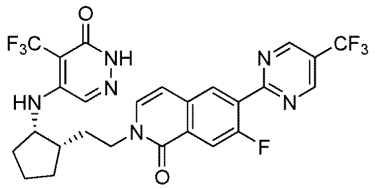
[1534] **단계 4**: 6-브로모-7-플루오로-2-(2-(2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)에틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 2-(2-(2-아미노사이클로헥실)에틸)-6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 5의 단계 7에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS *m/z*: 659.2 $[M+H]^{+}$.

[1535] **단계 5**: 7-플루오로-2-(2-(2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하

이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)에틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을
6-브로모-7-플루오로-2-(2-(2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)에틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 168의 단계 2에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS *m/z*: 727.3 $[M+H]^+$.

[1536] **단계 6**: (*rac*)-7-플루오로-2-(2-((1S,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)에틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 7-플루오로-2-(2-(2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)에틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 사용하여, 실시예 168의 단계 3에 기재된 바와 같이 합성하였다. 시스 부분입체 이성질체를 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제한 후에 분리하였다. ES/MS *m/z*: 597.3; ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.42 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.00 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 5.83 - 5.75 (m, 1H), 4.09 - 3.91 (m, 3H), 1.88 – 1.25 (m, 11H).

[1537] **실시예 437: (*rac*)-7-플루오로-2-(2-((1S,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

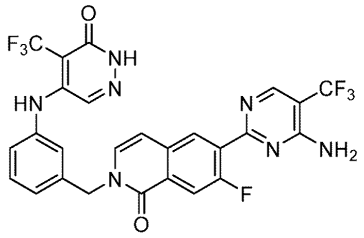


실시예 437 (라세미체)

[1538]

[1539] (*rac*)-7-플루오로-2-(2-((1S,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 2-(1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-6-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 2-(1,4-다이옥사스피로[4.4]노난-6-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트를 사용하여, 실시예 436에 기재된 바와 같이 합성하였다. ES/MS *m/z*: 583.3; ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.42 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.00 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.08 - 5.98 (m, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 1H), 4.11 – 3.89 (m, 2H), 2.16 – 1.43 (m, 9H).

[1540] **실시예 438: 6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)벤질)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



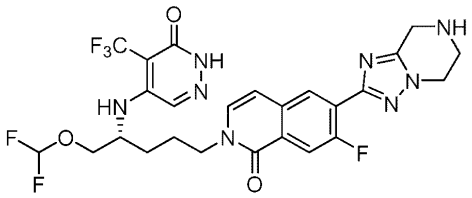
실시예 438

[1541]

[1542] 표제 화합물을 단계 2에서 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 사용하여, 실시예 91에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.67 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.0 ㎐, 1H), 7.98 (d, J = 11.1 ㎐, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.33 – 7.19 (m, 3H), 6.82 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 5.22 (s, 2H). ES/MS *m/z*: 591.7 [M+H].

[1543] **실시예 439: (R)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-2-일)아이소퀴놀**

린-1(2H)-온

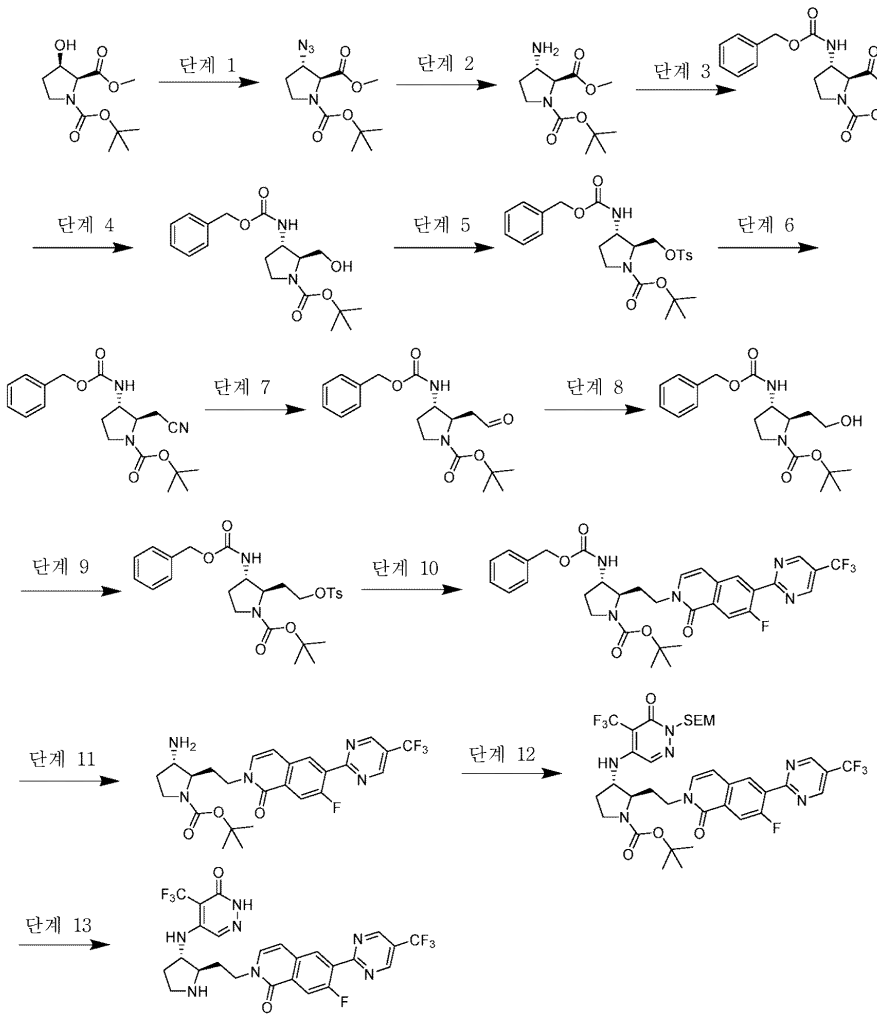


실시예 439

[1544]

[1545] 표제 화합물을 단계 2에서 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 *tert*-부틸 2-브로모-5,6-다이하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-7(8H)-카르복실레이트를 사용하여, 실시예 168에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.64 (s, 2H), 8.34 (d, J = 7.0 ㎐, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.89 – 6.45 (m, 2H), 6.44 – 6.34 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.49 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 4H), 3.79 (m, 2H), 1.87 – 1.45 (m, 4H). ES/MS *m/z*: 598.5 [M+H].

[1546] **실시예 440: (*S*)-6-(5-(다이플루오로메톡시)피리딘-2-일)-8-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온의 제조**



실시예 440

[1547]

[1548] **단계 1.** 100 mL 둥근 바닥 1구 플라스크에, THF (20.0 mL) 중의 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 (2S,3R)-3-하이드록시피롤리딘-1,2-다이카르복실레이트 (3.0 g, 12.0 mmol) 및 PPh_3 (4.8 g, 18.0 mmol)를 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 이 혼합물에 THF (3.0 mL) 중의 다이아이소프로필 아조다이카르복실레이트 (3.6 mL, 18.0 mmol)의 용액, 이어서 THF (3.0 mL) 중의 다이페닐포스포릴 아자이드 (3.9 mL, 18.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 농축시키고, 플래시 크로마

토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc, 이어서 100% DCM → 100% MeOH)로 정제하여, **1-(*tert*-부틸) 2-메틸 (2S,3S)-3-아지도피롤리딘-1,2-다이카르복실레이트**를 얻었다.

[1549] **단계 2.** 100 mL 둥근 바닥 1구 플라스크에, MeOH (15.0 mL) 중의 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 (2S,3S)-3-아지도피롤리딘-1,2-다이카르복실레이트 (2.9 g, 11.0 mmol)를 넣었다. 용액을 N_2로 퍼징한 후에, Pd/C (10%, 340 mg, 0.320 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 하에 실온에서 1 ATM에서 16시간 동안 교반하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 추가의 정제없이 다음 단계로 옮겼다. ES/MS *m/z*: 245.1 [M+H].

[1550] **단계 3.** 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 (2S,3S)-3-아미노피롤리딘-1,2-다이카르복실레이트 (660 mg, 2.7 mmol)와 DIPEA (0.94 mL, 5.4 mmol)의 혼합물에, THF (3.0 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후에, 클로로포름산벤질 (자일렌 중의 50% (v/v), 1.2 mL, 4.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 이 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 실리카 프리패킹된 카트리지에 로딩하고, 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc, 이어서 100% DCM → 100% MeOH)로 정제하여, **1-(tert-부틸) 2-메틸 (2S,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)피롤리딘-1,2-다이카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 379.1 [M+H].

[1551] **단계 4.** 100 mL 둥근 바닥 1구 플라스크에, THF (30 mL) 중의 1-(*tert*-부틸) 2-메틸 (2S,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)피롤리딘-1,2-다이카르복실레이트 (2.7 g, 7.1 mmol)를 넣어, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 이것에 수소화붕소리튬 (THF 중의 2.0 M, 8.9 mL, 18 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 포화 $NaHCO_3$로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc, 이어서 100% DCM → 100% MeOH)로 정제하여, ***tert*-부틸 (2S,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 351.1 [M+H].

[1552] **단계 5.** 100 mL 둥근 바닥 1구 플라스크에, DCM (30 mL) 중의 *tert*-부틸 (2S,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.2 g, 6.3 mmol), 트라이에틸아민 (8.8 mL, 62 mmol), *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (2.4 g, 13 mmol) 및 4-다이메틸아미노피리딘 (77 mg, 0.63 mmol)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc, 이어서 100% DCM → 100% MeOH)로 정제하여, ***tert*-부틸 (2S,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-((토실옥시)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 505.2 [M+H].

[1553] **단계 6.** 100 mL 둥근 바닥 1구 플라스크에, DMSO (35 mL) 중의 *tert*-부틸 (2S,3S)-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-2-(p-톨릴설포닐옥시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.7 g, 5.4 mmol)를 넣었다. 이것에 시안화나트륨 (1.0 g, 21 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 7일간 교반하였다. 그 다음에, 포화 $NaHCO_3$로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc, 이어서 100% DCM → 100% MeOH)로 정제하여, ***tert*-부틸 (2R,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(시아노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 360.1 [M+H].

[1554] **단계 7.** 100 mL 둥근 바닥 1구 플라스크에, DCM (30 mL) 중의 *tert*-부틸 (2R,3S)-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-2-(시아노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.5 g, 4.2 mmol)를 넣고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이것에 수소화다이아이소부틸알루미늄 (DCM 중의 1.0 M, 17 mL, 17 mmol)을 첨가하여, 얻어진 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 주석산칼륨나트륨 염용액으로 켄칭하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 DCM으로 추출하고, 합한 유기층을 수세하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축시켜, 추가의 정제없이 다음 단계로 옮겼다. ES/MS *m/z*: 363.1 [M+H].

[1555] **단계 8.** 100 mL 둥근 바닥 1구 플라스크에, MeOH (15 mL) 중의 *tert*-부틸 (2R,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(2-옥소에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.3 g, 3.6 mmol)를 넣고, 용액을 0℃로 냉각시켰다. 이것에 수소화붕소나트륨 (0.27 g, 7.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 0℃로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc, 이어서 100% DCM → 100% MeOH)로 정제하여, ***tert*-부틸 (2R,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(2-하이드록시에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트**

를 얻었다. ES/MS *m/z*: 365.1 [M+H].

[1556] **단계 9**. 바이알에 DCM (2.0 mL) 중의 *tert*-부틸 (2R,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(2-하이드록시에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (30 mg, 0.082 mmol), 트라이에틸아민 (83 mg, 0.82 mmol), 4-다이메틸아미노피리딘 (0.50 mg, 0.0041 mmol) 및 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (19 mg, 0.099 mmol)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 후에, 실리카 프리패킹된 카트리지에 로딩하고, 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc, 이어서 100% DCM → 100% MeOH)로 정제하여, **tert-부틸 (2R,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(2-(토실옥시)에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 519.2 [M+H].

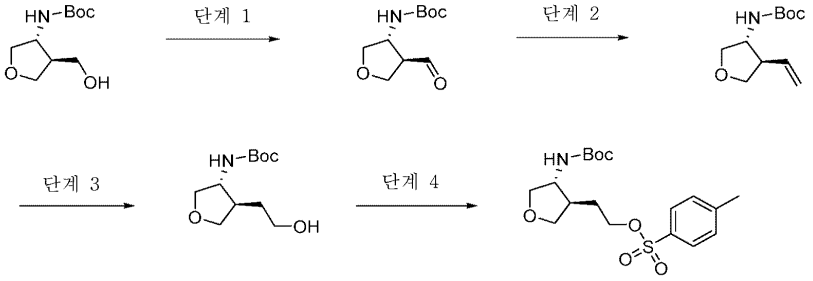
[1557] **단계 10**. 바이알에 DMF (2.0 mL) 중의 *tert*-부틸 (2R,3S)-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-2-[2-(p-톨릴설포닐옥시)에틸]피롤리딘-1-카르복실레이트 (15 mg, 0.029 mmol), 7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 (18 mg, 0.058 mmol) 및 탄산세슘 (28 mg, 0.087 mmol)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하고, 실리카 프리패킹된 카트리지에 로딩하고, 플래시 크로마토그래피 (100% DCM → 100% MeOH)로 정제하여, **tert-부틸 (2R,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(2-(7-플루오로-1-옥소-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 656.4 [M+H].

[1558] **단계 11**. 바이알에 MeOH (2.0 mL) 중의 *tert*-부틸 (2R,3S)-3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-(2-(7-플루오로-1-옥소-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (9.0 mg, 0.014 mmol)를 넣었다. 용액을 N_2로 퍼징한 후에, Pd/C (10%, 2.5 mg, 0.0023 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에, 혼합물을 H_2 하에 실온에서 1 ATM에서 16시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 추가의 정제없이 다음 단계로 옮겼다. ES/MS *m/z*: 656.4 [M+H].

[1559] **단계 12**. 바이알에 DMF (1.0 mL) 중의 *tert*-부틸 (2R,3S)-3-아미노-2-(2-(7-플루오로-1-옥소-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (8.0 mg, 0.015 mmol), 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (6.1 mg, 0.018 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.027 mL, 0.15 mmol)을 넣었다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 후에, 실리카 프리패킹된 카트리지에 로딩하고, 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc, 이어서 100% DCM → 100% MeOH)로 정제하여, **tert-부틸 (2R,3S)-2-(2-(7-플루오로-1-옥소-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 814.3 [M+H].

[1560] **단계 13**. 바이알에 DCM (1 mL) 중의 *tert*-부틸 (2R,3S)-2-(2-(7-플루오로-1-옥소-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (5.0 mg, 0.0061 mmol)를 넣었다. 이것에 TFA (0.0093 mL, 0.12 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, MeOH (1.0 mL)에 재용해시킨 후에, 에틸렌다이아민 (0.0087 mL, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 농축시키고, 역상 크로마토그래피로 정제하여, **7-플루오로-2-(2-((2R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)피롤리딘-2-일)에틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, 메탄올-d4) δ 9.30 (s, 2H), 8.46 (d, J = 7.0 ㎐, 1H), 8.16 (d, J = 11.3 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.88 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.60 – 3.39 (m, 2H), 2.59 – 2.50 (m, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 2.01 (m, 1H). ES/MS m/z: 584.1 [M+H].

[1561] <u>중간체 60: (rac) 2-((3R,4R)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)테트라하이드로푸란-3-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트</u>



중간체 60

[1562]

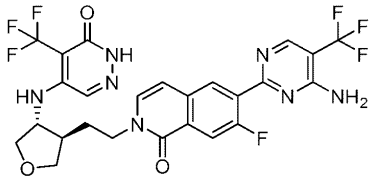
[1563] **단계 1.** 플라스크에서 (*rac*)*tert*-부틸 ((3R,4S)-4-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일)카르바메이트 (2.0 g, 9.2 mmol)를 DCM (30 mL)에 용해시키고, N_2 하에 0℃로 냉각시켰다. DMSO (1.96 mL, 27.6 mmol), 이어서 트라이에틸아민 (3.85 mL, 27.6 mmol)을 첨가한 다음에, 삼산화황 피리딘 복합체 (2.93 g, 18.4 mmol)를 첨가하였다. N_2 라인을 제거하고, 반응물을 서서히 주위 온도에 이르게 하여, 하룻밤 동안 교반하였다. 완료 시에, 물을 첨가하여, 반응물을 NH_4Cl 수용액에 붓고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 농축시키고, 헥산 중의 EtOAc를 용리액으로 사용하고 ELS 검출을 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여, ***(rac)* tert-부틸 ((3R,4R)-4-포르밀테트라하이드로푸란-3-일)카르바메이트**를 무색 오일로서 얻었다. ES/MS *m/z*: 238.1 $[M+Na]^+$.

[1564] **단계 2.** 메틸(트라이페닐)포스포늄 브로마이드 (1.08 g, 3.02 mmol)를 THF (6.0 mL)에 현탁시키고, N_2 하에 빙욕에서 냉각시켰다. NaHMDS (THF 중의 1M 용액; 3.48 mL, 3.48 mmol)를 서서히 첨가하였다. 얻어진 황색 현탁액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 다음에, 다시 0℃로 냉각시켰다. THF (3 mL) 중의 *(rac)* tert-부틸 ((3R,4R)-4-포르밀테트라하이드로푸란-3-일)카르바메이트 (500 mg, 2.32 mmol)의 용액을 조금씩 첨가하였다. 첨가 후에, N_2 라인을 제거하고, 반응물을 주위 온도에 이르게 하여, 하룻밤 동안 교반하였다. 완료 시에, 물을 첨가하여, 반응물을 NH_4Cl 수용액에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세정하여, 농축시키고, 헥산 중의 EtOAc를 용리액으로 사용하고 ELS 검출을 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여, ***(rac)* tert-부틸 ((3R,4R)-4-비닐테트라하이드로푸란-3-일)카르바메이트**를 무색 오일로서 얻었다. ES/MS *m/z*: 236.2 $[M+Na]^+$.

[1565] **단계 3.** 바이알에서 *(rac) tert*-부틸 ((3R,4R)-4-비닐테트라하이드로푸란-3-일)카르바메이트 (370 mg, 1.73 mmol)를 THF (6 mL) 중의 클로로트리스(트라이페닐포스핀)로듐(I) (80 mg, 0.089 mmol)과 배합하여, N_2 하에 0℃로 냉각시켰다. 카테콜보란 (THF 중의 1M 용액; 3.47 mL, 3.47 mmol)을 적가하였다. 첨가 후에, N_2 라인을 제거하고, 반응물을 주위 온도에 이르게 하여, 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 다시 0°C로 냉각시킨 다음에, $NaHCO_3$ 수용액 (3 mL), H_2O_2 (30% 수용액; 1.0 mL) 및 물 (3 mL)로 처리하였다. 반응물을 주위 온도에 이르게 하였다. 완료 시에, 반응물을 $NaHCO_3$ 수용액에 부어, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세정하여, 농축시키고, 헥산 중의 EtOAc를 용리액으로 사용하고 ELS 검출을 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여, ***(rac)* tert-부틸 ((3R,4R)-4-(2-하이드록시에틸)테트라하이드로푸란-3-일)카르바메이트**를 호박색 오일로서 얻었다. ES/MS *m/z*: 254.2 $[M+Na]^+$.

[1566] **단계 4.** *(rac)* tert-부틸 ((3R,4R)-4-(2-하이드록시에틸)테트라하이드로푸란-3-일)카르바메이트를 실시예 1, 단계 1에 따라 처리하여, ***(rac)* 2-((3R,4R)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)테트라하이드로푸란-3-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 408.3 $[M+Na]^+$.

[1567] **실시예 441: (rac) 6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(2-((3R,4R)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)테트라하이드로푸란-3-일)에틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

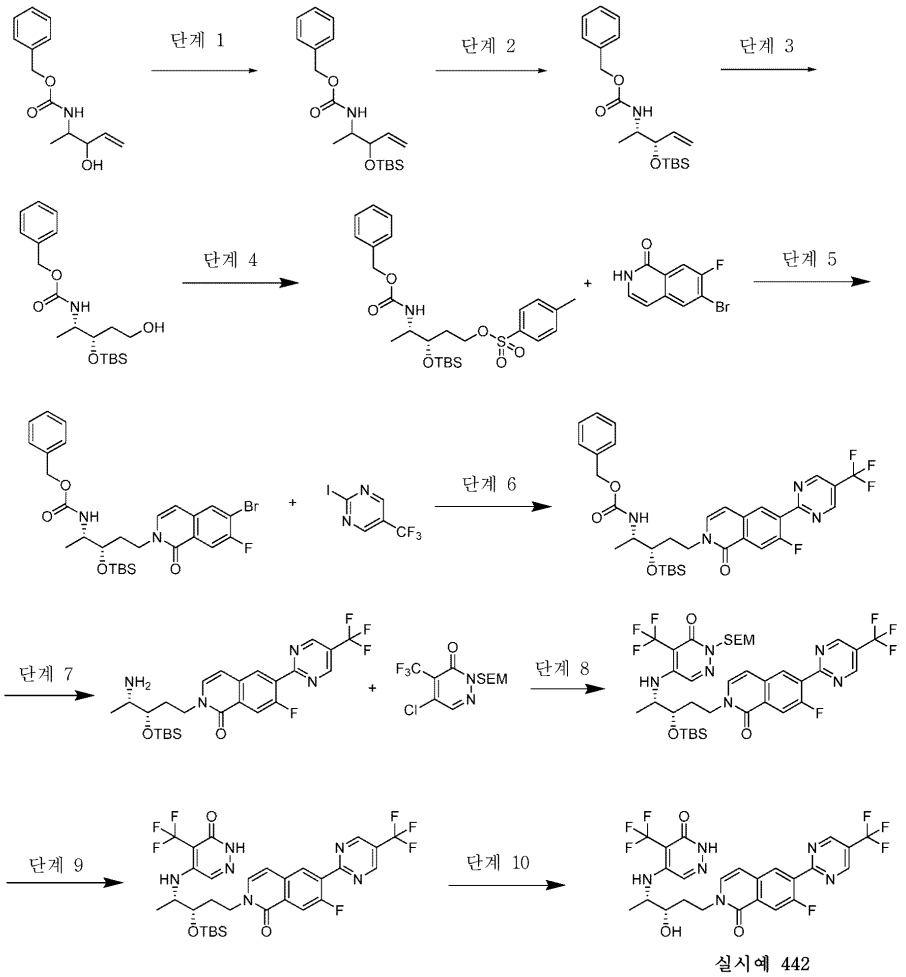


실시예 441

[1568]

[1569] 표제 화합물을 **단계 1**에서 (*rac*) 2-((3R,4R)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)테트라하이드로푸란-3-일)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 및 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 사용하고, **단계 3**에서 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 사용하여, **실시예 17**에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.0 ㎐, 1H), 7.95 (d, J = 11.1 ㎐, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.09 – 6.83 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.65 – 6.58 (m, 1H), 4.24 (p, J = 6.2 ㎐, 1H), 4.09 – 3.91 (m, 4H), 3.55 (dd, J = 8.9, 5.4 ㎐, 1H), 3.46 (dd, J = 8.7, 6.9 ㎐, 1H), 2.38 (td, J = 13.2, 6.4 ㎐, 1H), 1.96 (dq, J = 13.3, 7.0 ㎐, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 600.1 $[M+H]^+$.

[1570] **실시예 442: 7-플루오로-2-((3S,4S)-3-하이드록시-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 442

[1571]

[1572] **단계 1**. 문헌 제제로부터 이성질체 혼합물로서 분리된 벤질 (3-하이드록시펜트-4-엔-2-일)카르바메이트 (17 g, 72.2 mmol)를 THF (119 mL)에 용해시켰다. 이미다졸 (9.84 g, 144 mmol), 이어서 TBSCl (13.0 g, 86.7 mmol)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 반응물을 물 (100 mL)에 부어, DCM (2 × 100 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (100 mL)로 세정하여, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 석유 에테르 중의

EtOAc를 용리액으로 사용하고 ELS 검출을 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여, **벤질 (3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)카르바메이트**를 이성질체 혼합물로서 얻었다. ES/MS *m/z*: 350.2 $[M+H]^+$.

[1573] **단계 2.** 벤질 (3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)카르바메이트를 역상 키랄 prep-SFC (키랄팍 (Chiralpak) AD, MeOH 중의 0.1%NH_3H_2O)로 분리하여, **벤질 ((2S,3S)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 350.2 $[M+H]^+$.

[1574] **단계 3.** 벤질 ((2S,3S)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)카르바메이트를 중간체 60, 단계 3에 사용된 방법에 따라 처리하여, **벤질 ((2S,3S)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-하이드록시펜탄-2-일)카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 368.3 $[M+H]^+$.

[1575] **단계 4.** 벤질 ((2S,3S)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-하이드록시펜탄-2-일)카르바메이트를 실시예 1, 단계 1에 사용된 방법에 따라 처리하여, **(3S,4S)-4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)펜틸 4-메틸벤젠설포네이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 522.2 $[M+H]^+$.

[1576] **단계 5.** (3S,4S)-4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)펜틸 4-메틸벤젠설포네이트를 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 사용하여, 실시예 1, 단계 2에 사용된 방법에 따라 처리하여, **벤질 ((2S,3S)-5-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소아이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)펜탄-2-일)카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 591.2 $[M+H]^+$.

[1577] **단계 6.** 벤질 ((2S,3S)-5-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소아이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)펜탄-2-일)카르바메이트를 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용하여, 실시예 17, 단계 3에 사용된 방법에 따라 처리하였다. XPhos Pd G4 (0.1 equiv)를 할로겐화아릴과 함께 첨가하고, 반응물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여, **벤질 ((2S,3S)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(7-플루오로-1-옥소-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-2(1H)-일)펜탄-2-일)카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 659.3 $[M+H]^+$.

[1578] **단계 7.** EtOH (2 mL) 및 EtOAc (2 mL) 중의 벤질 ((2S,3S)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(7-플루오로-1-옥소-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-2(1H)-일)펜탄-2-일)카르바메이트 (80 mg, 0.121 mmol)의 용액을 N_2로 퍼징된 플라스크에서 10% Pd/C에 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고, N_2로 퍼징한 다음에, H_2로 채워진 벌룬을 장착하여, H_2 분위기 하에서 교반하였다. 완료 시에, 반응물을 배기시키고, N_2로 퍼징한 다음에, 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 농축시켜, **2-((3S,4S)-4-아미노-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻어, 정제없이 다음 단계에 사용하였다. ES/MS *m/z*: 525.3 $[M+H]^+$.

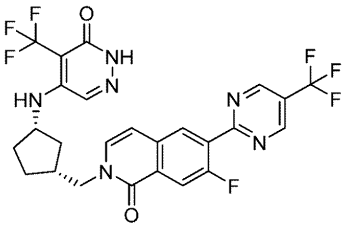
[1579] **단계 8.** 2-((3S,4S)-4-아미노-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 실시예 1, 단계 5에 사용된 방법에 따라 처리하여, **2-((3S,4S)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 817.3 $[M+H]^+$.

[1580] **단계 9.** 2-((3S,4S)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 실시예 1, 단계 6의 조건에 따랐다. 농축시킨 후에, 잔류물을 수성 워크업을 거쳐, 조제의 **2-((3S,4S)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻어, 후속 단계에서 직접 사용하였다. ES/MS *m/z*: 687.3 $[M+H]^+$.

[1581] **단계 10.** 2-((3S,4S)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 (43 mg, 0.062 mmol)을 THF (0.6 mL)에 용해시키고, TBAF (THF 중의 1M 용액; 0.081 mL, 0.081 mmol)로 처리하였다. 1시간 후에, 반응물을 $NaHCO_3$ 수용액에 부어, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세

정하여, 농축시키고, 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, 표제 화합물, **7-플루오로-2-((3S,4S)-3-하이드록시-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.27 – 6.17 (m, 1H), 4.22 – 4.10 (m, 2H), 4.08 – 3.90 (m, 2H), 3.57 (dt, J = 9.5, 3.4 ㎐, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.4 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 573.3 $[M+H]^+$.

[1582] **실시예 443: 7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

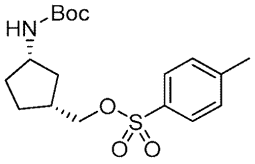


실시예 443

[1583]

[1584] 표제 화합물을 **단계 1**에서 ((1R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 및 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 출발 물질로 하고, **단계 3**에서 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용하여, **실시예 17**에 사용된 방법에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.45 (d, J = 7.2 ㎐, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.58 – 6.50 (m, 1H), 4.18 (dt, J = 15.5, 7.2 ㎐, 1H), 4.06 (dd, J = 13.0, 7.2 ㎐, 1H), 3.97 (dd, J = 13.0, 7.6 ㎐, 1H), 2.50 – 2.37 (m, 1H), 2.16 – 1.95 (m, 2H), 1.78 – 1.61 (m, 2H), 1.60 – 1.41 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 569.3 $[M+H]^+$.

[1585] **중간체 61: ((1R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트**

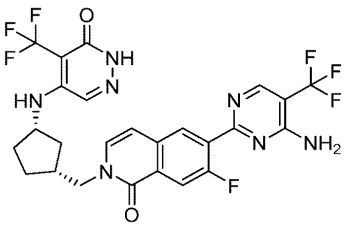


중간체 61

[1586]

[1587] 표제 화합물을 tert-부틸 N-[(1S,3R)-3-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]카르바메이트를 출발 물질로 하여, 실시예 1, 단계 1에 따라 제조하여, **((1R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 392.2 $[M+Na]^+$.

[1588] **실시예 444: 6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



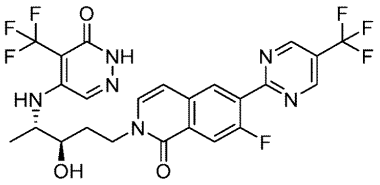
실시예 444

[1589]

[1590] 표제 화합물을 **단계 1**에서 ((1R,3S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트

및 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 출발 물질로 하고, **단계 3**에서 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 사용하여, **실시예 17**에 사용된 방법에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.0 ㎐, 1H), 7.97 (d, J = 11.1 ㎐, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.37 – 7.21 (br. m, 2H), 7.52 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.59 – 6.50 (m, 1H), 4.17 (h, J = 7.7 ㎐, 1H), 4.05 (dd, J = 13.0, 7.2 ㎐, 1H), 3.96 (dd, J = 13.0, 7.6 ㎐, 1H), 2.42 (dt, J = 14.7, 7.3 ㎐, 1H), 2.16 – 1.95 (m, 2H), 1.78 – 1.60 (m, 2H), 1.60 – 1.40 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 584.3 $[M+H]^+$.

[1591] **실시예 445: 7-플루오로-2-((3R,4S)-3-하이드록시-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

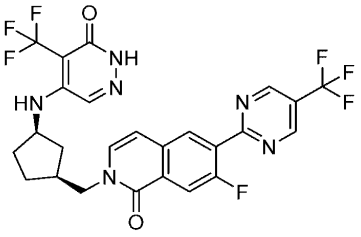


실시예 445

[1592]

[1593] 표제 화합물을 단계 2로부터 분리된 벤질 ((2S,3R)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)펜트-4-엔-2-일)카르바메이트를 사용하여, 실시예 442의 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.32 – 6.21 (m, 1H), 4.17 (ddd, J = 13.3, 8.2, 5.2 ㎐, 1H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.4 ㎐, 3H). ES/MS *m/z*: 573.3 $[M+H]^+$.

[1594] **실시예 446: 7-플루오로-2-(((1S,3R)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

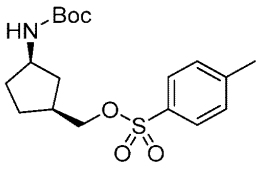


실시예 446

[1595]

[1596] 표제 화합물을 **단계 1**에서 ((1S,3R)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 및 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 출발 물질로 하고, **단계 3**에서 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 사용하여, **실시예 17**에 사용된 방법에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.47 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.45 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.89 (s, 1H), .55 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.59 – 6.51 (m, 1H), 4.18 (h, J = 7.7 ㎐, 1H), 4.06 (dd, J = 13.0, 7.2 ㎐, 1H), 3.97 (dd, J = 12.8, 7.6 ㎐, 1H), 2.50 – 2.37 (m, 1H), 2.16 – 1.95 (m, 2H), 1.89 – 1.61 (m, 2H), 1.60 – 1.38 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 569.3 $[M+H]^+$.

[1597] 중간체 62: ((1S,3R)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트

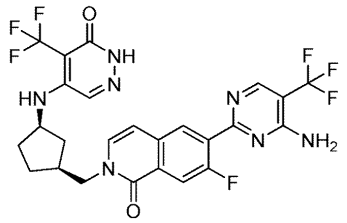


중간체 62

[1598]

[1599] 표제 화합물을 *tert*-부틸 N-[(1R,3S)-3-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]카르바메이트를 출발 물질로 하여, 실시예 1, 단계 1에 따라 제조하여, **((1S,3R)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 392.1 $[M+Na]^+$.

[1600] 실시예 447: 6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1S,3R)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온

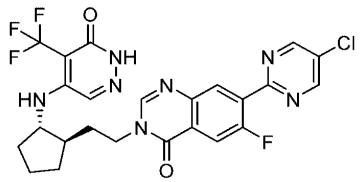


실시예 447

[1601]

[1602] 표제 화합물을 **단계 1**에서 ((1S,3R)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 및 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 출발 물질로 하고, **단계 3**에서 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 사용하여, **실시예 17**에 사용된 방법에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.10 – 7.37 (m, 3H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.59 – 6.51 (m, 1H), 4.21 – 4.14 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.16 – 1.95 (m, 2H), 1.88 – 1.60 (m, 2H), 1.60 – 1.38 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 584.3 $[M+H]^+$.

[1603] 실시예 448: 7-(5-클로로피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)퀴나졸린-4(3H)-온



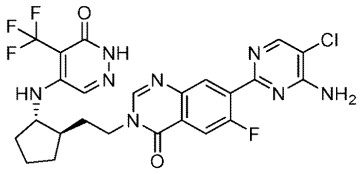
실시예 448

[1604]

[1605] 표제 화합물을 **단계 1**에서 2-((1R,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 및 7-브로모-6-플루오로-1H-퀴나졸린-4-온을 사용하고, **단계 3**에서 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 2,5-다이클로로피리미딘을 사용하여, **실시예 17**에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 6.52 – 6.43 (m, 1H), 4.09 – 3.93 (m, 2H), 3.85 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.10 – 1.85 (m, 4H), 1.73 – 1.58 (m, 3H), 1.57 – 1.44 (m, 1H), 1.29 (dq, J = 12.0, 8.6, 8.2 Hz, 1H). ES/MS *m/z*: 550.1 $[M+H]^+$.

[1606] 실시예 449: 7-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메

틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)퀴나졸린-4(3H)-온

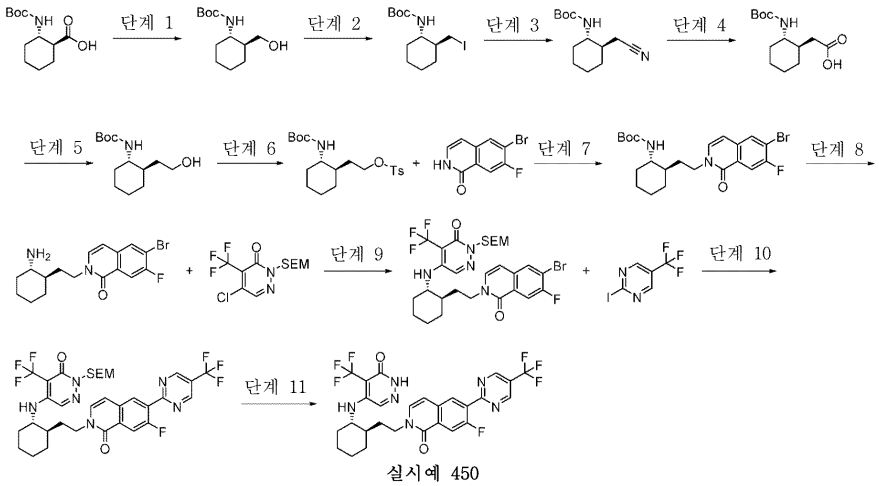


실시예 449

[1607]

[1608] 표제 화합물을 **단계 1**에서 2-((1R,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 및 7-브로모-6-플루오로-1H-퀴나졸린-4-온을 사용하고, **단계 3**에서 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 tert-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-(2,5-다이클로로피리미딘-4-일)카르바메이트를 사용하여, **실시예 17**에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.84 – 7.19 (m, 2H), 6.56 – 6.41 (m, 1H), 4.09 – 3.94 (m, 3H), 2.06 – 1.86 (m, 4H), 1.74 – 1.58 (m, 3H), 1.57 – 1.45 (m, 1H), 1.35 – 1.21 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 565.1 $[M+H]^+$.

[1609] **실시예 450: 7-플루오로-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]에틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온의 제조**



실시예 450

[1610]

[1611] **단계 1.** 플라스크에 THF (40 mL) 중의 (1S,2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)사이클로헥산카르복실산 (2000 mg, 8.2 mmol) 및 트라이에틸아민 (3.4 mL, 24.7 mmol)을 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 질소 분위기 하에 두었다. 이 용액에 클로로포름산에틸 (1.2 mL, 12.3 mmol)을 첨가하고, 반응물을 0℃에서 30분간 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 여과하여, 침전된 트라이에틸아민 하이드로클로라이드를 제거하였다. 혼합 무수물을 함유하는 여과액을 10℃로 유지된 20% THF 수용액 (10.0 mL) 중의 수소화붕소나트륨 (933 mg, 24.7 mmol)의 교반 현탁액에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 30분간 교반한 후에, 포화 NH_4Cl 수용액을 서서히 첨가하여 켄칭하였다. 그 다음에, 혼합물을 EtOAc로 추출하여, 2M NaOH 용액으로 세정하고, 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **tert-부틸 N-[(1S,2S)-2-(하이드록시메틸)사이클로헥실]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: m/z 230.08 $[M+H]^+$.

[1612] **단계 2.** 요오드 (2.02 g, 7.96 mmol)를 DCM (27 ml) 중의 트라이페닐포스핀 (2.09 g, 7.96 mmol) 및 이미다졸 (0.542 g, 7.96 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 용액이 형성될 때까지 실온에서 교반한(30분) 다음에, *tert*-부틸 N-[(1S,2S)-2-(하이드록시메틸)사이클로헥실]카르바메이트 (1.522 g, 6.64 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 여과하고, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 포화 아황산수소나트륨 수용액, 이어서 염수로 세정하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 용리액으로 EtOAc/헥산 (0 → 100%)의 구배를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1S,2S)-2-(요오도메틸)사이클로헥실]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: m/z 340.02

$[M+H]^+$.

[1613] **단계 3.** 실온에서 아세토니트릴 (53.0 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[(1S,2S)-2-(요오도메틸)사이클로헥실]카르바메이트 (1841 mg, 5.43 mmol)의 현탁액에, *n*-Bu_4NCN을 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 물로 희석하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세정한 다음에, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켜, ***tert*-부틸 N-[(1S,2R)-2-(시아노메틸)사이클로헥실]카르바메이트**를 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. ES/MS: m/z 239.09 $[M+H]^+$.

[1614] **단계 4.** NaOH 수용액 (5.12 g, 128 mmol, 6 M)을 EtOH (21 ml) 중의 *tert*-부틸 N-[(1S,2R)-2-(시아노메틸)사이클로헥실]카르바메이트 (1290 mg, 5.41 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 하룻밤 동안 80℃로 가열하였다. 완료 시에 반응물을 EtOAc로 희석하고, 추출하였다. 그 다음에, 수상을 6 M HCl로 pH 4 내지 5로 산성화시키고, EtOAc (2×100 mL)로 추출하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켜, **2-[(1R,2S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)사이클로헥실]아세트산**을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. ES/MS: m/z 258.09 $[M+H]^+$.

[1615] **단계 5.** 플라스크에 THF (16.0 mL) 중의 2-[(1R,2S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)사이클로헥실]아세트산 (833 mg, 3.24 mmol) 및 트라이에틸아민 (1.35 mL, 9.71 mmol)을 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 질소 분위기 하에 두었다. 이 용액에 클로로포름산에틸 (0.47 mL, 4.86 mmol)을 첨가하고, 반응물을 0℃에서 30분간 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 여과하여, 침전된 트라이에틸아민 하이드로클로라이드를 제거하였다. 혼합 무수물을 함유하는 여과액을 10℃로 유지된 20% THF 수용액 (10.0 mL) 중의 수소화붕소나트륨 (367 mg, 9.71 mmol)의 교반 현탁액에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 30분간 교반한 후에, 1 N HCl로 pH 약 4로 산성화시켰다. 그 다음에, 혼합물을 EtOAc로 추출하여, 2M NaOH 용액으로 세정하고, 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1S,2R)-2-(2-하이드록시에틸)사이클로헥실]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: m/z 244.14 $[M+H]^+$.

[1616] **단계 6.** 0℃에서 다이클로로메탄 (18 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(1S,2R)-2-(2-하이드록시에틸)사이클로헥실]카르바메이트 (445 mg, 1.83 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.7 ml, 5.49 mmol)의 교반 용액에, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (558 mg, 2.93 mmol), DMAP (13.2 mg, 0.1 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 하룻밤 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 물로 희석하고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 잔류물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, **2-[(1R,2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)사이클로헥실]에틸 4-메틸벤젠설포네이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 398.18 $[M+H]^+$.

[1617] **단계 7.** DMF (12 mL) 중의 6-브로모-2H-아이소퀴놀린-1-온 (360.0 mg, 1.49 mmol)과 2-[(1R,2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)사이클로헥실]에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (537 mg, 1.35 mmol)의 혼합물에, Cs_2CO_3 (880 mg, 2.70 mmol)를 첨가하여, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 EtOAc로 희석하여, 수세하고, 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조잔류물을 헥산 중의 EA 0-100%로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1S,2R)-2-[2-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)에틸]사이클로헥실]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: m/z 469.10 $[M+H]^+$.

[1618] **단계 8.** 실온에서 다이클로로메탄 (4 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(1S,2R)-2-[2-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)에틸]사이클로헥실]카르바메이트 (207 mg, 0.443 mmol)의 용액에, 트라이플루오로아세트산 (0.67 mL, 8.86 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 용매를 감압 하에 제거하여, **2-(2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실)에틸)-6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻어, 추가의 정제없이 사용하였다. ES/MS: *m/z* 369.67 $[M+H]^+$.

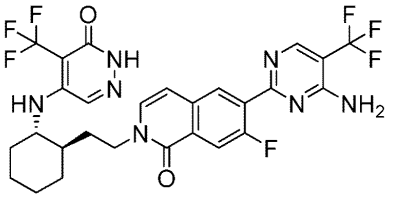
[1619] **단계 9.** DMF (4.0 mL) 중의 2-(2-((1R,2S)-2-아미노사이클로헥실)에틸)-6-브로모-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온 (213 mg, 0.443 mmol), 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (432 mg, 1.18 mmol) 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.90 mL, 5.22 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 반응물을 EtOAc로 희석하여, 수세하고, 염수로 세정하여, $MgSO_4$로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조잔류물을 헥산 중의 EtOAc 0-100%로 용리하는 컬럼 크로마토그래

피를 사용하여 정제하여, **6-브로모-7-플루오로-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]에틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 660.33 $[M+H]^+$.

[1620] **단계 10.** 바이알에 다이옥산 (2 mL) 중의 메틸 6-브로모-7-플루오로-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]에틸]아이소퀴놀린-1-온 (75 mg, 0.114 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체 (10 mg, 0.014 mmol), 아세트산칼륨 (33.5 mg, 0.341 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (43.3 mg, 0.171 mmol)을 넣었다. 혼합물을 건조 질소로 버블링하고, 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 2 M 탄산나트륨 수용액 (0.125 mL, 0.249 mmol), 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (46.7 mg, 0.171 mmol) 및 CataCXIum Pd G4 (8 mg, 0.011 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 건조 질소 가스로 버블링하고, 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하여, 셀라이트® 플러그를 통해 여과하였다. 휘발성 물질을 진공 중에서 증발시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **7-플루오로-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]에틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 727.21 $[M+H]^+$.

[1621] **단계 11.** 바이알에 DCM (5 mL) 중의 7-플루오로-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]에틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (82.6 mg, 0.114 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 (0.3 mL, 3.98 mmol)을 넣었다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음에, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조생성물을 메탄올 (5 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (0.266 mL, 3.98 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 15분간 교반한 다음에, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조생성물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **7-플루오로-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]에틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.38 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.42 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.41 – 6.26 (m, 1H), 4.02 – 3.99 (m, 2H), 3.63 – 3.45 (m, 1H), 2.03 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.72 – 1.56 (m, 3H), 1.55 – 1.44 (m, 1H), 1.44 – 1.30 (m, 2H), 1.25 – 1.01 (m, 2H). ES/MS *m/z* : 597.3 $[M+H]^+$.

[1622] **실시예 451: 6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]에틸]아이소퀴놀린-1-온**

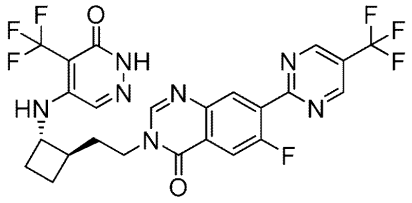


실시예 451

[1623]

[1624] 표제 화합물을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 사용하여, 실시예 450에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.48 – 6.23 (m, 1H), 4.12 – 3.89 (m, 2H), 3.63 – 3.45 (m, 1H), 2.03 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.73 – 1.56 (m, 3H), 1.53 – 1.30 (m, 3H), 1.23 – 1.04 (m, 2H). ES/MS *m/z* : 612.3 $[M+H]^+$.

[1625] **실시예 452: 6-플루오로-3-[2-[(1R,2S)-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로부틸]에틸]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]퀴나졸린-4-온**

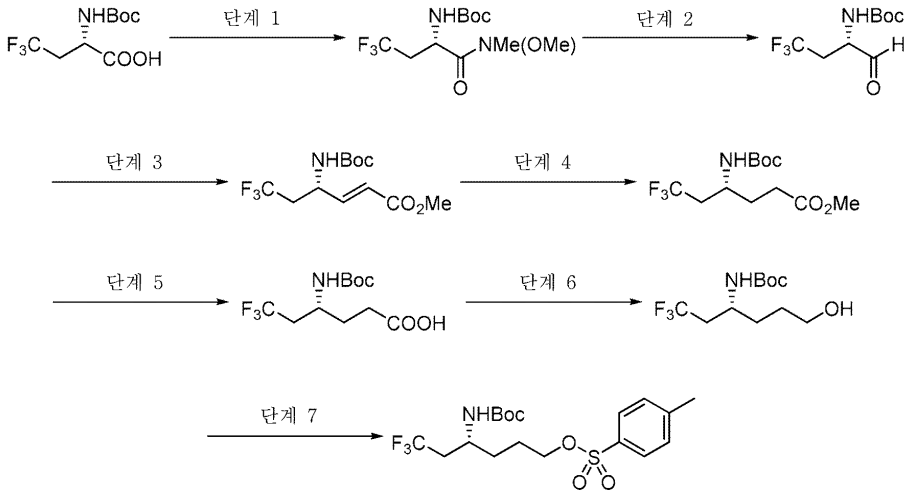


실시예 452

[1626]

[1627] 표제 화합물을 (1S,2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)사이클로헥산카르복실산 대신에 (1S,2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)사이클로부탄카르복실산을 사용하고, 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 7-브로모-6-플루오로-3H-퀴나졸린-4-온을 사용하여, 실시예 450에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.49 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.92 – 6.77 (m, 1H), 4.08 – 3.86 (m, 3H), 2.66 – 2.52 (m, 1H), 2.34 – 2.19 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 3H), 1.40 – 1.21 (m, 1H). ES/MS *m/z* : 570.3 $[M+H]^{+}$.

[1628] **중간체 63: (*R*)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-6,6,6-트라이플루오로헥실 4-메틸벤젠설포네이트의 제조**



중간체 63

[1629]

[1630] **단계 1.** 바이알에 (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-4,4,4-트라이플루오로부탄산 (2.73 g, 10.6 mmol) 및 THF (16.0 mL)를 넣었다. 1,1'-카르보닐다이이미다졸 (1.70 g, 10.5 mmol)을 10분간에 걸쳐서 조금씩 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, DMF (4.0 mL) 중의 *N*,*O*-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.932 g, 9.55 mmol) 및 DIPEA (1.66 mL, 9.55 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 다음에, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 1 M HCl 수용액 (2 × 50 mL), 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (2 × 50 mL) 및 염수 (50.0 mL)로 세정하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시켜, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, ***tert*-부틸 (S)-(4,4,4-트라이플루오로-1-(메톡시(메틸)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트**를 얻었다.

[1631] **단계 2.** 0℃에서 200 mL 둥근 바닥 플라스크에, Et_2O (30 mL) 중의 $LiAlH_4$ (0.444 g, 11.7 mmol)를 첨가하고, 내부 온도가 5℃를 초과하지 않도록 Et_2O (20 mL) 중의 *tert*-부틸 (S)-(4,4,4-트라이플루오로-1-(메톡시(메틸)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (2.56 g, 10.6 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분간 교반하고, EtOAc (20.0 mL), 이어서 5% 황산수소칼륨 수용액 (20 mL)을 적가하여 켄칭하고, 내부 온도를 5℃ 미만으로 유지하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 1 M HCl 수용액 (2 × 40 mL), 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (2 × 40 mL) 및 염수 (40 mL)로 세정하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시켜, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜, ***tert*-부틸 (S)-(4,4,4-트라이플루오로-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트**를 얻었다.

[1632] **단계 3.** 바이알에 Et_2O (45 mL) 중의 메틸 (트라이페닐포스포라닐리덴)아세테이트 (4.26 g, 12.7 mmol) 및

tert-부틸 (S)-(4,4,4-트라이플루오로-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (2.56 g, 10.6 mmol)를 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 용액을 진공 중에서 농축시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여, **메틸 (*S,E*)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-6,6,6-트라이플루오로헥스-2-에노에이트**를 얻었다.

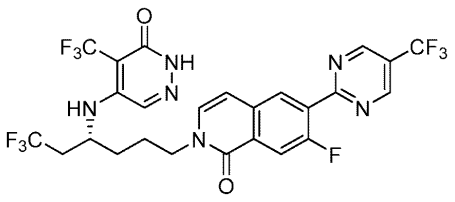
[1633] **단계 4.** 200 mL 둥근 바닥 플라스크에, EtOH (25 mL) 중의 메틸 (*S,E*)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-6,6,6-트라이플루오로헥스-2-에노에이트 (8.11 mg, 2.73 mmol) 및 C 상의 10% Pd (290 mg)를 넣었다. 반응물을 수소 벌룬 하에 놓고, 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트®로 여과하여, 아세트산에틸 (2 × 30 mL)로 린스하고, 농축시켜, **메틸 (R)-4-((*tert* 부톡시카르보닐)아미노)-6,6,6-트라이플루오로헥사노에이트**를 얻었다.

[1634] **단계 5.** 바이알에 5:2 메탄올/물 (20 mL) 중의 메틸 (R)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-6,6,6-트라이플루오로헥사노에이트 (816 mg, 2.73 mmol) 및 수산화나트륨 (545 mg, 13.6 mmol)을 넣었다. 용액을 1시간 동안 교반한 다음에, 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (2 × 50 mL)으로 세정하였다. 수용액을 1M HCl로 pH = 4로 산성화시킨 다음에, DCM (3 × 50 mL)으로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 $MgSO_4$로 건조시켜, 여과하고, 농축시켜, **(*R*)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-6,6,6-트라이플루오로헥산산**을 얻었다.

[1635] **단계 6.** 바이알에 (*R*)-4-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-6,6,6-트라이플루오로헥산산 (861 mg, 3.02 mmol), 트라이에틸아민 (0.421 mL, 3.02 mmol) 및 THF (30.0 mL)를 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 질소 분위기 하에 두었다. 이 용액에 클로로포름산에틸 (0.289 mL, 3.02 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 30분간 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 여과하여, 침전된 트라이에틸아민 하이드로클로라이드를 제거하였다. 혼합 무수물을 함유하는 여과액을 10℃로 유지된 20% THF 수용액 (10.0 mL) 중의 수소화붕소나트륨 (343 mg, 9.05 mmol)의 교반 현탁액에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 30분간 교반한 후에, 1 N HCl로 pH 약 4로 산성화시켰다. 그 다음에, 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하여, 2M NaOH 용액으로 세정하고, 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **tert-부틸 (R)-(1,1,1-트라이플루오로-6-하이드록시헥산-3-일)카르바메이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 215.9 [M-*t*Bu+1]

[1636] **단계 7.** 바이알에 DCM (8.0 mL) 중의 *tert*-부틸 (R)-(1,1,1-트라이플루오로-6-하이드록시헥산-3-일)카르바메이트 (436 mg, 1.61 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.448 mL, 3.21 mmol)을 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (337 mg, 1.77 mmol) 및 몇 개의 DMAP 결정을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반한 다음에, 물로 켄칭하고, EtOAc (50 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **(R)-(1,1,1-트라이플루오로-6-(토실옥시)헥산-3-일)카르밤산**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 370.1 [M+H]

[1637] **실시예 453: (*R*)-7-플루오로-2-(6,6,6-트라이플루오로-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



[1638] 실시예 453

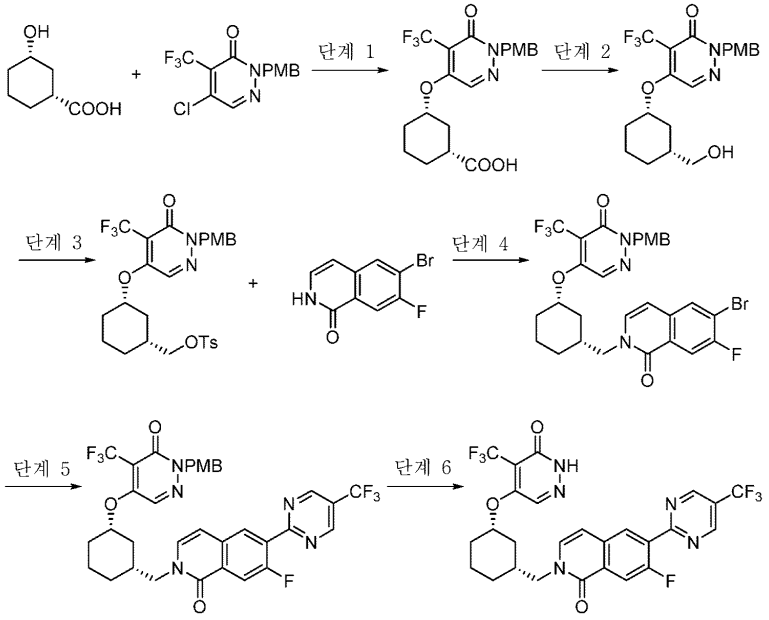
[1639] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1640] **단계 1.** 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하고, (*R*)-4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-6,6,6-트라이플루오로헥실 4-메틸벤젠설포네이트를 [(4*S*)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 사용하였다.

[1641] **단계 3.** 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 20 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.51 (s, 1H), 9.48 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H),

8.03 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.62 – 6.52 (m, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 1H), 4.07 – 3.89 (m, 1H), 2.90 – 2.67 (m, 1H), 2.68 – 2.46 (m, 1H), 1.85 – 1.46 (m, 3H). ES/MS *m/z*: 625.3 [M+H].

[1642] **실시예 454: 7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)옥시)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온의 합성**



실시예 454

[1643]

[1644] **단계 1.** 실온에서 바이알에 MTBE (1.50 mL) 및 KOtBu (374 mg, 3.33 mmol)를 첨가하였다. DMF (1.50 mL) 중의 (1R,3S)-3-하이드록시사이클로헥산카르복실산 (200 mg, 1.39 mmol)의 용액을 적가하여, 30분간 교반하고, 이 시점에서 5-클로로-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-온 (442 mg, 1.39 mmol)을 한 번에 첨가하여, 16시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 반응물을 물(50 mL)로 희석하고, 1M HCl을 사용하여 pH 약 5로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc (3 × 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 회전 증발로 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의 0-100% EtOAc)로 정제하여, **(1R,3S)-3-[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]옥시사이클로헥산카르복실산**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 427.1 [M+1]

[1645] **단계 2.** 바이알에 (1R,3S)-3-[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]옥시사이클로헥산카르복실산 (515 mg, 1.21 mmol), 트라이에틸아민 (0.185 mL, 1.33 mmol) 및 THF (12.0 mL)를 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 질소 분위기 하에 두었다. 이 용액에 클로로포름산에틸 (0.116 mL, 1.21 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 30분간 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 여과하여, 침전된 트라이에틸아민 하이드로클로라이드를 제거하였다. 혼합 무수물을 함유하는 여과액을 10℃로 유지된 20% THF 수용액 (10.0 mL) 중의 수소화붕소나트륨 (137 mg, 3.62 mmol)의 교반 현탁액에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 30분간 교반한 후에, 1 N HCl로 pH 약 4로 산성화시켰다. 그 다음에, 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **5-[(1S,3R)-3-(하이드록시메틸)사이클로헥속시]-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 413.1 [M+1]

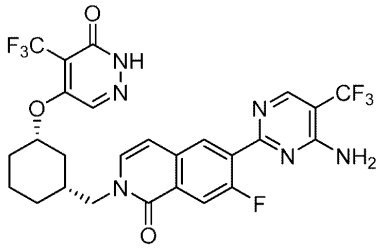
[1646] **단계 3.** 바이알에 DCM (5 mL) 중의 tert-부틸 5-[(1S,3R)-3-(하이드록시메틸)사이클로헥속시]-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-4-(트라이플루오로메틸)피리다진-3-온 (260 mg, 0.63 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.176 mL, 1.26 mmol)을 넣었다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (144 mg, 0.76 mmol) 및 몇 개의 DMAP 결정을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반한 다음에, 물로 켄칭하고, EtOAc (50 mL × 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **[(1R,3S)-3-[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]옥시사이클로헥실]메틸 4-메틸벤젠설포네이트**를 얻었다. ES/MS *m/z*: 567.1 [M+H]

[1647] **단계 4.** 바이알에 DMF (2 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 (133 mg, 0.55 mmol), [(1R,3S)-3-[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]옥시사이클로헥실]메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (312 mg, 0.55 mmol) 및 탄산세슘 (358 mg, 1.01 mmol)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 물로 켄칭하고, EtOAc (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **6-브로모-7-플루오로-2-[[(1R,3S)-3-[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]옥시사이클로헥실]메틸]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 638.0 $[M+2+H]^+$.

[1648] **단계 5.** 바이알에 다이옥산 (2 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-2-[[(1R,3S)-3-[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]옥시사이클로헥실]메틸]아이소퀴놀린-1-온 (100 mg, 0.157 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체 (25.7 mg, 0.031 mmol), 아세트산칼륨 (46.3 mg, 0.471 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (60 mg, 0.236 mmol)을 넣었다. 혼합물을 15분간 탈가스하고, 80℃로 가열하여, 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켜, cataCXium Pd G4 (23.3 mg, 0.031 mmol)를 첨가한 후에, 2 M 탄산나트륨 수용액 (0.24 mL, 0.471 mmol) 및 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (65 mg, 0.236 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에, 반응물을 80℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 완료 시에, 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 조생성물을 얻어, 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의 0-100% EtOAc)로 정제하여, **[2-[7-플루오로-2-[[(1R,3S)-3-[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]옥시사이클로헥실]메틸]-1-옥소-6-아이소퀴놀릴]피리미딘-5-일]**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 704.3 [M+H]

[1649] **단계 6.** 바이알에 [2-[7-플루오로-2-[[(1R,3S)-3-[1-[(4-메톡시페닐)메틸]-6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]옥시사이클로헥실]메틸]-1-옥소-6-아이소퀴놀릴]피리미딘-5-일] (111 mg, 0.18 mmol), 트라이플루오로아세트산 (6 mL) 및 트라이플루오로메탄설폰산 (몇 방울)을 첨가하였다. 완료 시에, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 용액 (50 mL)에 조심스럽게 부었다. 혼합물을 EtOAc (3 × 25 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하여, 회전 증발로 농축시켰다. 조생성물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)옥시)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.24 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.88 – 4.72 (m, 1H), 2.15 – 1.97 (m, 4H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.63 – 1.52 (m, 1H), 1.42 – 1.20 (m, 3H), 1.10 – 0.97 (m, 1H). ES/MS: *m/z* 584.1 $[M+H]^+$.

[1650] **실시예 455: 6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)옥시)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



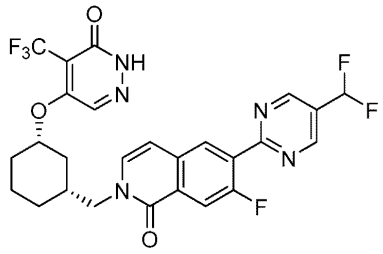
실시예 455

[1651]

[1652] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 454에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1653] **단계 5.** 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.89 – 4.72 (m, 1H), 4.01 – 3.78 (m, 2H), 2.15 – 1.96 (m, 4H), 1.83 – 1.70 (m, 1H), 1.62 – 1.48 (m, 1H), 1.43 – 1.18 (m, 3H), 1.11 – 0.94 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 599.1 [M+H].

[1654] **실시예 456: 6-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)옥시)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



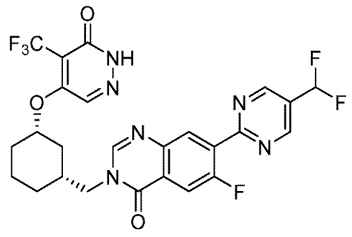
실시예 456

[1655]

[1656] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 454에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1657] **단계 5.** 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.24 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.86 – 4.71 (m, 1H), 4.00 – 3.83 (m, 2H), 2.13 – 1.97 (m, 4H), 1.85 – 1.71 (m, 1H), 1.63 – 1.48 (m, 1H), 1.43 – 1.17 (m, 3H), 1.11 – 0.93 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 566.1 [M+H].

[1658] **실시예 457: 7-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)옥시)사이클로헥실)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온**



실시예 457

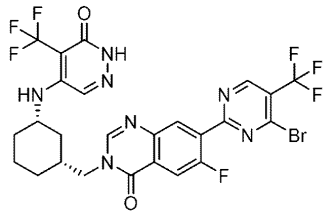
[1659]

[1660] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 454에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1661] **단계 4.** 7-브로모-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온을 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[1662] **단계 5.** 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.24 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.35 – 8.26 (m, 2H), 7.99 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.06 – 3.81 (m, 2H), 2.08 – 2.01 (m, 3H), 1.87 – 1.72 (m, 1H), 1.66 – 1.54 (m, 1H), 1.45 – 1.18 (m, 3H), 1.12 – 0.95 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 567.1 [M+H].

[1663] **실시예 458: 7-(4-브로모-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온**



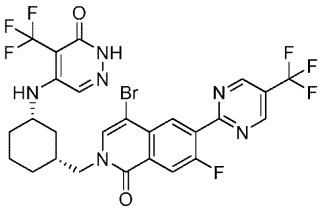
실시예 458

[1664]

[1665] MeCN (3.9 mL) 중의 실시예 242 (179 mg, 0.30 mmol)의 현탁액에, $CuBr_2$ (80 mg, 0.36 mmol) 및 *t*-부틸 나이트

라이트 (60 μL, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 1시간 동안 60℃로 가열하고, EtOAc로 희석하여, 포화 Na_2SO_3 수용액, 이어서 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의 0-100% v/v 아세트산에틸로 용리)로 정제하여, **7-(4-브로모-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.37 – 6.26 (m, 1H), 3.91 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.79 – 3.63 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.73 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.46 – 1.19 (m, 3H), 1.03 – 0.87 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 662.0 [M+H].

[1666] **실시예 459: 4-브로모-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

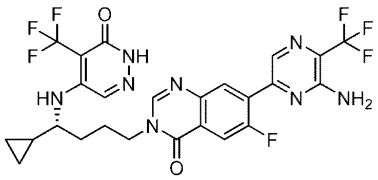


실시예 459

[1667]

[1668] DMSO (3.0 mL) 중의 실시예 183 (60.0 mg, 0.103 mmol)의 용액에, NBS (27.5 mg, 0.155 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분간 교반한 다음에, 역상 prep-HPLC (수중의 5 - 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **4-브로모-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.44 – 6.20 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.73 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.64 – 1.52 (m, 1H), 1.45 – 1.19 (m, 3H), 1.05 – 0.86 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 661.0 [M+H].

[1669] **실시예 460: (R)-7-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-3-(4-사이클로프로필-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온**



실시예 460

[1670]

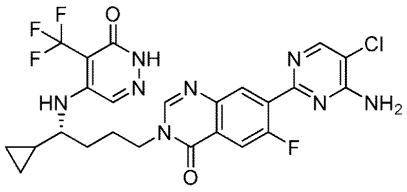
[1671] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 144에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1672] **단계 1**: 7-브로모-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[1673] **단계 3**: *tert*-부틸 (*tert*-부톡시카르보닐)(6-클로로-3-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)카르바메이트를 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민 대신에 사용하고, 10 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.55 – 6.44 (m, 1H), 3.41 – 3.30 (m, 1H), 1.88 – 1.62 (m, 4H), 1.18 – 1.01 (m, 1H), 0.56 – 0.45 (m, 1H), 0.45 – 0.33 (m, 1H), 0.32 – 0.16 (m, 2H). 1개의 메틸렌 피크는 물 신호에 의해 가려짐. ES/MS *m/z*: 599.3 [M+H].

[1674] **실시예 461: (R)-7-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-3-(4-사이클로프로필-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메**

틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온



실시예 461

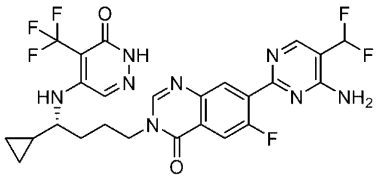
[1675]

[1676] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 144에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1677] **단계 1**: 7-브로모-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[1678] **단계 3**: *tert*-부틸 *N*-*tert*-부톡시카르보닐-N-(2,5-다이클로로피리미딘-4-일)카르바메이트를 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민 대신에 사용하고, 10 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 ㎐, 2H), 8.14 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 7.90 (d, J = 9.8 ㎐, 4H), 6.58 – 6.42 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.4 ㎐, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.87 – 1.62 (m, 4H), 1.16 – 1.02 (m, 1H), 0.55 – 0.45 (m, 1H), 0.45 – 0.33 (m, 1H), 0.33 – 0.15 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 565.3 [M+H].

[1679] **실시예 462: (R)-7-(4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-3-(4-사이클로프로필-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온**



실시예 462

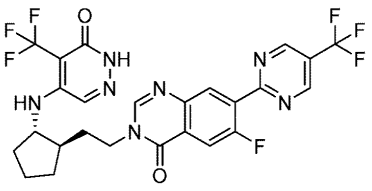
[1680]

[1681] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 144에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1682] **단계 1**: 7-브로모-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[1683] **단계 3**: 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민 대신에 사용하고, 10 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 7.93 (d, J = 10.3 ㎐, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.10 (t, J = 54.1 ㎐, 1H), 6.56 – 6.42 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.40 – 3.26 (m, 1H), 1.88 – 1.57 (m, 4H), 1.17 – 1.00 (m, 1H), 0.57 – 0.44 (m, 1H), 0.44 – 0.33 (m, 1H), 0.33 – 0.15 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 581.4 [M+H].

[1684] **실시예 463: 6-플루오로-3-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)-7-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온**



실시예 463

[1685]

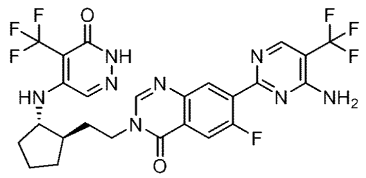
[1686] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1687] **단계 1**: 2-((1R,2S)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (중간체 28)를

[(4S)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 사용하고, 7-브로모-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[1688] **단계 3**: 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 10 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 7.99 (d, J = 10.5 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.56 – 6.39 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 2H), 3.91 – 3.78 (m, 1H), 2.11 – 1.87 (m, 4H), 1.74 – 1.58 (m, 3H), 1.57 – 1.44 (m, 1H), 1.36 – 1.21 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 584.1 [M+H].

[1689] **실시예 464: 7-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)퀴나졸린-4(3H)-온**



실시예 464

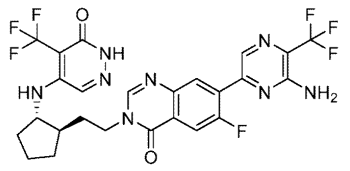
[1690]

[1691] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1692] **단계 1**: 2-((1R,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (중간체 28)를 [(4S)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 사용하고, 7-브로모-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[1693] **단계 3**: 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 10 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 2H), 6.52 – 6.41 (m, 1H), 4.02 – 3.98 (m, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 2.10 – 1.84 (m, 4H), 1.74 – 1.57 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.29 (dq, J = 12.2, 8.8, 8.3 ㎐, 1H). ES/MS *m/z*: 599.1 [M+H].

[1694] **실시예 465: 7-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-6-플루오로-3-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)퀴나졸린-4(3H)-온**



실시예 465

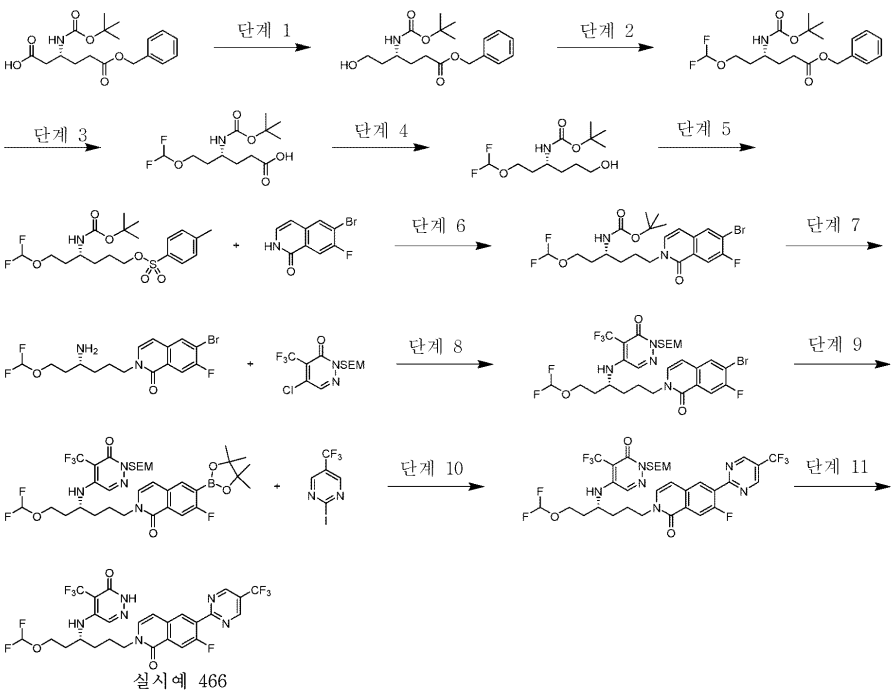
[1695]

[1696] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 17에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1697] **단계 1**: 2-((1R,2S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)사이클로펜틸)에틸 4-메틸벤젠설포네이트 (중간체 28)를 [(4S)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜틸] 4-메틸벤젠설포네이트 대신에 사용하고, 7-브로모-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온을 6-브로모-8-플루오로-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[1698] **단계 3**: tert-부틸 (tert-부톡시카르보닐)(6-클로로-3-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)카르바메이트를 2-브로모-5-(다이플루오로메톡시)피리딘 대신에 사용하고, 10 mol%의 cataCXium Pd G4 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (1.9 equiv.)을 보릴화 단계 완료 후에 첨가하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.5 ㎐, 1H), 8.21 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 7.97 (d, J = 10.7 ㎐, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.52 – 6.40 (m, 1H), 2.11 – 1.86 (m, 4H), 1.74 – 1.57 (m, 3H), 1.57 – 1.42 (m, 1H), 1.39 – 1.20 (m, 1H). 1개의 메틸렌 및 1개의 메틴 피크는 물 신호에 의해 가려짐. ES/MS *m/z*: 599.1 [M+H].

[1699] **실시예 466: 2-[(4R)-6-(다이플루오로메톡시)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 466

[1700]

[1701] **단계 1**. (3R)-6-벤질옥시-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-옥소-헥산산 (1500 mg, 4.27 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.60 mL, 4.27 mmol)을 THF (17.5 mL)에 용해시키고, N_2 분위기 하에 0℃로 냉각시켰다. 0℃에서 교반하면서, 클로로포름산에틸 (0.41 mL, 4.27 mmol)을 첨가하여, 용액을 30분간 교반시켰다. 용액을 여과하여, 트라이에틸아민 하이드로클로라이드를 제거하였다. 혼합 무수물을 함유하는 여과액을 10℃로 유지된 20% THF 수용액 (10 mL) 중의 $NaBH_4$ (484 mg, 12.8 mmol)의 교반 현탁액에 서서히 첨가하여, 30분간 교반하였다. 그 다음에, 용액을 1N HCl로 pH 4로 산성화시켰다. 혼합물 EtOAc로 3회 추출하고, 2M NaOH 용액으로 세정하여, 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시켜, 농축시켰다. 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **벤질 (4R)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-하이드록시-헥사노에이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 338.088 $[M+H]^+$.

[1702] **단계 2**. 플라스틱 원심분리관에 벤질 (4R)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-하이드록시-헥사노에이트 (500 mg, 1.41 mmol), 아세트산칼륨 (1105 mg, 11.3 mmol) 및 교반 막대를 넣었다. DCM (1.5 mL) 및 물 (1.5 mL)을 원심분리관에 첨가하고, 급속하게 교반하여, 완전히 혼합하였다. [브로모(다이플루오로)메틸]-트라이메틸-실란 (0.88 mL, 5.63 mmol)을 첨가하여, 용액을 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에, 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 희석하고, DCM으로 추출하여 (3x), Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하여, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **벤질 (4R)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-(다이플루오로메톡시)헥사노에이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 388.173 $[M+H]^+$.

[1703] **단계 3**. 바이알에 벤질 (4R)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-(다이플루오로메톡시)헥사노에이트 (338 mg, 0.87 mmol), 교반 막대 및 MeOH (11.2 mL)를 넣었다. 이 용액에 탄소 상의 10% 팔라듐 (92.8 mg, 0.087 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 배기시키고, H_2로 채워진 가스 백을 장착하고, 용액을 4시간 동안 교반하였다. 완전 전환 시에, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜, **(4R)-4-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-6-(다이플루오로메톡시)헥산산**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 298.003 $[M+H]^+$.

[1704] **단계 4**. (4R)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-(다이플루오로메톡시)헥산산 (326 mg, 1.1 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.15 mL, 1.1 mmol)을 THF (4.51 mL)에 용해시키고, N_2 분위기 하에 0℃로 냉각시켰다. 0℃에서 교반하면서, 클로로포름산에틸 (0.11 mL, 1.1 mmol)을 첨가하여, 용액을 30분간 교반시켰다. 용액을 여과하여, 트라이에틸아민 하이드로클로라이드를 제거하였다. 혼합 무수물을 함유하는 여과액을 10℃로 유지된 20% THF 수

용액 (5 mL) 중의 $NaBH_4$ (124 mg, 3.29 mmol)의 교반 현탁액에 서서히 첨가하여, 30분간 교반하였다. 그 다음에, 용액을 1N HCl로 pH 4로 산성화시켰다. 혼합물 EtOAc로 3회 추출하고, 2M NaOH 용액으로 세정하여, 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시켜, 농축시켰다. 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **tert-부틸 N-[(1R)-1-[2-(다이플루오로메톡시)에틸]-4-하이드록시-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 284.037 $[M+H]^+$.

[1705] **단계 5.** *tert*-부틸 N-[(1R)-1-[2-(다이플루오로메톡시)에틸]-4-하이드록시-부틸]카르바메이트 (227 mg, 0.80 mmol), 트라이에틸아민 (0.22 mL, 1.6 mmol), 4-(다이메틸아미노)피리딘 (1 mg, 0.008 mmol)을 교반 막대를 갖춘 바이알에 첨가하여, DCM에 용해시켰다. 용액을 0℃로 냉각시키고, *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (183 mg, 0.96 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하여 (3x), 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시켜, 농축시켰다. 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **[(4R)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-(다이플루오로메톡시)헥실] 4-메틸벤젠설포네이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 438.167 $[M+H]^+$.

[1706] **단계 6.** 바이알에 [(4R)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-6-(다이플루오로메톡시)헥실] 4-메틸벤젠설포네이트 (243 mg, 0.56 mmol), 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 (148 mg, 0.61 mmol), 탄산세슘 (362 mg, 1.11 mmol) 및 DMF (4.12 mL)를 주입하였다. 반응물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하여, 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시켜, 농축시켰다. 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1R)-4-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-[2-(다이플루오로메톡시)에틸]부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS: *m/z* 509.006 $[M+H]^+$.

[1707] **단계 7.** 바이알에 *tert*-부틸 N-[(1R)-4-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-[2-(다이플루오로메톡시)에틸]부틸]카르바메이트 (172 mg, 0.34 mmol) 및 DCM (5.35 mL)을 주입하였다. 그 다음에, 트라이플루오로아세트산 (0.26 mL, 3.4 mmol)을 첨가하여, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜, **2-[(4R)-4-아미노-6-(다이플루오로메톡시)헥실]-6-브로모-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다.. ES/MS: *m/z* 409.652 $[M+H]^+$.

[1708] **단계 8.** 바이알에 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온(191 mg, 0.41 mmol), 2-[(4R)-4-아미노-6-(다이플루오로메톡시)헥실]-6-브로모-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온 (138 mg, 0.34 mmol), *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (0.30 mL, 1.69 mmol) 및 DMF (1.32 mL)를 주입하였다. 반응물을 60℃로 가열하고, 하룻밤 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하여, 염수로 세정하고, Na_2SO_4로 건조시켜, 농축시켰다. 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **6-브로모-2-[(4R)-6-(다이플루오로메톡시)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]헥실]-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 701.133 $[M+H]^+$.

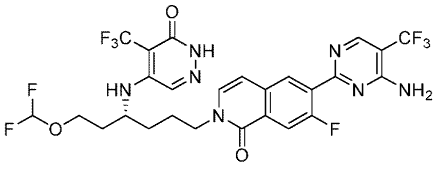
[1709] **단계 9.** 바이알에 6-브로모-2-[(4R)-6-(다이플루오로메톡시)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]헥실]-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온 (114 mg, 0.16 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 복합체 (13.5 mg, 0.016 mmol), 아세트산칼륨 (48 mg, 0.49 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론 (62.1 mg, 0.24 mmol) 및 다이옥산 (1.9 mL)을 주입하였다. 반응물을 N_2로 스파징하여, 100℃로 가열하고, 1시간 동안 교반하여, 다음 단계에 사용되는 다이옥산 용액 중의 **2-[(4R)-6-(다이플루오로메톡시)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]헥실]-7-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 747.334 $[M+H]^+$.

[1710] **단계 10.** 이전 단계의 반응 혼합물에, 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (62.1 mg, 0.23 mmol), cataCXium Pd G4 (11.2 mg, 0.015 mmol) 및 2M 탄산나트륨 수용액 (0.23 mL, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2로 스파징하여, 80℃로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트®를 통해 여과하여, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc)로 정제하여, **2-[(4R)-6-(다이플루오로메톡시)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]헥실]-7-플루오로-6-**

[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온을 얻었다. ES/MS: *m/z* 767.349 $[M+H]^+$.

[1711] **단계 11.** 바이알에 2-[(4R)-6-(다이플루오로메톡시)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]헥실]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (68 mg, 0.089 mmol) 및 DCM (3.89 mL)을 주입하였다. 트라이플루오로아세트산 (0.068 mL, 0.89 mmol)을 첨가하여, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완전 전환 시에, 반응물을 농축시키고, MeOH (3.89 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (0.059 mL, 0.89 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 10분간 교반하여, 농축시키고, 역상 prep-HPLC (수중의 5 - 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **2-[(4R)-6-(다이플루오로메톡시)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.82 – 6.38 (m, 2H), 4.11 – 3.94 (m, 3H), 3.83 (dtt, J = 15.4, 9.9, 5.6 Hz, 2H), 2.03 – 1.48 (m, 4H). ES/MS: *m/z* 637.33 $[M+H]^+$.

[1712] **실시예 467: 6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-[(4R)-6-(다이플루오로메톡시)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온**



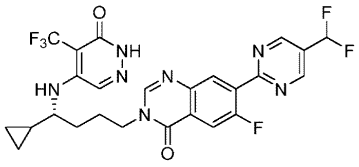
실시예 467

[1713]

[1714] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 466에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1715] **단계 10.** 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.08 – 7.84 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 – 6.32 (m, 3H), 4.12 – 3.93 (m, 3H), 3.82 (dtd, J = 18.6, 10.2, 5.5 Hz, 2H), 2.01 – 1.46 (m, 4H). ES/MS: *m/z* 652.3 $[M+H]^+$.

[1716] **실시예 468: 3-[(4R)-4-사이클로프로필-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-7-[5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6-플루오로-퀴나졸린-4-온**



실시예 468

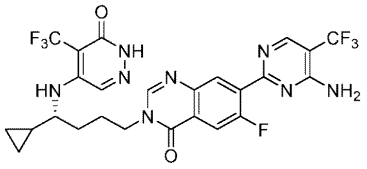
[1717]

[1718] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 144에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1719] **단계 1.** 7-브로모-6-플루오로-3H-퀴나졸린-4-온을 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하고, 반응물을 80℃로 가열하였다.

[1720] **단계 3.** 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘을 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민 대신에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.31 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.73 (d, J = 39.3 Hz, 4H), 1.09 (dt, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 0.57 – 0.19 (m, 4H). ES/MS: *m/z* 566.3 $[M+H]^+$.

[1721] **실시예 469: 7-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-3-[(4R)-4-사이클로프로필-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-6-플루오로-퀴나졸린-4-온**



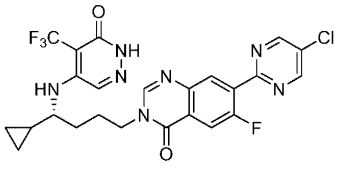
실시예 469

[1722]

[1723] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 144에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1724] **단계 3.** 2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 2H), 6.50 (d, J = 8.4 ㎐, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.40 (s, 1H), 1.73 (d, J = 35.8 ㎐, 4H), 1.20 – 0.98 (m, 1H), 0.59 – 0.17 (m, 4H). ES/MS: *m/z* 599.3 $[M+H]^+$.

[1725] **실시예 470: 7-(5-클로로피리미딘-2-일)-3-[(4R)-4-사이클로프로필-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-6-플루오로-퀴나졸린-4-온**



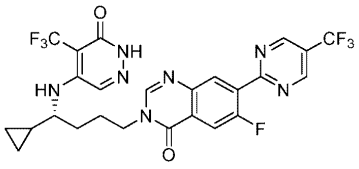
실시예 470

[1726]

[1727] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 144에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1728] **단계 3.** 2,5-다이클로로피리미딘을 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.8 ㎐, 1H), 7.97 (d, J = 10.5 ㎐, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.01 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 3.35 (s, 1H), 1.73 (d, J = 35.2 ㎐, 4H), 1.17 – 1.02 (m, 1H), 0.65 – 0.15 (m, 4H). ES/MS: *m/z* 550.24 $[M+H]^+$.

[1729] **실시예 471: 3-[(4R)-4-사이클로프로필-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-6-플루오로-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]퀴나졸린-4-온**



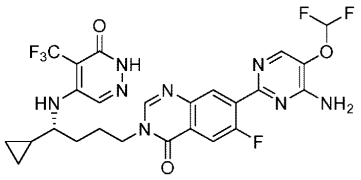
실시예 471

[1730]

[1731] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 144에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1732] **단계 3.** 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 ㎐, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 9.1, 3.9 ㎐, 1H), 4.02 (t, J = 6.3 ㎐, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.73 (d, J = 39.5 ㎐, 4H), 1.10 (ddd, J = 13.5, 8.8, 5.1 ㎐, 1H), 0.59 – 0.19 (m, 4H). ES/MS: *m/z* 584.3 $[M+H]^+$.

[1733] **실시예 472: 7-[4-아미노-5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일]-3-[(4R)-4-사이클로프로필-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-6-플루오로-퀴나졸린-4-온**



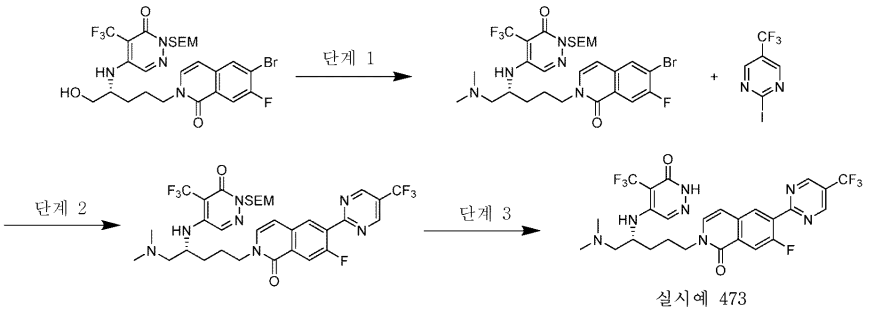
실시예 472

[1734]

[1735] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 144에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1736] **단계 3.** *tert*-부틸 N-tert-부톡시카르보닐-N-[2-클로로-5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-4-일]카르바메이트를 2-클로로-5-(다이플루오로메틸)피리미딘 대신에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.40 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.21 (t, J = 73.1 ㎐, 1H), 6.50 (dd, J = 9.1, 3.7 ㎐, 1H), 4.10 – 3.89 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.72 (d, J = 38.8 ㎐, 5H), 1.08 (dq, J = 13.3, 8.3, 6.7 ㎐, 1H), 0.50 (tt, J = 8.5, 4.2 ㎐, 1H), 0.38 (tt, J = 8.9, 4.1 ㎐, 1H), 0.25 (ddq, J = 19.0, 9.4, 4.7 ㎐, 2H). ES/MS: *m/z* 597.099 $[M+H]^+$.

[1737] **실시예 473: 2-[(4R)-5-(다이메틸아미노)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 473

[1738]

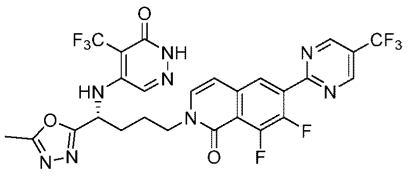
[1739] **단계 1.** 6-브로모-7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온 (100 mg, 0.15 mmol) 및 요오도벤젠 다이아세테이트 (48 mg, 0.15 mmol)를 DCM (1.5 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 교반하였다. 그 후에, TEMPO (4.7 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 20시간 동안 교반한 후에, 2.0 M 다이메틸아민 용액 (0.75 ml, 1.5 mmol) 및 트라이아세톡시수소화붕소나트륨 (63 mg, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 추가로 4시간 동안 교반하고, 포화 중탄산염으로 켄칭하였다. DCM으로 추출하여 (3x), 유기물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하여, 증발시키고, 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (100% 헵탄 → 100% 3:1 EtOAc:EtOH)로 정제하여, **6-브로모-2-[(4R)-5-(다이메틸아미노)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 662.3/664.2 $[M+H]^+$.

[1740] **단계 2.** 바이알에 6-브로모-2-[(4R)-5-(다이메틸아미노)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온 (33 mg, 0.05 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 (1.7 mg, 2 μmol), 아세트산칼륨 (14 mg, 0.14 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (30 mg, 0.12 mmol)을 주입하여, 건조 질소로 플러싱하였다. 다이옥산 (0.75 mL)을 첨가하여, 반응물을 8시간 동안 100℃로 가열하였다. 냉각시킨 후에, 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (15 mg, 0.06 mmol), CataCXium Pd G4 (1.7 mg, 2 μmol) 및 탄산나트륨 수용액 (2.0 M, 0.07 mL)을 첨가하여, 혼합물을 잠시 건조 질소로 버블링하였다. 그 다음에, 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반한 후에, EtOAc로 희석하고, 셀라이트® 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 조잔류물을 플래시 크로마토그래피 (100% 헥산 → 100% EtOAc → 35% MeOH/EtOAc)로 정제하여, **2-[(4R)-5-(다이메틸아미노)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 730.0 $[M+H]^+$.

[1741] **단계 3.** 2-[(4R)-5-(다이메틸아미노)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리

다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (32 mg, 0.04 mmol)을 DCM (2.0 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 교반하였다. TFA (0.03 mL, 0.42 mmol)를 첨가하여, 반응물을 1.5시간 동안 유지시키고, 이 시점에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 MeOH (1.0 mL)에 용해시키고, 에틸렌다이아민 (0.03 mL, 0.42 mmol)으로 처리하였다. 10분 후에, 반응물을 증발시키고, 잔류물을 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **2-[(4R)-5-(다이메틸아미노)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.64 (s, 1H), 9.49 (s, 2H), 9.12 (br s, 1H), 8.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 – 6.46 (m, 1H), 4.53 – 4.40 (m, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.80 – 1.67 (m, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 600.3 $[M+H]^+$.

[1742] **실시예 474: 7,8-다이플루오로-2-[(4R)-4-(5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**

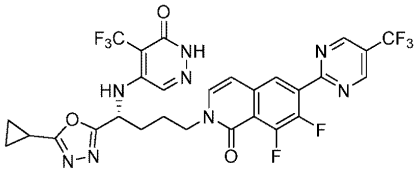


실시예 474

[1743]

[1744] 표제 화합물을 출발 물질로서 7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 대신에, 7,8-다이플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온을 사용하여, 실시예 169에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.67 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.25 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 5.43 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 643.3 $[M+H]^+$.

[1745] **실시예 475: 2-[(4R)-4-(5-사이클로프로필-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-7,8-다이플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 475

[1746]

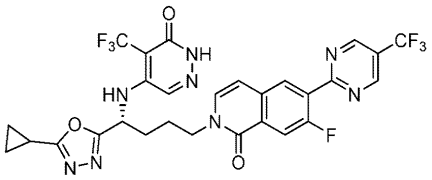
[1747] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 169에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1748] **단계 1**: 7,8-다이플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온을 7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 대신에 사용하였다.

[1749] **단계 2**: 사이클로프로판카르보하이드라자이드를 아세트하이드라자이드 대신에 사용하였다.

[1750] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.66 (s, 1H), 9.50 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.24 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 5.39 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (tt, J = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 2H), 1.93 – 1.74 (m, 2H), 1.15 – 1.08 (m, 2H), 0.96 – 0.90 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 669.3 $[M+H]^+$.

[1751] **실시예 476: 2-[(4R)-4-(5-사이클로프로필-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**

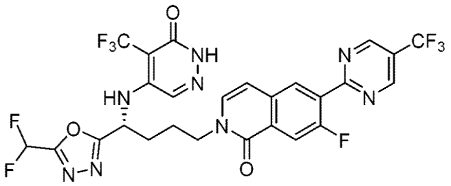


실시예 476

[1752]

[1753] 표제 화합물을 아세트하이드라자이드 대신에 사이클로프로판카르보하이드라자이드를 사용하여 실시예 169에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.66 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.07 – 7.97 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.39 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.20 (tt, J = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.94 – 1.76 (m, J = 6.8 Hz, 2H), 1.15 – 1.07 (m, 2H), 0.96 – 0.88 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 651.3 $[M+H]^+$.

[1754] **실시예 477: 2-[(4R)-4-[5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**

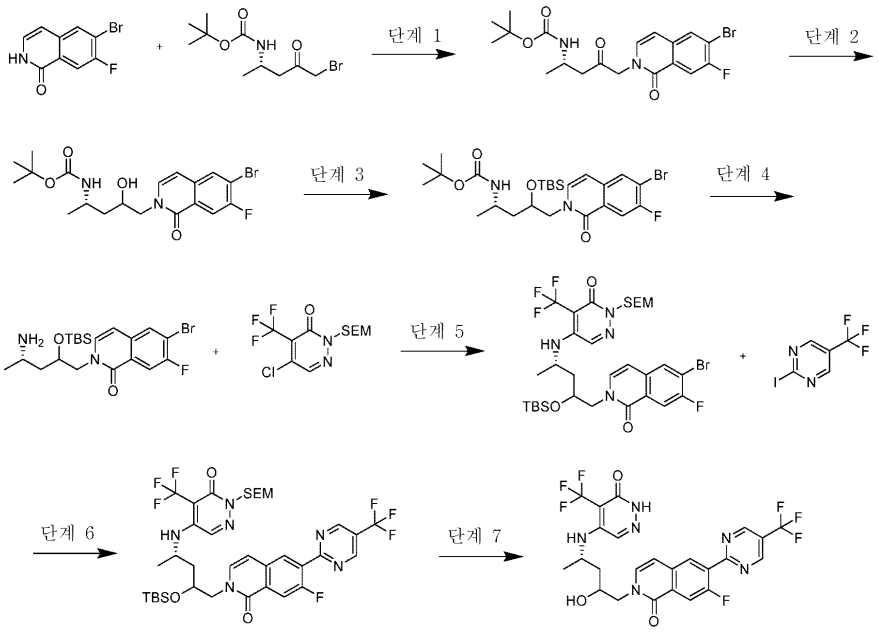


실시예 477

[1755]

[1756] 표제 화합물을 아세트하이드라자이드 대신에 2,2-다이플루오로아세토하이드라자이드를 사용하여 실시예 169에 기재된 바와 같이 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.71 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.08 – 7.99 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 51.3 Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.63 – 5.52 (m, 1H), 4.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 2H). ES/MS: *m/z* 661.3 $[M+H]^+$.

[1757] **실시예 478: 7-플루오로-2-[(4S)-2-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온의 제조**



실시예 478

[1758]

[1759] **단계 1.** 플라스크에 DMF (43.0 mL) 중의 6-브로모-7-플루오로-2H-아이소퀴놀린-1-온 (2.10 g, 8.68 mmol), *tert*-부틸 N-[(1S)-4-브로모-1-메틸-3-옥소-부틸]카르바메이트 (2.55 g, 9.11 mmol), 탄산세슘 (5.65 g, 17.4 mmol)을 넣었다. 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하여, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (Hex/EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1S)-4-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸-3-옥소-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS m/z = 442.9 [M+H].

[1760] **단계 2.** 플라스크에 THF (23.0 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(1S)-4-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-1-메틸-3-옥소-부틸]카르바메이트 (1.04 g, 2.36 mmol)를 넣고, $NaBH_4$ (134 mg, 3.54 mmol)를 첨가하였다. 90분간 교반한 후에, 반응물을 조심스럽게 물 (5.0mL)로 켄칭하고, pH를 1N HCl로 약 4로 조절하였다. 물로 희석하여, EtOAc로 추출하고, 농축시켜, ***tert*-부틸 N-[(1S)-4-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-3-하이드록시-1-메틸-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS m/z = 444.9 [M+H].

[1761] **단계 3.** 플라스크에 DMF (12 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(1S)-4-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-3-하이드록시-1-메틸-부틸]카르바메이트 (1.0 g, 2.30 mmol), 이미다졸 (798 mg, 12 mmol), DMAP (86 mg, 0.7 mmol) 및 TBSCl (1.06 g, 7.0 mmol)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (Hex/EtOAc)로 정제하여, ***tert*-부틸 N-[(1S)-4-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-3-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-메틸-부틸]카르바메이트**를 얻었다. ES/MS m/z = 559.1 [M+H].

[1762] **단계 4.** 플라스크에 DCM (4.0 mL) 중의 *tert*-부틸 N-[(1S)-4-(6-브로모-7-플루오로-1-옥소-2-아이소퀴놀릴)-3-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-메틸-부틸]카르바메이트 (224 mg, 0.40 mmol) 및 TFA (4 mL)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 15분간 교반하고, 농축시켜, **2-[(4S)-4-아미노-2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-펜틸]-6-브로모-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS m/z = 460.3 [M+2H].

[1763] **단계 5.** 바이알에 2-[(4S)-4-아미노-2-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-펜틸]-6-브로모-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온 (184 mg, 0.40 mmol), 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (198 mg, 0.60 mmol), 트라이에틸아민 (0.28 mL, 2.01 mmol) 및 DMF (2 mL)를 넣었다. 혼합물을 3시간 동안 85℃로 가열하여, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (Hex/EtOAc)로 정제하여, **6-브로모-2-[(4S)-2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS m/z = 751.2 [M+H].

[1764] **단계 6.** 바이알에 2-[(4S)-2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-

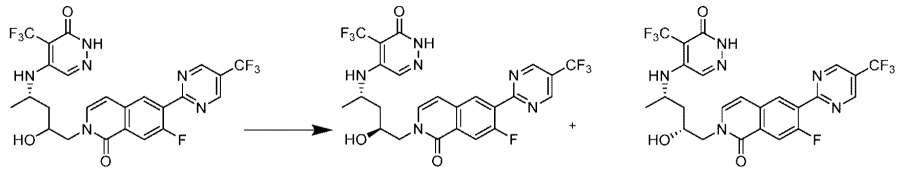
일)아이소퀴놀린-1-온 (166 mg, 0.22 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)

[1765] 다이클로라이드 (36 mg, 0.04 mmol), 아세트산칼륨 (87 mg, 0.89 mmol) 및 비스(피나콜라토)다이보론 (169 mg, 0.66 mmol)을 주입하여, 건조 질소로 플러싱하였다. 다이옥산 (2.2 mL)을 첨가하여, 반응물을 4시간 동안 100 ℃로 가열하였다. 냉각 후에, 2-요오도-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘 (91 mg, 0.33 mmol), CataCXium Pd G4 (8.2 mg, 0.011 mmol), 탄산세슘 (216 mg, 0.66 mmol) 및 물 (0.5 mL)을 첨가하였다. 그 다음에, 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 후에, 컬럼 크로마토그래피 (Hex/EtOAc)로 정제하여, **2-[(4S)-2-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 817.3 $[M+H]^+$.

[1766] **단계 7.** 바이알에 2-[(4S)-2-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (180 mg, 0.22 mmol), TFA (2 mL) 및 DCM (2 mL)을 주입하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 농축시켰다. MeOH (2 mL) 및 에틸렌다이아민 (0.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 15분간 교반한 후에, prep HPLC로 정제하여, **7-플루오로-2-[(4S)-2-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다. ES/MS: *m/z* 573.0 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 12.39 (s, 1H), 9.48 (s, 3H), 8.43 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 8.04 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 2H), 7.04 – 6.88 (m, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.57 (dd, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 4.31 – 3.88 (m, 4H), 1.94 – 1.47 (m, 3H), 1.21 (dd, J = 6.4, 3.2 Hz, 6H).

[1767] **실시예 479 및 실시예 480: 7-플루오로-2-[(2S,4S)-2-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 및 7-플루오로-2-[(2R, 4S)-2-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**



실시예 478 실시예 479 실시예 480

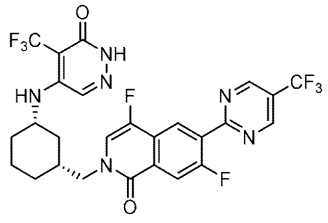
[1768]

[1769] 실시예 479 및 실시예 480을 키랄 SFC(AD-H, 5 μm, 21×250 mm 컬럼; 공용매로서의 35% EtOH; 100 bar; 40 ℃)로 분리하였다. 첫 번째 용출 피크를 (*S*) 배열(**실시예 479**)로 지정하고, 두 번째 용출 피크를 (*R*) 배열(**실시예 480**)로 지정하였다. 최종 화합물에는 TFA가 함유되지 않았다.

[1770] **실시예 479**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.25 – 3.87 (m, 3H), 3.76 (dd, J = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 1.69 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 573.0 $[M+H]^+$.

[1771] **실시예 480**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (dt, J = 7.3, 3.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.32 – 3.95 (m, 3H), 3.79 (dd, J = 12.8, 7.5 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 13.5, 8.3 Hz, 1H), 1.60 (ddd, J = 14.0, 10.4, 3.3 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ES/MS: *m/z* 573.0 $[M+H]^+$.

[1772] **실시예 481: 4,7-다이플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



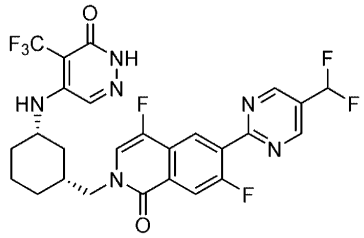
실시예 481

[1773]

[1774] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 459에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1775] **단계 1**: N-플루오로벤젠설폰이미드를 NBS 대신에 사용하고, DMF를 DMSO 대신에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.47 (d, J = 6.8 ㎐, 1H), 8.11 (dd, J = 11.1, 1.9 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 6.8 ㎐, 1H), 6.37 – 6.28 (m, 1H), 3.88 – 3.83 (m, 2H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.81 (d, J = 11.4 ㎐, 2H), 1.73 (d, J = 11.0 ㎐, 1H), 1.59 (d, J = 12.2 ㎐, 1H), 1.43 – 1.22 (m, 3H), 1.02 – 0.88 (m, 1H). 1개의 메틴은 물 신호에 의해 가려짐. ES/MS *m/z*: 601.10 [M+H].

[1776] **실시예 482: 6-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-4,7-다이플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



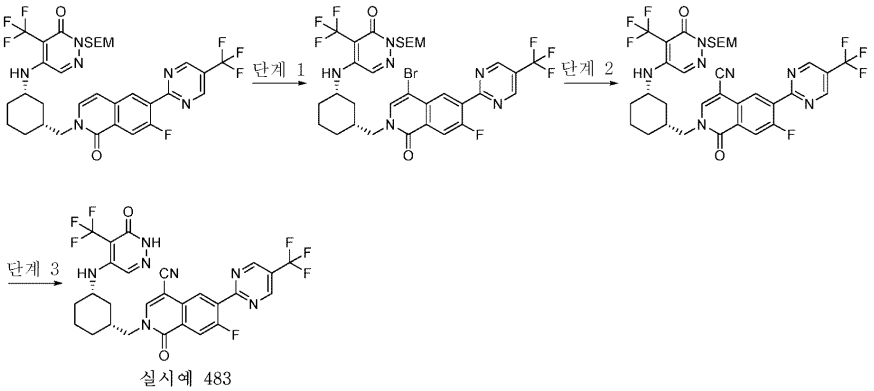
실시예 482

[1777]

[1778] 표제 화합물을 다음과 같이 변경하여, 실시예 459에 기재된 바와 같이 합성하였다:

[1779] **단계 1**: N-플루오로벤젠설폰이미드를 NBS 대신에 사용하고, 6-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온을 7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 대신에 사용하며, DMF를 DMSO 대신에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.27 (s, 2H), 8.43 (d, J = 6.8 ㎐, 1H), 8.09 (dd, J = 11.1, 1.9 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, J = 6.8 ㎐, 1H), 7.32 (t, J = 54.8 ㎐, 1H), 6.40 – 6.25 (m, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 2H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 2.05 (d, J = 17.9 ㎐, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.63 – 1.53 (m, 1H), 1.46 – 1.20 (m, 3H), 1.03 – 0.88 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 583.10 [M+H].

[1780] **실시예 483: 7-플루오로-1-옥소-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-4-카르보니트릴**



실시예 483

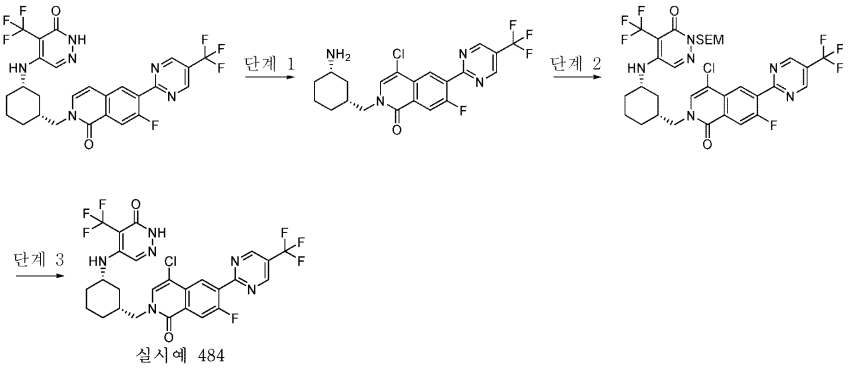
[1781]

[1782] **단계 1.** NBS (65.4 mg, 0.368 mmol)를 MeCN (4.0 mL) 중의 7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 (262 mg, 0.368 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하여, 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (0－100% EtOAc/헥산을 사용한 구배 용액)로 정제하여, **4-브로모-7-플루오로-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온**을 얻었다.

[1783] **단계 2.** DMF (3 mL) 중의 4-브로모-7-플루오로-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (118 mg, 0.149 mmol)의 용액에, 시안화아연 (23.0 mg, 0.194 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) (17.2 mg, 0.015 mmol)을 첨가하였다. 그 다음에, 반응 혼합물을 N_2로 10분간 스파징하고, 3시간 동안 120℃로 가열하였다. 이때 반응은 관찰되지 않았으므로, cataCXium Pd G4 (11 mg, 0.015 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 10분간 100℃로 가열한 다음에, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하여, 물 (3x), 이어서 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (0－100% EtOAc/헥산을 사용한 구배 용액)로 정제하여, **7-플루오로-1-옥소-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-4-카르보니트릴**을 얻었다.

[1784] **단계 3.** TFA (1.17 mL, 15.2 mmol)를 DCM (10.0 mL) 중의 7-플루오로-1-옥소-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-4-카르보니트릴 (75 mg, 0.102 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조오일을 MeOH (5.0 mL)에 용해시킨 다음에, 에틸렌다이아민 (0.17 mL, 2.54 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5분간 교반한 후에, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 역상 prep-HPLC (수중의 5 － 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **7-플루오로-1-옥소-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-4-카르보니트릴**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.53 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (d, J = 6.7 ㎐, 1H), 8.15 (d, J = 10.9 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.42 － 6.26 (m, 1H), 3.75 － 3.67 (m, 1H), 2.10 － 1.93 (m, 1H), 1.89 － 1.77 (m, 2H), 1.74 (d, J = 11.6 ㎐, 1H), 1.59 (d, J = 12.0 ㎐, 1H), 1.47 － 1.19 (m, 3H), 1.02 － 0.86 (m, 1H). 1개의 메틸렌 피크는 물 신호에 의해 가려짐. ES/MS *m/z*: 608.10 [M+H].

[1785] **실시예 484: 4-클로로-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 484

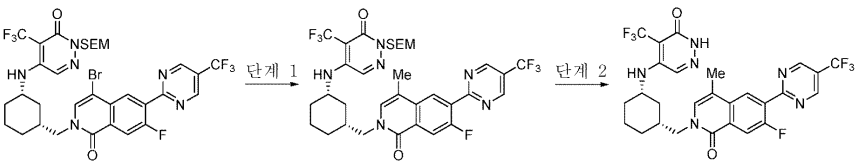
[1786]

[1787] **단계 1.** NCS (28.0 mg, 0.206 mmol)를 DMF (1.5 mL) 중의 7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 (60 mg, 0.103 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이 시점에서 비스염소화가 단독 생성물로서 관찰되었다(피리다지논의 4 위치로 의심되는 두 번째 염소화 부위). 반응 혼합물을 prep HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA; 수성 조건에 의해 피리다지논이 가수분해됨)에 직접 로딩하여, **2-(((1R,3S)-3-아미노사이클로헥실)메틸)-4-클로로-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다.

[1788] **단계 2.** DMF (2.0 mL) 중의 5-클로로-4-(트라이플루오로메틸)-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-3-온 (170 mg, 0.515 mmol)의 용액을 DMF (3.0 mL) 중의 2-[[(1R,3S)-3-아미노사이클로헥실]메틸]-4-클로로-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (약 0.13 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음에, EtOAc로 희석하여, 물 (3x), 이어서 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (0–100% EtOAc/헥산을 사용한 구배 용액)로 정제하여, **4-클로로-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ES/MS *m/z*: 747.18 [M+H].

[1789] **단계 3.** TFA (0.292 mL, 3.81 mmol)를 DCM (2.0 mL) 중의 4-클로로-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 (19.0 mg, 0.025 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조오일을 MeOH (1.0 mL)에 용해시킨 다음에, 에틸렌다이아민 (0.59 mL, 0.89 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5분간 교반한 후에, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **4-클로로-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.57 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.38 – 6.27 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.73 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.03 (qd, J = 7.3, 4.2, 3.7 Hz, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 1H), 1.59 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.46 – 1.20 (m, 3H), 1.03 – 0.88 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 617.00 [M+H].

[1790] **실시예 485: 7-플루오로-4-메틸-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 485

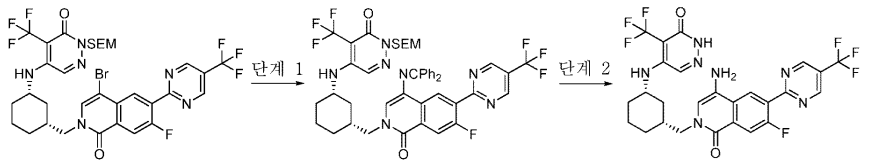
[1791]

[1792] **단계 1.** 바이알에 다이옥산 (1.50 mL) 중의 4-브로모-7-플루오로-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피

리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (120 mg, 0.15 mmol), 트라이메틸보록신 (0.064 mL, 0.45 mmol), 2M 탄산칼륨 수용액 (0.23 mL, 0.45 mmol) 및 cataCXium Pd G4 (23 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 가스로 15분간 탈가스하고, 1시간 동안 80℃로 가열하여, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트®를 통해 여과하여, 농축시켰다. 얻어진 조물질을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의 0-100% EtOAc)로 정제하여, **7-플루오로-4-메틸-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다.

[1793] **단계 2.** TFA (1.17 mL, 15.2 mmol)를 DCM (5.0 mL) 중의 7-플루오로-4-메틸-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 (110 mg, 0.151 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음에, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 조오일을 MeOH (5.0 mL)에 용해시킨 다음에, 에틸렌다이아민 (0.17 mL, 2.54 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5분간 교반한 후에, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **7-플루오로-4-메틸-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.37 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.40 – 6.22 (m, 1H), 3.93 – 3.78 (m, 2H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 2H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.63 – 1.51 (m, 1H), 1.45 – 1.20 (m, 3H), 1.03 – 0.88 (m, 1H). 1개의 메틸렌 피크는 물 신호에 의해 가려짐. ES/MS *m/z*: 597.100 [M+H].

[1794] **실시예 486: 4-아미노-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**



실시예 486

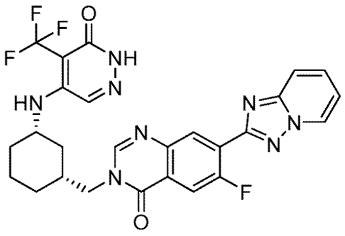
[1795]

[1796] **단계 1.** 바이알에서 4-브로모-7-플루오로-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온 (111 mg, 0.140 mmol), 다이페닐메탄이민 (0.047 mL, 0.280 mmol), Cs_2CO_3 (137 mg, 0.42 mmol), XantPhos Pd G4 (13.5 mg, 0.014 mmol) 및 다이옥산 (1.0 mL)을 배합하였다. 현탁액을 N_2 가스로 탈가스하고, 8시간 동안 75℃로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 셀라이트®로 여과하여, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (헥산 중의 0-100% EtOAc)로 정제하여, **4-((다이페닐메틸렌)아미노)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다.

[1797] **단계 2.** 바이알에 4-((다이페닐메틸렌)아미노)-7-플루오로-2-(((*1R,3S*)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온 (125 mg, 0.140 mmol), TFA (1.17 mL, 15.2 mmol) 및 DCM (5.0 mL)을 첨가하였다. 2시간 후에, LCMS는 SEM 기의 절단을 보여주지만, 벤제페논 이민은 남아 있다. 5 방울의 진한 HCl을 첨가하여, 반응물을 72시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, MeOH 중의 2M NH_3 (5.0 mL)로 처리하여, 다시 농축시켰다. 역상 prep-HPLC (수중의 5 – 100% MeCN, 0.1% TFA)로 정제하여, **4-아미노-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온**을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.43 (s, 1H), 9.52 (s, 2H), 8.55 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 2.08 – 1.89 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.65 – 1.54 (m, 1H), 1.47 – 1.21 (m, 3H), 1.02 – 0.88 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 598.100 [M+H].

[1798] **실시예 487: 7-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)-6-플루오로-3-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오**

로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온

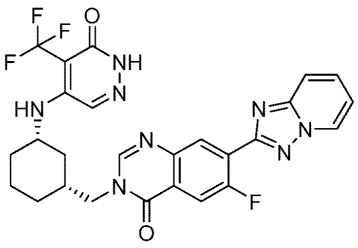


실시예 487

[1799]

[1800] 하기 화합물을 2-클로로-5-트라이플루오로메틸 피리미딘 대신에 2-브로모-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘을 사용하여, 실시예 226에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.09 (d, J = 6.9 ㎐, 1H), 8.66 – 8.22 (m, 2H), 8.06 – 7.86 (m, 3H), 7.77 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 4.15 – 3.59 (m, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.29 (m, 3H), 1.01 – 0.83 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 555.1 [M+H].

[1801] 실시예 488: 6-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온

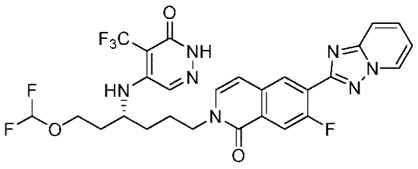


실시예 488

[1802]

[1803] 하기 화합물을 2-클로로-5-트라이플루오로메틸 피리미딘 대신에 2-브로모-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘을 사용하여, 실시예 226에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.08 (d, J = 6.9 ㎐, 1H), 8.58 (d, J = 6.9 ㎐, 1H), 8.03 (d, J = 11.3 ㎐, 1H), 8.01 – 7.86 (m, 2H), 7.83 – 7.66 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.33 (m, 1H), 3.89 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.32 (m, 3H), 1.11 – 0.86 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 554.1 [M+H].

[1804] 실시예 489: (R)-6-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온

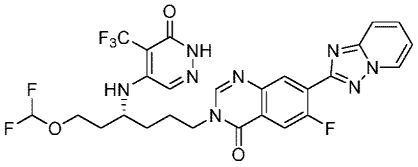


실시예 489

[1805]

[1806] 하기 화합물을 2-클로로-5-트라이플루오로메틸 피리미딘 대신에 2-브로모-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘을 사용하여, 실시예 168에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.48 (s, 1H), 9.08 (d, J = 6.8 ㎐, 1H), 8.57 (d, J = 6.9 ㎐, 1H), 8.16 – 7.89 (m, 3H), 7.83 – 7.68 (m, 1H), 7.51 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.00 – 6.27 (m, 3H), 4.27 (m, 1H), 4.12 – 3.83 (m, 4H), 1.77 (m, 2H), 1.62 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 594.0 [M+H].

[1807] 실시예 490: (R)-7-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온

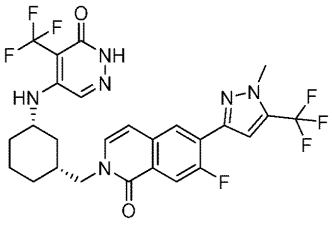


실시예 490

[1808]

[1809] 하기 화합물을 2-클로로-5-트라이플루오로메틸 피리미딘 대신에 2-브로모-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘을 사용하여, 실시예 168에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 9.09 (d, J = 6.9 ㎐, 1H), 8.54 – 8.39 (m, 2H), 8.12 – 7.93 (m, 3H), 7.87 – 7.68 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.95 – 6.30 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.06 – 3.76 (m, 4H), 1.71 (m, 4H). ES/MS *m/z*: 595.0 [M+H].

[1810] **실시예 491: 7-플루오로-6-[1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)피라졸-3-일]-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]아이소퀴놀린-1-온**

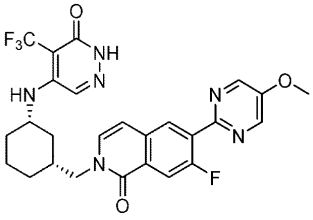


실시예 491

[1811]

[1812] 하기 화합물을 2-클로로-5-트라이플루오로메틸 피리미딘 대신에 2-3-클로로-1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)피라졸을 사용하여, 실시예 226에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.1 ㎐, 1H), 7.97 (d, J = 11.6 ㎐, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 7.32 (d, J = 3.1 ㎐, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.37 – 6.28 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.86 (d, J = 7.0 ㎐, 2H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.4 ㎐, 1H), 1.45 – 1.20 (m, 3H), 1.01 – 0.87 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 585.10 [M+H].

[1813] **실시예 492: 7-플루오로-6-(5-메톡시피리미딘-2-일)-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]아이소퀴놀린-1-온**

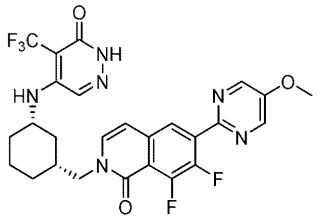


실시예 492

[1814]

[1815] 하기 화합물을 2-클로로-5-트라이플루오로메틸 피리미딘 대신에 2-브로모-5-메톡시-피리미딘을 사용하여, 실시예 226에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.28 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 7.96 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.32 (dd, J = 7.9, 3.5 ㎐, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (d, J = 6.8 ㎐, 2H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.76 (dd, J = 30.9, 8.7 ㎐, 3H), 1.57 (d, J = 12.6 ㎐, 1H), 1.43 – 1.20 (m, 3H), 0.95 (q, J = 12.3, 11.0 ㎐, 1H). ES/MS *m/z*: 545.20 [M+H].

[1816] **실시예 493: 7,8-다이플루오로-6-(5-메톡시피리미딘-2-일)-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]아이소퀴놀린-1-온**

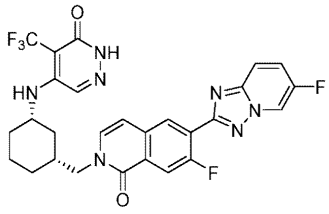


실시예 493

[1817]

[1818] 하기 화합물을 2-클로로-5-트라이플루오로메틸 피리미딘 대신에 2-브로모-5-메톡시-피리미딘을 사용하여, 실시예 226에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.09 (d, J = 6.6 ㎐, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.75 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.36 – 6.28 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.83 (dd, J = 7.2, 3.1 ㎐, 2H), 3.73 (d, J = 5.1 ㎐, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.73 (d, J = 11.0 ㎐, 1H), 1.57 (d, J = 12.7 ㎐, 1H), 1.31 (m, 4H), 0.94 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 563.20 [M+H].

[1819] **실시예 494: 7-플루오로-6-(6-플루오로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온**

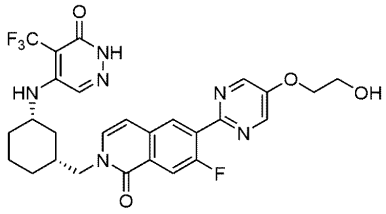


실시예 494

[1820]

[1821] 하기 화합물을 2-클로로-5-트라이플루오로메틸 피리미딘 대신에 2-브로모-6-플루오로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘을 사용하여, 실시예 226에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.46 (m, 1H), 8.55 (d, J = 6.9 ㎐, 1H), 8.12 – 7.69 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.84 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.33 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.77 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 1.32 (m, 4H), 0.94 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 572.20 [M+H].

[1822] **실시예 495: 7-플루오로-6-[5-(2-하이드록시에톡시)피리미딘-2-일]-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]아이소퀴놀린-1-온**

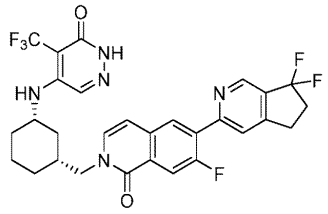


실시예 495

[1823]

[1824] 하기 화합물을 2-클로로-5-트라이플루오로메틸 피리미딘 대신에 *tert*-부틸-[2-(2-클로로피리미딘-5-일)옥시에톡시]-다이메틸-실란을 사용하여, 실시예 226에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.29 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 7.96 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.78 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.32 (dd, J = 8.4, 4.2 ㎐, 1H), 4.27 (t, J = 4.8 ㎐, 2H), 3.88 (d, J = 7.0 ㎐, 2H), 3.78 (t, J = 4.8 ㎐, 2H), 2.05 (d, J = 22.9 ㎐, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.6 ㎐, 1H), 1.31 (dq, J = 34.7, 11.8 ㎐, 3H), 0.95 (q, J = 12.0 ㎐, 1H). ES/MS *m/z*: 575.20 [M+H].

[1825] **실시예 496: 6-(7,7-다이플루오로-5,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피리딘-3-일)-7-플루오로-2-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]아이소퀴놀린-1-온**

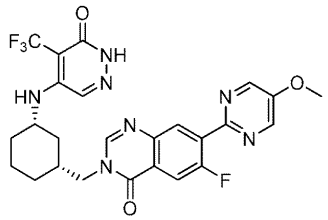


실시예 496

[1826]

[1827] 하기 화합물을 2-클로로-5-트라이플루오로메틸 피리미딘 대신에 3-클로로-7,7-다이플루오로-5,6-다이하이드로사이클로펜타[c]피리딘을 사용하여, 실시예 226에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 8.01 (d, J = 11.6 ㎐, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.37 – 6.28 (m, 1H), 3.89 (d, J = 7.0 ㎐, 2H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 2.71 (tt, J = 14.4, 6.8 ㎐, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.7 ㎐, 1H), 1.46 – 1.20 (m, 3H), 1.03 – 0.88 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 590.2 [M+H].

[1828] **실시예 497: 6-플루오로-7-(5-메톡시피리미딘-2-일)-3-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]퀴나졸린-4-온**

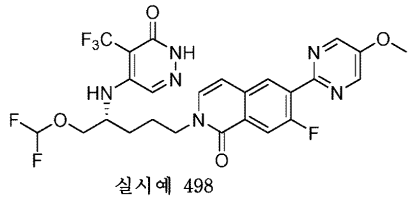


실시예 497

[1829]

[1830] 하기 화합물을 2-클로로-5-트라이플루오로메틸 피리미딘 대신에 2-브로모-5-메톡시-피리미딘을 사용하여, 실시예 226에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.42 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.39 (s, 2H), 8.22 (d, J = 11.4 ㎐, 1H), 7.93 (d, J = 9.4 ㎐, 2H), 6.37 - 6.27 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (d, J = 6.8 ㎐, 2H), 3.71 (s, 1H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.82 (d, J = 12.9 ㎐, 2H), 1.66 (dd, J = 52.9, 11.6 ㎐, 2H), 1.43 – 1.18 (m, 3H), 1.02 - 0.88 (m, 1H). ES/MS *m/z*: 546.20 [M+H].

[1831] **실시예 498: 6-플루오로-7-(5-메톡시피리미딘-2-일)-3-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]퀴나졸린-4-온**



실시예 498

[1832]

[1833] 하기 화합물을 2-클로로-5-트라이플루오로메틸 피리미딘 대신에 2-브로모-5-메톡시-피리미딘을 사용하여, 실시예 226에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d6) δ 12.49 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.28 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 ㎐, 1H), 6.80 (d, J = 7.3 ㎐, 1H), 6.66 (t, J = 75.5 ㎐, 1H), 6.44 – 6.37 (m, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 5H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.52 (m, 2H). ES/MS *m/z*: 585.1 [M+H].

[1834] a.

[1835] **VII.화합물 표**

[1836] b. 하기 화합물을 적절한 출발 물질(들) 및 필요에 따라 적절한 보호기 화학적 성질을 사용하여 본원에 기재된

실시예 및 절차(및 실시예/절차 하에 **표 1**에 표시됨)에 따라 제조하였다.

실시예	명칭
1	2-[4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
2	2-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
3	2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
4	2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]프탈라진-1-온
5	2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
6	5-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
7	8-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
8	7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
9	7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
10	5-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
11	8-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
12	7-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-3-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-1,7-나프티리딘-8-온
13	2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-2,7-나프티리딘-1-온
14	6-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-2-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,6-나프티리딘-5-온
15	2-[(4S)-4-[(5-아세틸-6-옥소-1H-피리다진-4-일)아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
16	2-[(4S)-4-[(5-아세틸-6-옥소-1H-피리다진-4-일)아미노]펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
17	6-[5-(다이플루오로메톡시)피리딘-2-일]-8-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
18	6-[8-플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-6-일]피리딘-3-카르보니트릴
19	8-플루오로-6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
20	7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
21	7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일]아이소퀴놀린-1-온
22	7-플루오로-6-(5-메톡시피리미딘-2-일)-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
23	5-[7-플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-6-일]피라진-2-카르보니트릴
24	2-[7-플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-6-일]피리미딘-5-카르보니트릴
25	6-[7-플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-6-일]피리딘-3-카르보니트릴
26	6-(2,3-다이하이드로-1-벤조푸란-7-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온

[1837]

27	6-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-5-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
28	6-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
29	6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]퀴나졸린-4-온
30	6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-1H-퀴나졸린-2,4-다이온
31	7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-피리딘-2-일아이소퀴놀린-1-온
32	7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메톡시)피리딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
33	6-[5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
34	7-플루오로-6-(5-플루오로피리미딘-2-일)-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
35	7-플루오로-6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
36	2-[(4R)-4-사이클로프로필-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
37	7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
38	1-[6-[8-플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-6-일]피리딘-3-일]사이클로프로판-1-카르보니트릴
39	8-플루오로-2-[rac-(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-[1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필]피리딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
40	8-플루오로-6-[5-(메틸설폰이미도일)피리딘-2-일]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
41	8-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피리딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
42	6-[5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
43	6-[5-(다이플루오로메톡시)피리딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
44	7-클로로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
45	3-메틸-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
46	4-메틸-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
47	6-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]프로필]-2-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,6-나프티리딘-5-온
48	8-플루오로-2-[3-[(1R,2R,5S)-3-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
49	6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
50	6-[5-(1-아미노-2,2,2-트라이플루오로에틸)피리딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
51	6-[5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일]-7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
52	7,8-다이플루오로-6-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
53	6-[5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온

[1838]

54	7,8-다이플루오로-6-(5-플루오로피리미딘-2-일)-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
55	7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
56	6-[5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일]-7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
57	6-[5-(다이플루오로메톡시)피리딘-2-일]-7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
58	6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]퀴나졸린-4-온
59	6-플루오로-7-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
60	6-플루오로-7-(5-플루오로피리미딘-2-일)-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
61	7-플루오로-2-[3-[1-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로프로필]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
62	6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)퀴나졸린-4-온
63	6-플루오로-7-(5-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
64	6-플루오로-7-(5-플루오로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
65	7-(4-아미노-5-사이클로프로필피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
66	7-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
67	7-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
68	7-플루오로-2-[[(1R,2R)-2-[(1S)-1-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]에틸]사이클로프로필]메틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
69	7-플루오로-6-[5-[3-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리미딘-2-일]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
70	4-아미노-2-[7-플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]아이소퀴놀린-6-일]피리미딘-5-카르보니트릴
71	6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]아이소퀴놀린-1-온
72	7-플루오로-2-[3-[1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아제티딘-2-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
73	7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-5-메틸-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
74	7-플루오로-6-[5-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-2-일]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
75	6-[5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)피리딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
76	6-[5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
77	6-(4-아미노-5-메틸피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
78	7-(4-아미노-5-메틸피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
79	7-(2-아미노-5-메틸피리미딘-4-일)-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
80	6-(2-아미노-5-메틸피리미딘-4-일)-7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온

[1839]

81	6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
82	7-[5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
83	7-(5-사이클로프로필피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
84	7-플루오로-6-(5-메틸설포닐피리미딘-2-일)-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
85	7,8-다이플루오로-2-[4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
86	2-[(4R)-4-뷰테리오-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7,8-다이플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
87	2-[(4S)-4-뷰테리오-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7,8-다이플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
88	7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
89	(S)-2-(2,2-다이플루오로-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
90	(S)-7-플루오로-2-(2-옥소-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
91	7-플루오로-2-(3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)벤질)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
92	6-[5-(다이메틸아미노)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
93	7-플루오로-6-[1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)피라졸-3-일]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
94	6-(6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
95	6-플루오로-7-(5-메틸피리미딘-2-일)-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
96	6-(5-아미노-4-플루오로피리딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
97	6-[5-아미노-4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
98	6-(5-클로로피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
99	7-플루오로-6-[5-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)피리미딘-2-일]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
100	6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
101	4-아미노-2-[7-플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-6-일]피리미딘-5-카르보니트릴
102	6-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
103	6-(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
104	6-[4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
105	6-[2-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-4-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
106	7-플루오로-6-[4-(메틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
107	6-(4-아미노-5-사이클로프로필피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온

[1840]

108	7-[4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
109	6-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
110	4-아미노-2-[7,8-다이플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-6-일]피리미딘-5-카르보니트릴
111	6-(4-아미노-5-니트로피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
112	6-(5,5-다이메틸-6,7-다이하이드로피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
113	6-[4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
114	6-[2-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-4-일]-7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
115	6-플루오로-7-[4-(메틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
116	7-[4-(사이클로프로필아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
117	7-[4-(에틸아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
118	6-(7,8-다이하이드로-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-2-일)-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
119	1-[2-[7-플루오로-1-옥소-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-6-일]-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일]아제티딘-3-카르보니트릴
120	7-플루오로-2-[3-[(2S)-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]피롤리딘-2-일]프로폭]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
121	6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[3-[(2S)-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]피롤리딘-2-일]프로폭]아이소퀴놀린-1-온
122	6-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[3-[(2S)-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]피롤리딘-2-일]프로폭]아이소퀴놀린-1-온
123	6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로부틸]에틸]아이소퀴놀린-1-온
124	6-플루오로-7-[4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
125	4-아미노-2-[6-플루오로-4-옥소-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-7-일]피리미딘-5-카르보니트릴
126	6-플루오로-7-(5-메틸설포닐피리미딘-2-일)-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
127	6-플루오로-7-[5-(2-하이드록시에톡시)피리미딘-2-일]-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
128	7-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
129	7-플루오로-6-[5-(2-하이드록시에톡시)피리미딘-2-일]-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
130	7,8-다이플루오로-2-[[3-[[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]메틸]사이클로부틸]메틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
131	7,8-다이플루오로-2-[(Z,4R)-3-플루오로-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜트-2-엔 yl]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
132	7,8-다이플루오로-2-[(Z,4S)-3-플루오로-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜트-2-엔 yl]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
133	7,8-다이플루오로-2-[(E,4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜트-2-엔 yl]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
134	6-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(E,4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜트-2-엔 yl]아이소퀴놀린-1-온

[1841]

135	7-플루오로-2-[(4R)-5-메톡시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
136	7-플루오로-2-[4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]옥시]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
137	6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[4-메틸-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
138	7-플루오로-2-[3-[(2R,4S)-4-하이드록시-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]피롤리딘-2-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
139	2-[3-[(2R)-4,4-다이플루오로-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]피롤리딘-2-일]프로필]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
140	7-플루오로-2-[3-[(2R,4R)-4-플루오로-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]피롤리딘-2-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
141	7-플루오로-2-[3-[(2R,4S)-4-플루오로-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]피롤리딘-2-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
142	7-플루오로-2-[3-[(6R)-5-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]-5-아자스피로[2.4]헵탄-6-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
143	6-[4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[3-[(6R)-5-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]-5-아자스피로[2.4]헵탄-6-일]프로필]아이소퀴놀린-1-온
144	6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-[(4R)-4-사이클로프로필-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-7-플루오로아이소퀴놀린-1-온
145	4-아미노-2-[2-[(4R)-4-사이클로프로필-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-7-플루오로-1-옥소아이소퀴놀린-6-일]피리미딘-5-카르보니트릴
146	6-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-2-[(4R)-4-사이클로프로필-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-7-플루오로아이소퀴놀린-1-온
147	6-[4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-2-[(4R)-4-사이클로프로필-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-7-플루오로아이소퀴놀린-1-온
148	7-플루오로-2-[3-[(2S)-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아제티딘-2-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
149	7-플루오로-2-[3-[(2R)-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아제티딘-2-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
150	6-플루오로-3-[3-[1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아제티딘-2-일]프로필]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]퀴나졸린-4-온
151	6-플루오로-3-[3-[(2S)-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아제티딘-2-일]프로필]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]퀴나졸린-4-온
152	6-플루오로-3-[3-[(2R)-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아제티딘-2-일]프로필]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]퀴나졸린-4-온
153	6-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[3-[1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아제티딘-2-일]프로필]아이소퀴놀린-1-온
154	7-플루오로-2-[3-[2-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]피라졸리딘-1-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
155	6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]퀴나졸린-4-온
156	7-[5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]퀴나졸린-4-온
157	7-(5-클로로피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥실]퀴나졸린-4-온
158	6-[4-(2,2-다이플루오로에틸아미노)-5-메톡시피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
159	7-[4-(2,2-다이플루오로에틸아미노)-5-메톡시피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]퀴나졸린-4-온
160	(3R)-6-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-2-일]-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥산니트릴
161	7,8-다이플루오로-2-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헵트-5-이닐]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온

[1842]

162	(2R)-5-[7-플루오로-1-옥소-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-2-일]-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜탄니트릴
163	7,8-다이플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
164	6-플루오로-3-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]퀴나졸린-4-온
165	6-[5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
166	6-(5-클로로피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
167	6-[6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4R)-5-하이드록시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
168	2-[(4R)-5-(다이플루오로메톡시)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
169	7-플루오로-2-[(4R)-4-(5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]부틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
170	7-플루오로-2-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥스-5-이닐]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
171	7,8-다이플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]헥스-5-이닐]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
172	7-플루오로-2-[3-[메틸-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]아미노]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
173	2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-6-[4-(트라이플루오로메틸)피라졸-1-일]아이소퀴놀린-1-온
174	7-플루오로-2-[3-[(2R,4R)-4-메틸-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]피롤리딘-2-일]프로필]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
175	6-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-[3-[(2R,4R)-4-메틸-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]피롤리딘-2-일]프로필]아이소퀴놀린-1-온
176	6-플루오로-3-[3-[(2R,4R)-4-메틸-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]피롤리딘-2-일]프로필]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]퀴나졸린-4-온
177	7-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-[3-[(2R,4R)-4-메틸-1-[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]피롤리딘-2-일]프로필]퀴나졸린-4-온
178	6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로펜틸]에틸]아이소퀴놀린-1-온
179	7-플루오로-2-[2-[(1R,2S)-2-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로펜틸]에틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
180	2-[(4R)-5-에톡시-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]-7-플루오로-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
181	7-플루오로-2-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]-5-(트라이듀테리오메톡시)펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]아이소퀴놀린-1-온
182	(R)-7-플루오로-2-(3-(2-(6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아이소인돌린-1-일)프로필)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
183	7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
184	6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
185	(S)-2-(7-플루오로-1-옥소-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-6-일)-6H-피리미도[5,4-b][1,4]옥사진-7(8H)-온
186	(S)-6-(4-(아제티딘-1-일)-5-메톡시피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
187	(S)-6-(4-(아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온

[1843]

188	(S)-7-(4-(아제티딘-1-일)-5-메톡시피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온
189	(S)-7-(4-(아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온
190	(S)-6-플루오로-7-(4-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온
191	(S)-7-플루오로-6-(4-(3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
192	(S)-6-(4-아미노-5-에톡시피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
193	(S)-6-(6-아미노-5-에톡시피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
194	(S)-6-(4-아미노-5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
195	(S)-6-(6-아미노-5-메톡시피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
196	6-[4-아미노-5-(트라이듀테리오메톡시)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4S)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]펜틸]아이소퀴놀린-1-온
197	(S)-6-(4-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
198	(S)-6-(4-아미노피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
199	(S)-6-(5-아미노피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
200	(S)-7-(5-클로로피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온
201	(S)-6-플루오로-7-(4-모르폴리노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온
202	(S)-6-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
203	(S)-6-(4-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
204	(S)-6-(4-아미노피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
205	(S)-6-(5-아미노피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
206	(S)-7-(5-클로로피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온
207	(S)-6-플루오로-7-(4-모르폴리노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온
208	(S)-6-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
209	(S)-6-(4-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
210	(S)-6-(4-아미노피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
211	(S)-6-(5-아미노피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
212	(S)-7-(5-클로로피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온
213	(S)-6-플루오로-7-(4-모르폴리노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온

[1844]

214	(S)-6-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
215	(S)-6-(4-(에틸아미노)-5-메톡시피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
216	(S)-6-(4-(사이클로프로필아미노)-5-메톡시피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
217	(S)-7-플루오로-6-(5-메톡시-4-(옥세탄-3-일아미노)피리미딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
218	(S)-7-플루오로-6-(4-((2-하이드록시에틸)아미노)-5-메톡시피리미딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
219	(S)-6-(4-((1-(다이플루오로메틸)사이클로프로필)아미노)-5-메톡시피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
220	(S)-7-(4-(사이클로프로필아미노)-5-메톡시피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온
221	(S)-6-(4-(사이클로프로필아미노)-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
222	(S)-6-(5-(다이플루오로메틸)-4-((2-하이드록시에틸)아미노)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
223	6-(5-(다이플루오로메틸)-4-(((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)아미노)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-((S)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
224	(S)-6-(6-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
225	(S)-6-(6,6-다이옥시도-5,7-다이하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
226	6-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
227	6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1S,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
228	7-플루오로-2-(((1S,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
229	7-플루오로-2-(((3R,5R)-5-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
230	6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((3R,5R)-5-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
231	6-(4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
232	7,8-다이플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
235	6-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
236	6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
237	6-플루오로-3-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-7-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온
238	7-(4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온

[1845]

239	7-플루오로-2-(((1S,3R)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
240	6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1S,3R)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
241	6-(4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
242	7-플루오로-6-(5-메틸피리미딘-2-일)-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
243	6-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
244	7-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온
245	6-(4-아미노-5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
246	6-(5-클로로피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
247	7-(5-클로로피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온
248	6-(5-클로로피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
249	6-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
250	6-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
251	6-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
252	6-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
253	6-(5-(다이플루오로메틸)피라진-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
254	7-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-6-플루오로-3-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온
255	6-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
256	7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
257	6-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
258	6-(5-(다이플루오로메틸)피라진-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
259	6-(5-(다이플루오로메톡시)피라진-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
260	6-(4-아미노-5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온

[1846]

261	7-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온
262	6-(6-아미노-5-메틸피라진-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
263	6-(6-아미노-5-메톡시피라진-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
264	6-(6-아미노-5-(다이플루오로메틸)피라진-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
265	7-(4-아미노-5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온
266	7-플루오로-6-(5-(옥세탄-3-일)피라진-2-일)-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
267	7-플루오로-6-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
268	7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
269	6-(6-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
270	6-(5-사이클로프로필피라진-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
271	6-(5-아미노-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
272	7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
273	6-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-5(6H)-온
274	7-플루오로-6-(5-(메틸아미노)피라진-2-일)-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
275	6-(5-(3-아미노옥세탄-3-일)피라진-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
276	6-(4-아미노-5-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
277	6-(5-(에틸아미노)피라진-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
278	6-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
279	6-(5-(1,1-다이플루오로-2-하이드록시에틸)피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
280	6-(5-클로로피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
281	6-플루오로-3-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-7-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)퀴나졸린-2,4(1H,3H)-다이온
282	6-(4-아미노-5-클로로-6-사이클로프로필피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
283	7-플루오로-6-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-2-일)-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온

[1847]

284	7-플루오로-6-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피리미딘-2-일)-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
285	8-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
286	(S)-7-플루오로-6-(4-(3-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)아제티딘-1-일)-5-메톡시피리미딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
287	(S)-6-플루오로-7-(4-(3-하이드록시-3-(트라이플루오로메틸)아제티딘-1-일)-5-메톡시피리미딘-2-일)-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온
288	6-플루오로-7-(4-((2R,3R)-3-하이드록시-2-메틸아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-3-((S)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온
289	(S)-2-(7-플루오로-1-옥소-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-(트라이플루오로메틸)니코티노니트릴
290	(S)-6-아미노-2-(7-플루오로-1-옥소-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-6-일)-5-(트라이플루오로메틸)니코티노니트릴
291	(S)-6-아미노-2-(7-플루오로-1-옥소-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-6-일)니코티노니트릴
292	(S)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
293	(S)-6-(6-아미노-5-클로로피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
294	(S)-7-(6-아미노-5-클로로피리딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온
295	(S)-6-(7-플루오로-1-옥소-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-6-일)-2-(트라이플루오로메틸)니코티노니트릴
296	(S)-7-플루오로-6-(5-메틸-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
297	(S)-6-(4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)아이소퀴놀린-1(2H)-온
298	(S)-7-플루오로-6-(4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
299	(S)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(1H-피라졸 o[3,4-d]피리미딘-6-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
300	(S)-7-플루오로-6-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
301	(S)-6-(4-(다이플루오로메틸)티아졸-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
302	(S)-6-(5-(아미노메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
303	(S)-6-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)아이소퀴놀린-1(2H)-온
304	(S)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(피라졸 o[1,5-a]피리딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
305	(S)-7-플루오로-6-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
306	(S)-6-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
307	(S)-6-(벤조[d]옥사졸-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
308	(S)-6-(벤조[d]티아졸-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
309	(S)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)티아졸-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온

[1848]

310	(S)-6-(4-(사이클로프로필아미노)-6-메틸피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
311	7-플루오로-6-(4-((2S,3R)-3-하이드록시-2-메틸아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-2-((S)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
312	7-플루오로-6-(4-((2S,4S)-4-하이드록시-2-메틸피롤리딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-2-((S)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
313	7-플루오로-6-(4-((2S,4R)-4-하이드록시-2-메틸피롤리딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-2-((S)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
314	6-플루오로-7-(4-((2S,3R)-3-하이드록시-2-메틸아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-3-((S)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온
315	(S)-6-(4-아미노-6-메틸피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
316	(S)-6-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
317	(S)-6-(4-(1,1-다이옥시도티아졸리딘-3-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
318	6-(4-((2R,4S)-2,4-다이메틸아제티딘-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-((S)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
319	(S)-6-(4-아미노-5-클로로-6-메틸피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
320	(S)-7-(4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)퀴나졸린-4(3H)-온
321	(S)-7-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)퀴나졸린-4(3H)-온
322	(S)-7-플루오로-6-(6-플루오로퀴나졸린-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
323	(S)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(4-(트라이플루오로메틸)옥사졸-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
324	(S)-6-(6-아미노-5-(다이플루오로메틸)피라진-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
325	(S)-6-(4-아미노-5-아이소프로필피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
326	(S)-6-(3-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
327	(S)-6-(4-아미노-6-메틸-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
328	(S)-6-(3-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
329	(S)-6-(5-(다이플루오로메틸)피라진-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
330	(S)-6-(6-(다이플루오로메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
331	(S)-7-플루오로-6-(4-메톡시-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
332	(S)-6-(8-아미노이미다조[1,2-a]피라진-6-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
333	(S)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(티아졸 o[5,4-b]피리딘-5-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온

[1849]

334	(S)-6-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
335	(S)-7-플루오로-6-(7-플루오로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
336	(S)-7-플루오로-6-(5-(2-플루오로페닐)피리미딘-2-일)-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
337	(S)-7-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온
338	(S)-7-(5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)퀴나졸린-4(3H)-온
339	(S)-6-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)아이소퀴놀린-1(2H)-온
340	(S)-7-(5-(다이플루오로메톡시)피리딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)퀴나졸린-4(3H)-온
341	(S)-6-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
342	(S)-7-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)퀴나졸린-4(3H)-온
343	(S)-6-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)아이소퀴놀린-1(2H)-온
344	(S)-6-(4-아미노-5-(3-플루오로옥세탄-3-일)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
345	(S)-6-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)아이소퀴놀린-1(2H)-온
346	(S)-7-(5-(다이플루오로메틸)피라진-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)퀴나졸린-4(3H)-온
347	(S)-7-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)퀴나졸린-4(3H)-온
348	(S)-6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)아이소퀴놀린-1(2H)-온
349	(S)-6-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
350	(S)-6-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)아이소퀴놀린-1(2H)-온
351	(S)-6-(6-아미노-5-클로로피라진-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
352	(S)-7-(6-아미노-5-클로로피라진-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온
353	(S)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
354	(S)-4-아미노-6'-플루오로-3'-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-[2,7'-bi 퀴나졸린]-4'(3'H)-온
355	(S)-6-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)아이소퀴놀린-1(2H)-온
356	(S)-6-(4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)아이소퀴놀린-1(2H)-온
357	(S)-6-(4-아미노-5,7-다이하이드로 furo[3,4-d]피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
358	(S)-6-(4-아미노-7,7-다이메틸-5,7-다이하이드로 furo[3,4-d]피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
359	(S)-6-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)아이소퀴놀린-1(2H)-온

[1850]

360	(S)-6-(4-아미노-5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)아이소퀴놀린-1(2H)-온
361	(S)-6-(4-아미노-5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)아이소퀴놀린-1(2H)-온
362	(S)-6-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-7,8-다이플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)아이소퀴놀린-1(2H)-온
363	(S)-6-(4-아미노퀴나졸린-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
364	(S)-7-(4-아미노-5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)퀴나졸린-4(3H)-온
365	(S)-6-(4-아미노-1,3,5-트라이아진-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
366	(S)-6-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트라이아진-2-일)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
367	(S)-7-(4-아미노-5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)퀴나졸린-4(3H)-온
368	(R)-6-(6-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
369	(R)-6-(4-아미노-5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
370	(R)-6-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
371	(R)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(다이플루오로메톡시)피라진-2-일)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
372	(R)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-(5-(다이플루오로메틸)피라진-2-일)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
373	(R)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-(5-(다이플루오로메톡시)피라진-2-일)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
374	(R)-7-(4-아미노-5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
375	(R)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7,8-다이플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
376	(R)-6-(4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
377	(R)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
378	(R)-6-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
379	(R)-6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
380	(R)-6-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
381	(R)-6-(5-클로로피리미딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
382	(R)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-플루오로-7-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온

[1851]

383	(R)-7-(4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
384	(R)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
385	(R)-7-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
386	(R)-6-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-2-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-5(6H)-온
387	(R)-6-(4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
388	(R)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
389	(R)-6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
390	(R)-7-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
391	(R)-6-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
392	(R)-6-(5-클로로피리미딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
393	(R)-7-(4-아미노-5-메톡시피리미딘-2-일)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
394	(R)-7-(5-클로로피리미딘-2-일)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
395	(R)-7-(6-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
396	(R)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)티아졸-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
397	(R)-6-(4-아미노-5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
398	(R)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-(3,4-다이하이드로-2H-피란-6-일)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
399	(R)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
400	(R)-6-(5-아미노-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
401	(R)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
402	(R)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-(5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
403	(R)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-플루오로-7-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온
404	(R)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)피리도[2,3-d]피리미딘-4(3H)-온
405	(R)-2-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-1,6-나프티리딘-5(6H)-온
406	(R)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온

[1852]

407	(R)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7,8-다이플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
408	(R)-6-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-2-(5-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,6-나프티리딘-5(6H)-온
409	(R)-6-(6-아미노-5-플루오로피리딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
410	(R)-6-(6-아미노-5-클로로피리딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
411	(R)-2-아미노-6-(2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-1-옥소-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-6-일)니코티노니트릴
412	(R)-6-(6-아미노-5-메틸피리딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
413	(R)-7-(5-사이클로프로필피라진-2-일)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
414	(R)-7-(4-아미노-5-클로로-6-사이클로프로필피리미딘-2-일)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
415	(R)-6-(6-아미노-5-메톡시피라진-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
416	(R)-6-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
417	(R)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
418	(R)-6-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7,8-다이플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
419	(R)-7-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
420	(R)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-플루오로-7-(5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온
421	(R)-6-(5-아미노-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
422	(R)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-모르폴리노피라진-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
423	(R)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
424	(R)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(다이플루오로메틸)피라진-2-일)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
425	(R)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-(3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-6-일)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
426	(R)-7-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
427	6-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]-5-(트라이듀테리오메톡시)펜틸]아이소퀴놀린-1-온
428	6-[5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]-5-(트라이듀테리오메톡시)펜틸]아이소퀴놀린-1-온
429	6-[4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-7-플루오로-2-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]-5-(트라이듀테리오메톡시)펜틸]아이소퀴놀린-1-온

[1853]

430	6-플루오로-3-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]-5-(트라이듀테리오메톡시)펜틸]-7-[5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]퀴나졸린-4-온
431	7-[5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]-5-(트라이듀테리오메톡시)펜틸]퀴나졸린-4-온
432	7-[4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]-5-(트라이듀테리오메톡시)펜틸]퀴나졸린-4-온
433	7-[4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일]-6-플루오로-3-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]-5-(트라이듀테리오메톡시)펜틸]퀴나졸린-4-온
434	7-플루오로-2-[(4R)-4-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피리다진-4-일]아미노]-5-(트라이듀테리오메톡시)펜틸]-6-[5-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜]아이소퀴놀린-1-온
435	(R)-7-플루오로-2-(4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메톡시)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
436	7-플루오로-2-(2-((1S,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)에틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
437	7-플루오로-2-(2-((1S,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
438	6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)벤질)아이소퀴놀린-1(2H)-온
439	(R)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
440	7-플루오로-2-(2-((2R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)피롤리딘-2-일)에틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
441	6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(2-((3R,4R)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)테트라하이드로푸란-3-일)에틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
442	7-플루오로-2-((3S,4S)-3-하이드록시-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
443	7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
444	6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
445	7-플루오로-2-((3R,4S)-3-하이드록시-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
446	7-플루오로-2-(((1S,3R)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
447	6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1S,3R)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
448	7-(5-클로로피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)퀴나졸린-4(3H)-온
449	7-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)퀴나졸린-4(3H)-온
450	7-플루오로-2-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)에틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
451	6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)에틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
452	6-플루오로-3-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로부틸)에틸)-7-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온

[1854]

453	(R)-7-플루오로-2-(6,6,6-트라이플루오로-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
454	7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)옥시)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
455	6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)옥시)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
456	6-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)옥시)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
457	7-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)옥시)사이클로헥실)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온
458	7-(4-브로모-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온
459	4-브로모-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
460	(R)-7-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-3-(4-사이클로프로필-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
461	(R)-7-(4-아미노-5-클로로피리미딘-2-일)-3-(4-사이클로프로필-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
462	(R)-7-(4-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-3-(4-사이클로프로필-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
463	6-플루오로-3-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)-7-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온
464	7-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-플루오로-3-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)퀴나졸린-4(3H)-온
465	7-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피라진-2-일)-6-플루오로-3-(2-((1R,2S)-2-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로펜틸)에틸)퀴나졸린-4(3H)-온
466	(R)-2-(6-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
467	(R)-6-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-2-(6-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)헥실)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
468	(R)-3-(4-사이클로프로필-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-7-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
469	(R)-7-(4-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-3-(4-사이클로프로필-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
470	(R)-7-(5-클로로피리미딘-2-일)-3-(4-사이클로프로필-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
471	(R)-3-(4-사이클로프로필-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-6-플루오로-7-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)퀴나졸린-4(3H)-온
472	(R)-7-(4-아미노-5-(다이플루오로메톡시)피리미딘-2-일)-3-(4-사이클로프로필-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
473	(R)-2-(5-(다이메틸아미노)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
474	(R)-7,8-다이플루오로-2-(4-(5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
475	(R)-2-(4-(5-사이클로프로필-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-7,8-다이플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
476	(R)-2-(4-(5-사이클로프로필-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온

[1855]

477	(R)-2-(4-(5-(다이플루오로메틸)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)부틸)-7-플루오로-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
478	7-플루오로-2-((4S)-2-하이드록시-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
479	7-플루오로-2-((2S,4S)-2-하이드록시-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
480	7-플루오로-2-((2R,4S)-2-하이드록시-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
481	4,7-다이플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
482	6-(5-(다이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-4,7-다이플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
483	7-플루오로-1-옥소-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-1,2-다이하이드로아이소퀴놀린-4-카르보니트릴
484	4-클로로-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
485	7-플루오로-4-메틸-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
486	4-아미노-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아이소퀴놀린-1(2H)-온
487	7-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)-6-플루오로-3-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온
488	6-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
489	(R)-6-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)-2-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-7-플루오로아이소퀴놀린-1(2H)-온
490	(R)-7-([1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)-3-(5-(다이플루오로메톡시)-4-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)펜틸)-6-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온
491	7-플루오로-6-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
실시예	명칭
492	7-플루오로-6-(5-메톡시피리미딘-2-일)-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
493	7,8-다이플루오로-6-(5-메톡시피리미딘-2-일)-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
494	7-플루오로-6-(6-플루오로-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일)-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
495	7-플루오로-6-(5-(2-하이드록시에톡시)피리미딘-2-일)-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
496	6-(7,7-다이플루오로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[c]피리딘-3-일)-7-플루오로-2-(((1R,3S)-3-((6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아미노)사이클로헥실)메틸)아이소퀴놀린-1(2H)-온
497	6-플루오로-7-(5-메톡시피리미딘-2-일)-3-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]퀴나졸린-4-온
498	6-플루오로-7-(5-메톡시피리미딘-2-일)-3-[[(1R,3S)-3-[[6-옥소-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피리다진-4-일]아미노]사이클로헥실]메틸]퀴나졸린-4-온

[1856]

[1857] **VIII.생물학적 데이터**

[1858] **PARP7에 대한 프로브 변위 분석**

[1859] c. PARP7 NAD+ 결합 부위로부터 비오틴화 프로브 (RBN011147; 문헌[Wigle et al., Cell Chemical Biology, 2020, pp. 877-887])의 변위를 Mesoscale Discovery 전기화학발광 분석을 사용하여 시험관내에서 측정하였다. PBS 완충액 중의 비오틴화 프로브(78 nM, 2x Kd) 20 μl를 MSD 스트렙타비딘 코팅된 플레이트(Cat.# L21SA)에서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 플레이트를 PBS로 3회 세척한 후, 1% BSA가 함유된 PBS 완충액 중에서 하룻밤 동안 차단시켰다. PBS로 3회 세척하여 BSA를 제거하고, 남아있는 PBS를 플레이트에서 털어내고, PARP7 분석 완충액(20 mM Hepes, pH 7.4, 100 mM NaCl, 0.1% BSA, 1 mM DTT, 0.002% Tween-20) 10 ml를 384웰 MSD 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 다음으로, Greiner LDV 폴리프로필렌 플레이트(#781201)에서 각각의 시험 화합물의 용량 반응 곡선에 따라 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 10 nM의 PARP7 단백질 10 ml를, 고정된 프로브가 포함된 MSD 플레이트에 첨가하였다. 1.5시간 동안 상호작용이 평형에 이르게 한 후, SULFO-TAG 표지된 항-GST 항체(Cat.# R32AA-1) 10 ml를 각각의 웰에 첨가하고, 실온에서 추가로 1.5시간 동안 인큐베이션하였다. 최종적으로, 웰 내 기포를 방지하기 위해 Bravo 액체 처리기를 사용하여 MSD 판독 완충액 T(4x, Cat. # R92C-1) 10 ml를 각각의 웰에 첨가한 후, 플레이트를 MSD 기기에서 판독하였다. 이어서, 광 강도를 측정하여 플레이트 상에 고정된 프로브에 결합된 PARP7의 양을 정량화하였다. 따라서, PARP7/프로브 상호작용을 대체하는 화합물의 능력으로 인해 광 방출이 감소하였다. DMSO(음성) 및 10 mM GS-11154611(양성)을 함유

하는 대조군 웰을 사용하여, 억제율%를 계산한 후에, 값을 화합물 농도의 함수로 플롯팅하고, 4-파라미터 피트(4-parameter fit)를 적용하여 IC_{50} 값을 얻었다.

[1860] **Phospho-STAT1(Tyr701) LANCE Ultra TR-FRET 검출 분석**

[1861] d. LANCE Ultra phospho-STAT1 (Tyr701) 키트는 간단하고 균질한 LANCE Ultra 샌드위치 분석(Cat. #TRF4028M)을 사용하여 세포 용해물에서 인산화된 STAT1을 검출하도록 설계되었다. 이러한 분석은 NCI-H1373 세포에서 세포 STAT1(Tyr701에서 인산화됨)의 내인성 수준의 화합물 유도를 평가하기 위한 것이었다. NCI-H1373 세포를 10% 열 불활성화된 FBS, GlutaMAX, 1% 페니실린-스트렙토마이신이 함유된 RPMI 1640 배지에서 배양하였다. Echo 음향 액체 처리기를 사용하고 Echo 인증 384웰 폴리프로필렌 마이크로플레이트 투명 편평 바닥 소스 플레이트를 사용하여, 화합물 희석액 60 nl를 Greiner(#781080) 세포 배양 마이크로플레이트로 옮겼다. NCI-H1373 세포를 이러한 화합물 스폿팅된 배양 플레이트에 성장 배지 60 μL 부피 중 웰당 30,000개 세포로 시딩하였다. 플레이트를 5% CO_2 가습 인큐베이터에서 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 배지를 제거하고, 제조업체의 권장 프로토콜에 따라 세포를 처리하였다. 간략하게, 보충된 용해 완충액 20 mL를 각각의 웰에 첨가하고, 400 rpm으로 1시간 동안 진탕시켰다. 다음으로, 검출 완충액 중에서 제조한 재혼합 항체 용액 5 μl(vol/vol)를 각각의 웰에 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 300 rpm으로 1분간 회전시킨 후, 플레이트를 Eu3+ 크립테이트용으로 설정된 EnVision 플레이트 판독기에서 판독하고, 2가지 상이한 파장(665 nm와 620 nm)에서 형광 발광을 측정하였다. 이어서, 각각의 웰에 대한 HTRF 비(665 nm/620 nm)를 계산하여 세포 용해물 중의 pSTAT1의 양을 측정한 다음에, 데이터를 10 μM GS-1154611 양성 대조군과 DMSO 음성 대조군에 대해 정규화하였다. 이어서, 값을 화합물 농도의 함수로 플롯팅하고, 4-파라미터 피트를 적용하여 EC_{50} 값을 얻었다.

[1862] VIII.생물학적 데이터

실시예	MSD 프로브 변위 PARP7 IC_{50} (nM)	NH1373 pSTAT1 EC_{50} (nM)
1	0.5	97.808
2	33	10000
3	0.3	107.6
4	0.2	95.638
5	0.3	142.67
6	0.7	433.96
7	0.3	61.263
8	0.2	19.241
9	0.4	92.097
10	0.7	290.74
11	0.2	32.387
12	23	10000
13	3.7	10000
14	0.5	94.346
15	0.3	575.88
16	0.2	25.17
17	0.4	117.3
18	0.4	163.9
19	0.3	74.093
20	0.3	14.632
21	0.3	136.01
22	0.4	71.264
23	0.4	2299.9
24	0.9	219.67
25	0.6	135.85
26	0.4	10000
27	25	10000
28	>33	2182.3
29	1.6	31.62
30	0.3	18.604
31	0.2	2177.8
32	2.6	187.39
33	0.5	168.22
34	0.6	429.41
35	0.5	436.06
36	0.7	74.083
37	0.4	42.73
38	0.3	579.38
39	2.5	890.3
40	2.7	10000
41	3.7	143.9
42	1.0	132.52
43	0.76	311.2
44	0.67	10000
45	1.194	616.54
46	0.824	431.87
47	1.273	10000
48	0.897	337.57
49	0.413	54.056
50	2.134	2764.3
51	0.75	44.91
52	0.763	164.38
53	0.496	17.041
54	0.685	155.79
55	0.692	39.103
56	0.579	67.153
57	0.613	143.68
58	0.484	123.9

[1863]

[1864]

59	0.82	386.2
60	0.897	771.89
61	1.267	638.31
62		31.341
63		7.148
64		37.324
65		29.163
66		71.498
67		218.28
68		10000
69		147.87
70		22.068
71		5.94
72		5.846
73		733.62
74		65.288
75		54.217
76	0.41	21.259
77		13.512
78		316.55
79		1504.3
80		478.89
81		4.257
82		63.362
83		58.169
84		263.02
85		112.86
86		9.215
87		10000
88		86.195
89		40.5
90		52.02
91		290.1
92		11.055
93		45.934
94		22.811
95		97.052
96		557.64
97		67.275
98		9.667
99		1276
100		4.352
101		12.633
102		8.233
103		39.788
104	0.33	4.596
105		464.8
106		2.31
107		2.216
108		29.386
109		8.594
110		13.443
111		6.672
112		2.074
113		6.93
114		852.46
115		3.419
116		6.696
117		5.206
118		9.836

[1865]

119		3.356
120		9.727
121		5.156
122		8.042
123		6.29
124		11.415
125		84.79
126		1285.5
127		474.23
128		16.726
129		77.781
130		1467.3
131		158.31
132		3.469
133		2.835
134		5.191
135		17.706
136		75.94
137		50.554
138		55.533
139		64.841
140		585.41
141		16.233
142		38.626
143		26.535
144		3.547
145		14.126
146		14.549
147		39.139
148		398.86
149		3.981
150		19.099
151		58.698
152		0.508
153		10.926
154		115.34
155	0.2	21.228
156	0.29	22.112
157		22.701
158		109.34
159		282.62
160		218.76
161		28.661
162		662.32
163	0.341	62.773
164		219.07
165		159.27
166		128.24
167		103.16
168	0.256	1.316
169		61.909
170		195.3
171		257.15
172		1010.1
173		269.5
174		286.55
175		57.544
176		185.65
177		537.12
178		1.8

179		4.032
180		1.893
181		14.228
182		82.484
183		6.393
184	0.311	1.803
185	0.11	1753.6
186		66.081
187		20.692
188		41.951
189		14.658
190		29.879
191		26.947
192		2.238
193		22.286
194		6.604
195		8.145
196		6.133
197		638.14
198		276.21
199		316.89
200		29.138
201		4.03
202		1.845
203	0.188	11.045
204		45.121
205		75.812
206	0.188	9.337
207		157.05
208		206.04
209		41.225
210		132.03
211		28.251
212		36.63
213		11.481
214		17.871
215		36.146
216		39.276
217		1578.4
218		1101.4
219		430.41
220		194.74
221		15.255
222		257.58
223		33.281
224		6.144
225		957.03
226		5.344
227		15.689
228		10000
229		72.525
230		115.02
231		5.925
232		1.67
233		1.954
234		1.554
235		4.38
236		32.188
237		10000
238		10000

[1866]

[1867]

239		5.367
240		4.346
241		6.38
242		9.438
243		2.981
244		5.193
245		8.132
246		3.782
247		8.797
248		3.435
249		32.425
250		4.712
251		47.341
252		16.181
253		9.413
254		31.873
255		9.1
256		30.185
257		25.134
258		31.684
259		183.4
260		12.665
261		6.098
262		192.9
263		121.99
264		76.127
265		52.257
266		186.85
267		80.238
268		12.996
269		54.288
270		148.82
271		211.39
272		10000
273		10000
274		78.027
275		200.21
276		10.26
277		347.7
278		4.38
279		15.5
280		34.84
281		2.87
282		80.1
283		112.58
284		51.69
285		78.71
286		61.871
287		136.96
288		10.478
289		108.17
290		21.286
291		708.74
292		16.024
293		5.281
294		28.789
295		2018.6
296		1462.8
297		3.709
298		31.961

299	0.221	30.958
300	0.413	56.051
301	0.508	549.48
302	2.062	108.41
303	0.273	3.428
304	0.199	25.591
305	0.387	57.044
306	0.21	2.178
307	0.352	11.176
308	0.387	35.778
309	0.258	149.03
310	1.302	910.02
311	0.258	14.042
312	0.623	70.035
313	0.192	18.4
314	0.185	6.078
315		560.95
316		15.544
317		45.078
318		28.646
319		2.923
320		31.246
321		4.108
322		5.638
323		259.78
324		4.647
325		10.62
326		113.33
327		3.049
328		78.625
329		97.709
330		1210.6
331		78.121
332		8.921
333		502.85
334		24.137
335		5.574
336		95.1
337		36.579
338		218.18
339		17.437
340		97.147
341		1.953
342		9.844
343		3.556
344		28.195
345		6.706
346		187.37
347		93.362
348		6.471
349		11.778
350		15.127
351		8.386
352		64.416
353		16.106
354		65.059
355		11.422
356		4.9
357		142.75
358		1327.7

[1868]

359		1.152
360		12.72
361		10.851
362		15.741
363		3.283
364		96.367
365		55.81
366		92.522
367		51.141
368		
369		7.351
370		8.329
371		6.776
372		7.131
373		16.587
374		44.817
375		3.839
376	0.339	3.033
377	0.179	1.146
378	0.255	2.446
379	0.14	2.429
380	0.211	4.878
381	0.28	0.885
382		2.173
383		18.537
384		2.409
385		13.336
386		2.956
387		10.379
388		2.736
389		5.137
390		11.679
391		6.298
392		1.501
393		22.741
394		1.219
395		30.386
396		48.788
397		10.078
398		423.69
399		2.98
400		56.807
401		1.628
402		3.131
403		3.654
404		1.569
405		9.67
406		1.72
407		1.99
408		4.11
409		4.49
410		0.99
411		5.28
412		17.39
413		4.593
414		10.88
415		2.486
416		6.777
417		2.281
418		4.584

[1869]

[1870]

419		14.235
420		9.408
421		110.36
422		87.89
423		445.63
424		3.114
425		9.83
426		14.177
427		2.865
428		4.167
429		7.212
430		2.63
431		6.416
432		12.703
433		15.638
434		12.96
435		2.831
436		442.69
437		101.72
438		23.139
439		533.93
440		1745.8
441		387.83
442		1850.7
443		272.82
444		25.099
445		18.481
446		269.88
447		25.631
448		6.82
449		6.42
450		11.4
451		4.757
452		35.916
453		215.15
454		7.482
455		38.21
456		48.03
457		10.6
458		2943.8
459		12.187
460		69.872
461		15.1
462		27.556
463		9.475
464		3.624
465		18.037
466		6.521
467		4.129
468		42.525
469		14.52
470		39.303
471		23.201
472		51.605
473		969.32
474		14.772
475		10.626
476		20.27
477		18.429
478		5.25

[1871]

479		82.83
480		4.14
481		3.243
482		1.939
483		4.71
484		
485		5.459
486		95.805
487		0.51
488		0.51
489		0.51
490		1.00
491		50.5
492		7
493		
494		
495		29
496		5.5
497		
498		